

ISSN 0022-9040

ISSN 2412-5660 (Moskva. Online)

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ИЗУЧЕНИЕ. ВНЕДРЕНИЕ. ПРАКТИКА.



KARDIOLOGIJA

95'2019

Том 59

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕЛЕМЕТРИИ
У БОЛЬНЫХ С ХСН

ГИПЕРТРОФИЯ МИОКАРДА
ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА
ДОНОРСКОГО СЕРДЦА

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЙ
ПОДХОД К АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ
ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ
С ПРОТЕЗАМИ КЛАПАНОВ

МЕДИЦИНСКАЯ ИНФОРМИРОВАННОСТЬ
О ФР ССЗ ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНОГО
ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ,
НАХОДЯЩИХСЯ НА СТАЦИОНАРНОМ
ЛЕЧЕНИИ (ЧАСТЬ 2)

ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ АГ
ВЫСОКОГО РИСКА
С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕЛМИСАРТАНА

14 ЛЕТ ПОСЛЕ БАЛЛОННОЙ
АНГИОПЛАСТИКИ ПРАВОЙ
КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ СЕРДЦА
У ПАЦИЕНТКИ С ХИБС

УСПЕШНЫЙ ОПЫТ КОРРЕКЦИИ
ПОСТИНФАРКТНОГО ДЕФЕКТА
МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

Один из основных препаратов для лечения ХСН согласно национальным рекомендациям¹

Превосходит иАПФ* в снижении риска смерти и госпитализации^{2,3}

Повышает фракцию выброса ЛЖ^{4,5}

для пациентов с ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ

Юпердио® – основа жизнеспасающей терапии пациентов с ХСН¹



Оптимальный результат на целевой дозе 200 мг 2 р/сутки⁶

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЮПЕРДИО®

Перед началом применения ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению. Валсартан + сакубитрил, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг и 200 мг. РУ № ЛП-003532. **Показания к применению.** Хроническая сердечная недостаточность (II–IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Препарат применяют в составе комбинированной терапии с другими препаратами для лечения хронической сердечной недостаточности в качестве замены ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II). **Способ применения и дозы.** •Целевая (максимальная суточная) доза препарата Юпердио составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. •Рекомендуемая начальная доза препарата Юпердио составляет 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата Юпердио следует увеличивать в два раза каждые 2–4 недели вплоть до достижения целевой (максимальной суточной) дозы 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. •У пациентов, не получавших ранее терапии ингибиторами АПФ или АРА II, или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Юпердио следует в дозе 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) 2 раза в сутки с медленным повышением дозы (удваивание суточной дозы 1 раз в 3–4 недели). •Применение препарата Юпердио возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ингибитора АПФ. •Пожилые пациенты: у пациентов старше 65 лет коррекция режима дозирования не требуется. •Препарат Юпердио не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. •Нарушение функции почек: у пациентов с нарушениями функции почек легкой (рСКФ 60–90 мл/мин/1,73 м²) или умеренной степени тяжести (рСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м²) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки с соблюдением осторожности. •Нарушение функции печени: у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд – Пью) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени (класс В по классификации Чайлд – Пью) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки. Препарат Юпердио не рекомендуется к применению у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд – Пью). •Способ применения: внутрь, независимо от приема пищи. **Противопоказания.** •Повышенная чувствительность к сакубитрилу или к валсартану, а также к другим вспомогательным компонентам препарата. •Одновременное применение с иАПФ, а также период 36 часов после отмены иАПФ. •Наличие ангионевротического отека в анамнезе на фоне предшествующей терапии иАПФ или АРА II. •Наследственный ангионевротический отек. •Одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²). •Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд – Пью), билирубин цирроз и холестаз. •Препарат Юпердио не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. •Беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания. •Одновременное применение с другими препаратами, содержащими АРА II, т. е. в состав препарата входит валсартан. **Особые указания.** •Длительная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Препарат Юпердио не следует применять одновременно с другими иАПФ в связи с риском развития ангионевротического отека. Применение препарата Юпердио возможно не ранее, чем через 36 часов после последнего приема препарата Юпердио. •При развитии артериальной гипотензии следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы диуретиков, сопутствующих гипотензивных средств, а также об устранении иных причин развития артериальной гипотензии (например, гиповолемия). Если, несмотря на эти меры, состояние сохранилось, дозу препарата Юпердио следует уменьшить или препарат следует отменить. Окончательная отмена препарата обычно не требуется. Перед началом применения препарата Юпердио следует провести коррекцию содержания натрия в организме и/или восполнить ОЦК. •В случае клинически значимого ухудшения функции почек следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы препарата Юпердио. При применении препарата Юпердио у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек следует соблюдать осторожность. •Гиперкалиемия: препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, препараты калия) одновременно с препаратом Юпердио следует применять с осторожностью. В случае возникновения клинически значимой гиперкалиемии следует рассмотреть такие меры, как снижение потребления калия с пищей или коррекция дозы сопутствующих препаратов. Рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови, в особенности у пациентов с такими факторами риска, как тяжелые нарушения функции почек, сахарный диабет, гипотальмодостеронизм или диета с высоким содержанием калия. •Ангионевротический отек: при развитии ангионевротического отека препарат Юпердио следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение и наблюдение пациента до полного и стойкого разрешения всех возникающих симптомов. Повторно назначать препарат Юпердио не следует. Применение препарата у пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе не изучено, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории, т. е. они могут быть подвержены повышенному риску развития ангионевротического отека. У пациентов с ангионевротическим отеком на фоне предшествующей терапии иАПФ или АРА II в анамнезе, а также у пациентов с наследственным ангионевротическим отеком применение препарата противопоказано. Пациенты негроидной расы могут быть более подвержены риску ангионевротического отека. •У пациентов со стенозом почечной артерии препарат следует применять с осторожностью, регулярно контролируя функцию почек. •Беременность и период грудного вскармливания: применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. •Следует информировать пациентов о сохраненном репродуктивном потенциале от возможных последствий применения препарата во время беременности, а также о необходимости использования надежных методов контрацепции во время лечения препаратом и в течение недели после его последнего приема. **Побочные действия.** Очень часто (≥ 10%): гиперкалиемия, артериальная гипотензия, нарушение функции почек. Часто (1–9%): кашель, головкружение, почечная недостаточность, диарея, гипотальмодостеронизм, повышенная утомляемость, головная боль, обморок, тошнота, астеня, ортостатическая гипотензия, головокружение. Иногда (0,1–1%): ангионевротический отек, постуральное головокружение. Частота неизвестна – гипертоническая (включая кожную сыпь, кожный зуд, ангиомакро). **Взаимодействие.** •Одновременное применение противопоказано: противопоказано одновременное применение препарата Юпердио с алискирен-содержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² и не рекомендовано у других пациентов). Препарат Юпердио не следует применять ранее, чем через 36 часов после прекращения терапии ингибитором АПФ. Терапию ингибитором АПФ следует начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы препарата Юпердио. •Одновременное применение не рекомендовано: АРА, одновременное применение препарата с алискиреном противопоказано у пациентов с нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²). •Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Юпердио со статинами, сипленацилом, препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, включая антагонисты минералокортикоидов (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в т. ч. с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ингибиторами ЦОГ-2), ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (например, ривастигмин, циклоспорин) или MPR2 (например, ритонавир). За более подробной информацией о препарате обратитесь к инструкции по медицинскому применению препарата Юпердио, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 200 мг. ООО «Новартис Фарма». **PARADIGM-HF** – международное рандомизированное двойное слепое событие-управляемое исследование в параллельных группах с активным контролем, медиана наблюдения 27 месяцев, пациенты с ХСН с ФВЛЖ <40%; n = 8442. ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЛЖ – левый желудочек, иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента. * В качестве иАПФ использовался аналагипил.

1. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(56). DOI: 10.18087 / cardio. 2475. 2. McMurray J.J.V. et al. N Engl J Med 2014; 371:993–1004;16:817–25; 3. Packer M, et al. Circulation 2015;131:54–61. 4. Almfueh A, et al. Am J Cardiovasc Dis. 2017;7(6):108–113. 5. Pandey A, et al. Can J Cardiol. 2017; 33(Suppl):161–162. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Юпердио®.

ООО «Новартис Фарма»,
125315, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3;
тел.: (495) 967 12 70; факс: (495) 967 12 68, www.novartis.ru

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

M O N T H L Y J O U R N A L

9S'2019

Том 59

Журнал «Кардиология» осуществляет информационную и издательскую поддержку Минздрава РФ, Российского кардиологического общества и Московского международного форума кардиологов

«Кардиология» – рецензируемый
научно-практический журнал,
основанный в 1961 году.
Учредитель – Региональная
общественная организация
популяризации научно-медицинской
литературы «Кардиомаг».

Журнал зарегистрирован
Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охраны культурного наследия
ПИ № ФС77-26694 от 22 декабря 2006 г.
«Кардиология» цитируется
и индексируется в Web of Science и Scopus

РЕДАКЦИЯ

121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5,
корпус 2, помещение 215
тел.: +7 495 7652428
(моб. тел.) +7 926 2038202
E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,
Web-сайт: lib.ossn.ru

Руководитель редакции: Круглова И. М.
Научные редакторы:
Лякишев А. А., Савина Н. М., Явелов И. С.

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Общество специалистов
по сердечной недостаточности»

Директор Издательства:
Чайковский М. Э.

Адрес для корреспонденции:

121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5,
корпус 2, помещение 215

РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ

Заведующий отделом рекламы:
Кочеткова И. Л.
тел.: +7 495 7652428
E-mail: kochetkova@ossn.ru

ИНДЕКСЫ РОСПЕЧАТИ

Для индивидуальных подписчиков – 71440
Для предприятий и организаций – 71441

Главный редактор – Беленков Юрий Никитич (Москва)
Заместитель главного редактора – Арутюнов Григорий Павлович (Москва)
Заместитель главного редактора – Мареев Вячеслав Юрьевич (Москва)
Заместитель главного редактора – Сидоренко Борис Алексеевич (Москва)
Ответственный секретарь – Лякишев Анатолий Александрович (Москва)
Ответственный секретарь – Рылова Анна Константиновна (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Агеев Ф. Т. (Москва)	Дупляков Д. В. (Самара)	Розенштраух Л. В. (Москва)
Алехин М. Н. (Москва)	Задонченко В. С. (Москва)	Соколов Е. И. (Москва)
Анкер Штефан (Германия)	Затейщиков Д. А. (Москва)	Сеферович Петар (Сербия)
Ардашев А. В. (Москва)	Капелько В. И. (Москва)	Ситникова М. Ю. (Санкт-Петербург)
Аронов Д. М. (Москва)	Карпов Ю. А. (Москва)	Скибицкий В. В. (Краснодар)
Батыралиев Т. А. (Киргизия)	Кобалава Ж. Д. (Москва)	Тарловская Е. И. (Н. Новгород)
Бойцов С. А. (Москва)	Козиолова Н. А. (Пермь)	Филиппатос Герасимос (Греция)
Васюк Ю. А. (Москва)	Лопатин Ю. М. (Волгоград)	Фомин И. В. (Н. Новгород)
Галевич А. С. (Казань)	Мамедов М. Н. (Москва)	Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)
Гарганеева А. А. (Томск)	Марцевич С. Ю. (Москва)	Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)
Гендлин Г. Е. (Москва)	Недогода С. В. (Волгоград)	Явелов И. С. (Москва)
Гиляревский С. Р. (Москва)	Оганов Р. Г. (Москва)	Albert Waldo (США)
Глезер М. Г. (Москва)	Орлова Я. А. (Москва)	Cappato Riccardo (Италия)
Голицын С. П. (Москва)	Палеев Н. Р. (Москва)	ČEŠKA Richard (Чехия)
Грацианский Н. А. (Москва)	Панченко Е. П. (Москва)	Ma Chang-Sheng (Китай)
Гуревич М. А. (Москва)	Перепеч Н. Б. (Санкт-Петербург)	C. Michael Valentine (США)
Деев А. Д. (Москва)	Першуков И. В. (Воронеж)	Samuel Lévy (Франция)
Довгалецкий П. Я. (Саратов)	Погосова Н. В. (Москва)	
Драпкина О. М. (Москва)	Покровский А. В. (Москва)	

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Адамян К. Г. (Армения)	Джусипов А. К. (Казахстан)	Попович М. И. (Молдавия)
Азизов В. А. (Азербайджан)	Иоселиани Д. Г. (Москва)	Савина Н. М. (Москва)
Атьков О. Ю. (Москва)	Карпов Р. С. (Томск)	Терещенко С. Н. (Москва)
Белов Ю. В. (Москва)	Коваленко В. Н. (Украина)	Чазов Е. И. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)	Курбанов Р. Д. (Узбекистан)	Шалаев С. В. (Тюмень)

Журнал «Кардиология» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций», утвержденный Высшей аттестационной комиссией (ВАК). Импакт-фактор журнала 0,883.

Мнение издателя или редакционной коллегии журнала может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Отпечатано в ПК ПРИНТЭКС. Дата выхода 27.09.2019. Тираж 17 500 экз.

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Кардиология» допускается только с письменного разрешения Издателя

© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

KARDIOLOGIJA

MONTHLY JOURNAL

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

9S'2019

vol. 59

The journal "KARDIOLOGIJA" provides information and publishing support the Ministry of Health,
Russian Society of Cardiology and the Moscow International Forum of Cardiology

The journal "KARDIOLOGIJA"
founded in 1961 year Scientific
peer-reviewed medical journal

The Journal is in the List of the leading
scientific journals and publications of the
Supreme Examination Board
The journal "KARDIOLOGIJA"

is cited and indexed: Web of Science и Scopus

Founder of the magazine

Regional Public Organization
promotion of scientific
and medical literature "Cardiomag"

Mass media registration certificate:
ПИИ № ФС77-26694, date 22.12.2006

EDITORIAL OFFICE

121087, Russia, Moscow,

Beregovoy proezd, 5-2-215,

tel.: +7 495 7652428

(mob.) +7 926 2038202

E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,

Web-сайт: lib.ossn.ru

Head of the Editorial office: Kruglova I. M.

Scientific editors:

Laykischev A. A., Savina N. M., Yavelov I. S.

PUBLISHER

Russian Heart Failure Society

Managing Editor: Chaikovskiy M. E.

Address for correspondence:

121087, Russia, Moscow,

Beregovoy proezd, 5-2-215,

Catalog PRESSA ROSSII:

71440 – Personal, 71441 – Corporate

Editor in Chief of journal – Belenkov Yu. N. (Moscow)

Deputy Editor – Arutyunov G. P. (Moscow)

Deputy Editor – Mareev V. Yu. (Moscow)

Deputy Editor – Sidorenko B. A. (Moscow)

Responsible secretarial – Liakishev A. A. (Moscow)

Responsible secretarial – Rylova A. K. (Moscow)

EDITORIAL BOARD

Ageev F. T. (Moscow)

Alekhin M. N. (Moscow)

Anker Stefan (Germany)

Ardashev A. V. (Moscow)

Aronov D. M. (Moscow)

Batyrallyev T. A. (Kyrgyzstan)

Boytsov S. A. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Galyavich A. S. (Kazan)

Garganeeva A. A. (Tomsk)

Gendlin G. E. (Moscow)

Gilyarevsky S. R. (Moscow)

Glezer M. G. (Moscow)

Golitsyn S. P. (Moscow)

Gratsiansky N. A. (Moscow)

Gurevich M. A. (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Dovgalevsky P. Ya. (Saratov)

Drapkina O. M. (Moscow)

Duplyakov D. V. (Samara)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Zateyschikov D. A. (Moscow)

Kapelko V. I. (Moscow)

Karpov Yu. A. (Moscow)

Kobalava Zh. D. (Moscow)

Koziova N. A. (Perm)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)

Mamedov M. N. (Moscow)

Martsevich S. J. (Moscow)

Nedogoda S. V. (Volgograd)

Oganov R. G. (Moscow)

Orlova Ia. A. (Moscow)

Paleev N. R. (Moscow)

Panchenko E. P. (Moscow)

Perepech N. B. (S-Petersburg)

Pershukov I. V. (Voronezh)

Pogosova N. V. (Moscow)

Pokrovsky A. V. (Moscow)

Rozenshtaukh L. V. (Moscow)

Sokolov E. I. (Moscow)

Seferovich Petar (Serbia)

Sytnikova M. Yu. (S-Petersburg)

Skibitsky V. V. (Krasnodar)

Tarlovskaya E. I. (N-Novgorod)

Filippatos Gerasimos (Greece)

Fomin I. V. (N-Novgorod)

Chesnikova A. I. (Rostov-na-Donu)

Shlyakhto E. V. (S-Petersburg)

Yavelov I. S. (Moscow)

Albert Waldo (USA)

Cappato Riccardo (Italy)

ČEŠKA Richard (Czech Republic)

Ma Chang-Sheng (China)

C. Michael Valentine (USA)

Samuel Lévy (French)

EDITORIAL COUNCIL

Adamyan K. G. (Armenia)

Azizov V. A. (Azerbaijan)

Atkov O. Yu. (Moscow)

Belov Y. V. (Moscow)

Gabinsky Ya. L. (Yekaterinburg)

Dzhushipov A. K. (Kazakhstan)

Iosseliani D. G. (Moscow)

Karpov R. S. (Tomsk)

Kovalenko V. N. (Ukraine)

Kurbanov R. D. (Uzbekistan)

Popovich M. I. (Moldova)

Savina N. M. (Moscow)

Tereshchenko S. N. (Moscow)

Chazov E. I. (Moscow)

Shalaev S. V. (Moscow)

Russian Sitation Index (SCIENCE INDEX): Impact-factor (RCI-2013) 0,883

Complete versions of all issues are published: www.elibrary.ru

The opinion expressed in the Russian Heart Journal are those of the authors, and do not necessary reflect those of the Russian Heart Failure Society or Editorial Board.

Publisher is not responsible for the information contained in the Advertising.

Printed in PC PRINTEX.

Periodicity – 12 issues per year

Circulation – 17 500 copies

Reprint is possible only with permission of publishing house

© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

Содержание

ОБЗОРЫ

Мареєв Ю. В., Зинченко А. О.,
Мясников Р. П., Ваховская Т. В.,
Андреев Е. Ю., Бойцов С. А., Драпкина О. М.
Применение телеметрии у больных
с хронической сердечной недостаточностью

Шумаков Д. В., Донцов В. В., Зыбин Д. И.
Гипертрофия миокарда левого желудочка
донорского сердца: результаты и перспективы

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Горбунова Е. В., Рожнев В. В.,
Понасенко А. В., Барбараш О. Л.
Эффективность фармакогенетического
подхода к антикоагулянтной терапии
у больных с протезами клапанов сердца

Погосова Н. В., Юферева Ю. М., Аушева А. К.,
Соколова О. Ю., Мелик-Оганджанян Г. Ю., Карпова А. В.,
Арутюнов А. А., Калинина А. С., Выгодин В. А.
Медицинская информированность о факторах
риска сердечно-сосудистых заболеваний
пациентов различного терапевтического профиля,
находящихся на стационарном лечении (часть 2)

Никитин А. В., Васильева Л. В., Гостева Е. В.,
Стародубцева И. А., Латышева М. Н.
Терапия больных артериальной гипертензией
высокого риска с применением телмисартана

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Иоселиани Д. Г., Асадов Д. А., Курочкина И. М.
Клиническое наблюдение успешного результата
баллонной ангиопластики правой коронарной
артерии сердца спустя четырнадцать лет
после процедуры у пациентки с хронической
формой ишемической болезни сердца

Штатолкина М. А., Шипулин В. М.,
Рябов В. В., Варваренко В. И., Затолокин В. В.,
Соколов А. А., Демьянов С. В., Карпов Р. С.
Успешный опыт коррекции постинфарктного
дефекта межжелудочковой перегородки

Contents

REVIEWS

4 Mareev Yu. V., Zinchenko A. O.,
Myasnikov R. P., Vakhovskaya T. V.,
Andreenko E. Yu., Boytsov S. A., Drapkina O. M.
Telemonitoring in patients
with chronic heart failure

16 Shumakov D. V., Dontsov V. V., Zybin D. I.
Left ventricle myocardium hypertrophy
of donor heart: the results and outlook

ORIGINAL ARTICLES

25 Gorbunova E. V., Rozhnev V. V.,
Ponasenko A. V., Barbarash O. L.
Efficiency of pharmacogenetic approach
to anticoagulant therapy in patients
with prosthetic heart valves

31 Pogosova N. V., Yufereva Yu. M., Ausheva A. K.,
Sokolova O. Yu., Melik-Oganjanyan G. Yu.,
Karpova A. V., Arutyunov A. A.,
Kalinina A. S., Vygodin V. A.
Medical awareness of risk factors
of cardiovascular diseases in different
types of hospitalized patients (part 2)

42 Nikitin A. V., Vasilieva L. V., Gosteva E. V.,
Starodubtseva I. A., Latisheva M. N.
Therapy of patients with the high risk of arterial
hypertension with the use of telmisartan

CASE REPORT

51 Iosseliani D. G., Asadov D. A., Kurochkina I. M.
Clinical observation of the successful
outcome of balloon angioplasty
of the right coronary artery of the heart
fourteen years after the procedure in a patient
with chronic ischemic heart disease

63 Shtatolkina M. A., Shipulin V. M.,
Ryabov V. V., Varvarenko V. I., Zatolokin V. V.,
Sokolov A. A., Demianov S. V., Karpov R. S.
Successful experience in the correction
of post-infarction ventricular septal defect

Мареев Ю. В.¹, Зинченко А. О.¹, Мясников Р. П.¹,
Ваховская Т. В.¹, Андреев Е. Ю.¹, Бойцов С. А.², Драпкина О. М.¹

¹ – ФГБУ «НМИЦ ПМ» МЗ РФ, 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3,

² – ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕЛЕМЕТРИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, телеметрия, дистанционный мониторинг пациентов, прогноз пациентов, госпитализации

Ссылка для цитирования: Мареев Ю. В., Зинченко А. О., Мясников Р. П., Ваховская Т. В., Андреев Е. Ю., Бойцов С. А. и др. Применение телеметрии у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2019;59(9S):4–15

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Высокий риск госпитализации и смерти у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) делает крайне актуальными разработку методов, способных мониторировать показатели веса, диуреза, частоты сердечных сокращений и других параметров в амбулаторных условиях и позволяющих врачу дистанционно своевременно корректировать терапию пациентов. **Целью** работы является проведение анализа клинических исследований по применению телеметрии при ХСН. **Обсуждение.** В работе также обсуждаются систематические кохрейновские мета-анализы, посвященные этому вопросу. **Основные выводы.** Данные исследований по применению телеметрии у пациентов с ХСН противоречивы. Не все исследования показали, что применение телемедицинских технологий позволяет снизить риск смерти и/или госпитализации из-за ХСН. Отсутствие успеха в ряде исследований может быть объяснено следующими причинами: низкой приверженностью пациентов к использованию технологий, не предусматривающих прямого контакта с медицинским персоналом; использованием показателей с недостаточной чувствительностью и тем фактом, что в ряде работ включали стабильных пациентов, не требующих телеметрии. Также, по всей видимости, эффект от телеметрии ниже в регионах, где уже организованы программы по лечению ХСН.

Mareev Yu. V.¹, Zinchenko A. O.¹, Myasnikov R. P.¹,
Vakhovskaya T. V.¹, Andreenko E. Yu.¹, Boytsov S. A.², Drapkina O. M.¹

¹ – National Research Center for Preventive Medicine, Petroverigsky Per. 10, Bldg. 3, Moscow 101990,

² – FSBO National Medical research center of cardiology of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, 3rd Cherepkovskaya 15a, Moscow 121552

TELEMONITORING IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Keywords: heart failure, telemonitoring, remote patient management, prognosis, hospitalization

For citation: Mareev Yu. V., Zinchenko A. O., Myasnikov R. P., Vakhovskaya T. V., Andreenko E. Yu., Boytsov S. A. et al. Telemonitoring in patients with chronic heart failure. Kardiologiia. 2019;59(9S):4–15

SUMMARY

Actuality. High risk of hospitalisation and death in patients with heart failure highlight the importance of developing methods to monitor weight, diuresis, heart rate and other parameters and provide the physicians with an ability to change the therapy immediately if needed. **The aim** of this work is an analysis of clinical trials which investigate telemonitoring in patients with heart failure. **Discussion.** The Cochrane meta-analysis is also discussed in this work. **Main conclusions.** Our analysis showed that there is no consistency among trials. Not all trials have demonstrated that telemonitoring can reduce the risk of death and heart failure hospitalisations. Potentials explanations are lack of compliance with systems which didn't include the direct contact between the patient and the caregivers, using parameters with low sensitivity in some of the methods and including of stable patients in some of the studies. It is also seeming that effect of telemonitoring is low in regions with existing programs to treat heart failure.

Information about the corresponding author: Mareev Yu. V., e-mail: mareev84@gmail.com

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – заболевание с высоким риском смерти и госпитализации пациентов [1, 2]. При этом каждая госпитализация из-за ХСН увеличивает риск последующей смерти [3–5]. В то же время до 40% госпитализаций возникают

из-за нарушения диеты или неправильного приема препаратов, то есть являются потенциально обратимыми [6]. Также у пациентов с ХСН в амбулаторных условиях может меняться тяжесть состояния (в первую очередь динамика застойных явлений), что может потребовать

коррекции терапии. В последние годы с развитием технологии [7] возник вопрос о целесообразности проведения телеметрии у этой группы пациентов. Можно ожидать, что регулярный анализ параметров пациента (веса, ЧСС, АД, выраженности застойных явлений (к примеру, измерение импеданса легких, давления заклинивания легочной артерии) позволит своевременно скорректировать терапию и избежать госпитализации, а возможно, даже улучшить выживаемость пациентов.

Телеметрию при ХСН можно разделить на 2 группы:

- Сбор информации при помощи специальных приборов и/или мобильного телефона и передача их врачу.
- Передача информации с имплантированных кардиовертеров дефибрилляторов, электрокардиостимуляторов и приборов для проведения сердечной ресинхронизирующей терапии или использование специальных имплантированных устройств, измеряющих давление заклинивания легочной артерии или другие параметры.

В обзоре будут разобраны данные проведенных работ по телеметрии у пациентов с ХСН с использованием специальных приборов. Изучение работ по телеметрии с использованием имплантируемых устройств не является целью данного обзора.

При анализе работ по телеметрии следует учитывать, что нередко в проведенных исследованиях по данной тематике проводили обучение пациентов. Также у больных была возможность связаться с врачом/медсестрой при ухудшении состояния. Работы, проведенные как в России [8–10], так и за рубежом [11], показали, что подобные мероприятия сами по себе могут улучшать приверженность пациентов к лечению, снижать риск госпитализации и даже улучшать прогноз.

Кроме телеметрии существует так называемая «структурированная телефонная поддержка», которая подразумевает под собой регулярные звонки медицинского персонала пациенту. Во время таких звонков может осуществляться передача данных веса и других параметров пациента. Кроме того, обычно у пациента есть возможность позвонить медицинскому персоналу при необходимости. Структурированная телефонная поддержка показала себя эффективной в снижении риска госпитализации из-за ХСН в серии проведенных исследований [12, 13]. К примеру, в российском исследовании ШАНС (n=739) на фоне обучения пациентов и телефонной поддержки отмечался меньший риск смерти в сравнении с контролем (8,3% и 13%, $p=0,044$). Детальный разбор данного метода не входит в задачи данного обзора. В статье будут разобраны только те исследования по структурированной телефонной поддержке, в которых она использовалась в сочетании с телеметрией или применялась в группах контроля.

Также в анализе эффективности телеметрии важно учитывать доступность медицинской помощи и наличие

программ по лечению ХСН в регионах, где проводилось исследование [14, 15]. Так, в ряде Европейских стран действует система, предусматривающая наличие медсестер, обученных ведению пациентов с ХСН и наблюдающих за состоянием пациентов [16]. По всей видимости, в такой системе сложнее показать эффективность дополнительных способов контроля за состоянием пациентов [17].

Одним из первых рандомизированных контролируемых исследований, показавших возможность телеметрии при ХСН, было исследование 2005 года TEN-HMS (The Trans-European Network-Home-Care Management System) [18]. В работу было включено 426 больных ХСН с низкой ФВ ЛЖ (СНнФВ), имевших недавнюю (в течение 6 недель до рандомизации) госпитализацию из-за декомпенсации ХСН и находящихся на терапии диуретиками (≥ 40 мг фуросемида или эквивалентная доза других диуретиков) (табл. 1, 2). Пациенты были разделены на группы телеметрии, телефонной поддержки и обычного ведения. В группе телеметрии два раза в день осуществлялась передача данных веса, АД, ЧСС и сердечного ритма. Телефонную поддержку осуществляли медсестры, специализирующиеся на ведении пациентов с ХСН. В группе обычного ведения пациенты наблюдались врачами общей практики. В исследование включались центры, в которых не было организовано программ по амбулаторному ведению пациентов с ХСН. Основным анализ исследования проведен на основании 240-дневного наблюдения, а среднее время наблюдения пациентов составило 484 дня. По данным работы, не было выявлено различий в риске наступления первичной конечной точки (количество потерянных дней жизни из-за смерти или госпитализации в палату интенсивного наблюдения по любым причинам). Но годовая смертность оказалась ниже в группах телеметрии и телефонного контроля по сравнению с группой контроля (29% и 27% против 45%, $p=0,032$) [18].

Другие небольшие по размеру рандомизированные клинические исследования [13] и обсервационные работы [19] также показали преимущества телеметрии и телефонного контроля над обычным ведением больных. Кохрейновский систематический анализ, проведенный в 2010 году, подтвердил преимущества телеметрии и телефонного контроля над обычным ведением пациентов [13]. Тем не менее, авторы мета-анализа отмечали, что, вероятно, существует предвзятость (англ. bias) в публикации успешных работ, посвященных этим методикам, и тем самым, обзор отражает завышенную эффективность телеметрии (34% снижения риска смерти от всех причин). Также следует отметить, что не все работы были безупречны по дизайну. Так, к примеру, различия в смертности в TEN-HMS могли частично объясняться различиями в ведении пациентов в первичном звене

Таблица 1. Сравнительная характеристика включаемых пациентов, первичной конечной точки и смертности в группах

Название исследования. Год. Кол-во пациентов	Страна	Время наблюдения	Характеристика пациентов				Ключевые дополнительные критерии	Первичная конечная точка	Смертность в группах (на 100 человеко-лет)
			Класс по NYHA	ФВ ЛЖ	Предшествующая госпитализация	Прием диуретиков			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
TEN-HMS. (J. G. F. Cleland et al. 2005). n=426	Германия, Нидерланды, Англия	484 дня	I-IV	≤40%	Госпитализация из-за ХСН в течение последних 6 недель	Да	В дополнение один из следующих критериев: а) незапланированная госпитализация в связи ССЗ, длившаяся не менее 48 часов в течение предыдущих 2 лет; б) ФВ ЛЖ <25%; в) прием фуросемида в дозе 100 мг /день или эквивалент	Количество потерянных дней жизни из-за смерти или госпитализации в палату интенсивного наблюдения по любым причинам. Не было различий в наступлении первичной конечной точки между группами	Телеметрия – 29%. Телефонная поддержка – 27%. Контроль – 45%. Достоверная разница (p=0,032)
HEMS study. (O. Z. Soran et al. 2008). n=315	США	171 день	II-III	≤40%	Госпитализация в стационар в течение последних 6 месяцев	Не обязательно	Пациенты старше 65 лет, находящиеся в системе MEDICARE. В работу не включались белые мужчины за исключением выходцев из Испании	Сердечно-сосудистая смерть или госпитализация из-за ХСН. Не было различий в наступлении первичной конечной точки	Телеметрия – 13,8%. Контроль – 22%. Не достоверная разница (p=0,24)
NNH study. (A. Mortara et al. 2009). n=461	Италия, Польша, Англия	11,6 мес.	II-IV	≤40%	Одна госпитализация из-за ХСН в течение последних 12 месяцев	Не обязательно	Оптимальная медикаментозная терапия	Количество дней, проведенных в больнице в связи с декомпенсацией ХСН. Не было различий в наступлении первичной конечной точки между группами	Нет данных по смерти. Не было различий в наступлении комбинированной точки – сердечная смерть или госпитализация из-за ХСН
Giordano. (A. Giordano et al. 2009). n=460	Италия	12 мес.	II-IV	<40%	Включались стабильные госпитализованные пациенты, имевшие дополнительную госпитализацию из-за ХСН в предыдущие 12 месяцев	Не обязательно	Максимально переносимые дозы бета-блокаторов и ингибиторов АПФ	Госпитализация по сердечно-сосудистым причинам. 29,1% в группе телеметрии и 41,7% в группе контроля. p=0,03	Телеметрия – 9%. Контроль – 14%. Не достоверная разница (p>0,05)
TELE – HF. (S. I. Chaudhry et al. 2010). n=1653	США	180 дней	I-IV	Любая. 70% имели ФВЛЖ <40%	Госпитализация из-за ХСН в течение 30 дней до включения	Не обязательно	-	Смерть или госпитализация по любым причинам. Не было различий в наступлении первичной конечной точки	Телеметрия – 22,3%. Контроль – 22,7%. Не достоверная разница (p=0,88)
TIM – HF. (F. Koehler et al. 2011). n=710	Германия	26 мес.	Стабильные пациенты II-III ФК по NYHA	≤35%	Не обязательно	Не обязательно	Госпитализация в стационар в течение последних 24 месяцев или ФВЛЖ ≤25%	Смерть от всех причин. Не было различий в наступлении первичной конечной точки	Телеметрия – 8,4%. Контроль – 8,7%. Не достоверная разница (p=0,87)
WISH. (P. Lyngå et al. 2012). n=344	Швеция	12 мес.	III-IV	<50%	Госпитализация из-за ХСН в течение последних 8 недель	Да -	-	Повторная госпитализация по сердечно-сосудистым причинам. Не было различий в наступлении первичной конечной точки	Телеметрия – 3%. Контроль – 5,2%. Не достоверная разница (p=0,32)

Таблица 1. Продолжение. Сравнительная характеристика включаемых пациентов, первичной конечной точки и смертности в группах

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ТЕНАР. (J.J.J. Boyle et al. 2012). n=382	Нидер- ланды	12 мес.	II–IV	ФВ ЛЖ <40% или нормальная ФВ ЛЖ и ани- столическая дисфункция	Хотя бы один эпизод задержки жидкости, потребовавший на- значения диуретиков, но не обязательно на- личие госпитализации	Не обязательно	–	Первая госпитализация из-за ХСН. Не было различий в наступлении первичной конечной точки	Телеметрия – 9,1%. Контроль – 6,5%. Не достоверная разница (p=0,34)
BEAT – HF. (M.K. Ong et al. 2016). n=1437	США	180 дней	Не указан	С любой ФВ ЛЖ	Включались па- циенты, которым требовалось на- значение или уси- ление диуретиче- ской терапии	Включались па- циенты, которым требовалось на- значение или уси- ление диуретиче- ской терапии	–	Повторная госпитализация по любым причинам в течение 180 дней. Не было различий в на- ступлении первичной конечной точки	Телеметрия – 28%. Контроль – 31,6%. Не достоверная разница (p=0,32)
RENEWING HEALTH project. (Z. Olivari et al. 2018). n=339	Италия, Греция	12 мес.	II–IV	<40% или >40 при BNP >400 (или NT-proBNP >1500)	Госпитализация из-за декомпенсации ХСН в ближайшие 3 месяца	Не обязательно	Возраст старше 65 лет	Комбинированная точка – смерт- ность по любой причине и госпи- тализация из-за декомпенсации ХСН за 12 месяцев. Различий на- ступлении первичной конечной точки не выявлено.	Телеметрия – 24,0%. Контроль – 21,8%. Не достоверная разница (p=0,097)
TIM – HF2. (F. Koehler et al. 2018). n=1571	Германия	12 мес.	II–III	≤45% или ФВ ЛЖ >45%, если пациент находится на постоянной диуретической терапии	Госпитализация из-за ХСН в течение последних 12 месяцев	Обязателен при ФВЛЖ >45% и не обяза- телен при ФВЛЖ ≤45%	Исключались пациенты с депрессией (более 9 баллов по шкале PHQ-9)	% потерянных дней из-за госпи- тализации или смерти. 4,88% в группе телеметрии vs 6,64% в группе контроля (p=0,046)	Телеметрия – 8%. Контроль – 12%. Достоверная разница (p=0,028)
E-Vita HF (K.P. Wa- genaar et al. 2019). n=450	Нидер- ланды	12 мес.	I–IV	С любой ФВ ЛЖ	Не обязательно	Не обязательно	Диагноз ХСН установлен не менее 3 месяцев до включения	Уровень самообслуживания па- циента по шкале EHFSvB. Через три месяца пациенты в группах телеметрии и использования вебсайта отмечали улучшения способности к самоконтро- лю, но эффект не сохранился при 12-ти месячном наблюдении	Контроль – 2,7%. Сайт – 7,3%. Телеметрия – 5,3%. Не достоверная разница (p>0,05)

В таблицу включены исследования по телеметрии при ХСН с числом участников более 300.

Смерть на 100 человеко-лет – это расчетный показатель, позволяющий сравнить смертность в исследованиях с разной длительностью.

TEN-HMS – TheTrans-European Network-Home-Care Management System. **HFMS study** – A Randomized Clinical Trial of the Clinical Effects of Enhanced Heart Failure Monitoring Using a Computer-Based Telephonic Monitoring System in Older Minorities and Women. **HHH study** – Home or Hospital in Heart Failure study. **TELE – HF** – Telemonitoring to Improve Heart Failure Outcomes.

TIM – HF – The Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure. **WISH** – Weight Monitoring in patients with Severe Heart failure. **TEHAF** – Tailored telemonitoring in patients with heart failure. **BEAT – HF** – The Better Effectiveness After Transition – Heart Failure Randomized Clinical Trial. **RENEWING HEALTH project** – The effectiveness of remote monitoring of elderly patients after hospitalization for heart failure: The renewing health European project. **TIM – HF2** – Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure.

E-Vita HF – Effectiveness of the European Society of Cardiology/Heart Failure Association website ‘heartfailurematters.org’ and an e-health adjusted care pathway in patients with stable heart failure: results of the ‘e-Vita HF’ randomized controlled trial. **NYHA** – New York Heart Association Functional Classification. **BNP** – мозговой натрийуретический пептид.

NT-proBNP – мозговой натрийуретический пропептид.

Таблица 2. Сравнение методологии исследований и приверженности пациентов

Название исследования	Анализируемые параметры							Кратность измерения	Информацию обрабатывали	Возможность связаться с медперсоналом	Регулярные звонки пациентам*	Приверженность
	Вес	АА	ЧСС	ЭКГ	Шкалы	Клинические симптомы	Дополнительный показатель					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
TEN-HMS	Да	Да	Да	Одноканальное ЭКГ (оценка сердечного ритма)	Нет	Нет	Нет	2 раза в день	Медсестры. Обработка данных по будним дням.	Да. В группах телеметрии и структурной телефонной поддержки	1 раз в месяц медсестры в группах телеметрии и структурной телефонной поддержки	81% пациентов передавали информацию в течение более 80% времени исследования, как минимум 1 раз в день. 55% пациентов передавали информацию в течение более 80% времени исследования два раза в день
HEMS study	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Да	Врачи могли выбрать дополнительные параметры для мониторинга	1 раз в день	Медсестры. Ежедневная обработка данных	Нет данных	Нет	Приверженность к наблюдению в группе телемониторирования составила 97%
NNN study	Да	Да	Да	Нет (см пункт доп. показателей)	Шкалы одышки и усталости, периферических отеков, астении.	1 раз в месяц при звонке медсестре	В исследовании было две группы телеметрии – в первой проводился только анализ ЧСС, АД, веса 1 раз в неделю, а во второй в дополнение к этому 1 раз в месяц проводили 24 ч ХМЭКГ, фиксирующий также ЧДД и активность пациентов	1 раз в неделю	Медсестры	Да. В группах телеметрии	Медсестры 1 раз в месяц. Как в группе телеметрии, так и в контроле	Пациенты осуществляли 81% плановых передач информации
A. Gior-dano et al.	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Нет	Во время звонков медсестры спрашивали цифры АД, уточняли принимаемые лекарства и т. д.	1 раз в 15 дней для ФК II. 1 раз в 7 дней для ФК III	Медсестры. 24/7 центр поддержки	Да. В группе телеметрии	В группе телеметрии медсестры 1 раз в 15 дней для ФК II. 1 раз в 7 дней для ФК III	Нет данных
TELE-HF	Да	Нет	Нет	Нет	1 раз в месяц опросник депрессии	Да	Нет	1 раз в день	Координаторы. Нет данных по тому, как быстро оценивалась информация	нет	нет	14% вообще не использовали систему. К концу наблюдения только 55% пациентов пересылали данные не реже 3 раз в неделю

Таблица 2. Продолжение. Сравнение методологии исследований и приверженности пациентов

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
TIM-HF	Да	Да	Да	Трех-канальное	Нет	Нет	Нет	1 раз в день	Врачи. Ежедневная обработка данных + 24/7 центр для экстренного реагирования	Да	1 раз в месяц. Медсестры в группе телеметрии	81% пациентов передавали информацию в течение более 70% времени исследования
WISH	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	1 раз в день	Медсестры. Анализ проводили по понедельникам, средам и пятницам	Да, как в группе лечения, так и контроля	Нет	75% пациентов ежедневно проводили измерение веса
TENAF	Нет	Нет	Нет	Нет	Да**	Да**	Нет	Ежедневно	Медсестры. Обработка данных по рабочим дням	Нет данных	Нет данных	Приверженность к наблюдению составила 93%
BEAT-HF	Да	Да	Да	Нет	Нет	Да	Нет	Ежедневно	Медсестры. Ежедневная обработка данных	Нет данных	Звонки каждую неделю в первый месяц и далее 1 раз в месяц	Пациенты осуществляли 51,7% плановых передач информации и ответили на 68% звонков
RENEWING HEALTH project	Да	Да	Да	Одно-канальное ЭКГ	Нет	Нет	Пульсоксиметрия	Ежедневно	Оператор. при необходимости данные отправлялись врачу. Обработка данных 5 дней в неделю	Нет данных	Нет	Телеметрия осуществлялась у 83% в группе телеметрии
TIM-HF2	Да	Да	Да	Трех-канальное	Нет	Самостоятельная оценка (шкала от 1-5)	Сагурация кислорода	Ежедневно	Врачи и медсестры. Ежедневная обработка данных + 24/7 центр для экстренного реагирования	Да	1 раз в месяц медсестры в группе телеметрии	97% пациентов отправляли ≥ 70% ежедневных измерений
E-Vita HF	Да	Да	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Ежедневно	Медсестры. В группе телеметрии в случае значимой динамики АД, ЧСС или веса медсестрам приходили уведомления, и они связывались с пациентами	В группе телемониторирования	Нет	Нет данных

* – не учитываются звонки проводимые только с целью уточнения наличия конечных точек. ** – в исследование TENAF пациенты отвечали на ряд вопросов при этом список вопросов подбирала для них электронная система индивидуально, а при необходимости с ними связывались медсестры.

TEN-HMS – The Trans-European Network-Home-Care Management System. **HFMS study** – A Randomized Clinical Trial of the Clinical Effects of Enhanced Heart Failure Monitoring Using a Computer-Based Telephonic Monitoring System in Older Minorities and Women. **HHH study** – Home or Hospital in Heart Failure study. **TELE – HF** – Telemonitoring to Improve Heart Failure Outcomes. **TIM – HF** – The Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure. **WISH** – Weight Monitoring in patients with Severe Heart failure. **TENAF** – Tailored telemonitoring in patients with heart failure. **BEAT – HF** – The Better Effectiveness After Transition – Heart Failure Randomized Clinical Trial. **RENEWING HEALTH project** – The effectiveness of remote monitoring of elderly patients after hospitalization for heart failure: The renewing health European project. **TIM – HF2** – Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure. **E-Vita HF** – Effectiveness of the European Society of Cardiology/Heart Failure Association website ‘heartfailurematters.org’ and an e-health adjusted care pathway in patients with stable heart failure: results of the ‘e-Vita HF’ randomized controlled trial. **ХМЭКГ** – холтеровское мониторирование электрокардиограммы. **ЧДА** – частота дыхательных аритмий.

(где наблюдались пациенты в группе контроля) и клиниках [20]. Впрочем, можно поспорить, был ли факт наблюдения пациентов у участковых врачей слабой или сильной стороной работы, так как в реальной клинической практике значительная часть пациентов наблюдается у участковых врачей [17]. Интересно, что в TEN-HMS в группах телеметрии и телефонной поддержки отмечался больший процент назначения препаратов, улучшающих прогноз, что, возможно, привело к меньшему проценту смертности в этих группах [18]. Подобная картина наблюдалась и в исследовании, проведенном в 2009 году – Giordano A. с соавт. (n=460) – пациенты, наблюдаемые в первичном звене, отличались по проводимой терапии и имели более высокий риск смерти [21].

В исследовании 2011 года TIM-HF (The Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure) [22] было проведено сравнение тактики телеметрии с обычным ведением пациентов. В работу было включено 710 стабильных пациентов с СНнФВ (ФВ ЛЖ $\leq 35\%$) II–III ФК по NYHA. Дополнительным критерием для включения явилось наличие госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН в течение двух лет до рандомизации или ФВ ЛЖ $\leq 25\%$. В группе телеметрии проводили передачу данных АД, ЭКГ, веса. Пациенты в группе контроля получали такое же лечение, как и пациенты в группе телеметрии, что отличало их от пациентов группы контроля в TEN-HMS и Giordano A. с соавт. Среднее время наблюдения составило 26 месяцев. Первичная конечная точка – смерть от всех причин. По данным работы, пациенты в обеих группах имели сопоставимый риск смерти, также не было выявлено различий в риске сердечно-сосудистой смерти и госпитализации из-за ХСН. У пациентов в группе телеметрии отмечено лучшее качество жизни по данным опросника SF-36, но при этом не было различий между группами в количестве пациентов, у которых отмечалось улучшение ФК по NYHA через 12 и 24 месяца лечения. Нейтральный результат исследования TIM-HF можно было бы объяснить включением стабильных пациентов (наличие недавних госпитализаций не входило в число обязательных критериев), в связи с чем было запланировано исследование TIM-HF2 с включением пациентов с недавней (>12 месяцев) госпитализации из-за ХСН.

Работа TELE-HF (Telemonitoring to Improve Heart Failure Outcomes) (2010 год) [23], где включали пациентов с недавней госпитализацией в связи с ХСН, также не выявила преимуществ телеметрии над обычным ведением. Но следует учитывать, что в TELE-HF пациенты не передавали информацию через Bluetooth или другие средства связи, а звонили на специальный номер и диктовали информацию на автоответчик. Фактически, это что-то среднее между телеметрией и телефонной под-

держкой. При этом в TELE-HF отмечалась низкая приверженность пациентов к телемониторированию (к концу исследования только 55% пациентов передавали данные как минимум три раза в неделю). Однако нельзя исключать того, что низкая приверженность пациентов могла быть связана с особенностями проведения конкретного исследования и, при анализе возникших проблем, повторное исследование с применением передачи данных пациентом на автоответчик могло быть успешным.

Повторный Кохрейновский анализ, проведенный той же группой авторов, в 2015 году показал преимущества телеметрии над обычным ведением пациентов [24]. Однако выраженность эффекта была ниже за счет влияния новых работ, добавленных в анализ (по данным исследования 2010 года применение телеметрии приводило к снижению риска смерти от всех причин на 34%, а по данным работы 2015 года – на 20%).

В 2016 году вышло новое крупное исследование – The Better Effectiveness After Transition – Heart Failure (BEAT-HF) [25], в котором не было выявлено преимуществ телеметрии над обычным ведением. В исследование было включено 1437 пациентов с ХСН в возрасте старше 50 лет (средний возраст 73 года), выписанных после госпитализации из-за декомпенсации ХСН. В группе телеметрии проводилась передача данных веса, АД, ЧСС и симптомов ХСН. С пациентами регулярно связывались по телефону. Еще следует отметить, что как в группе телеметрии, так и в группе контроля проводили обучение перед выпиской, в ходе которого пациентам рассказывали о том, что такое ХСН, объясняли важность контроля потребляемых жидкости и соли, а также необходимость регулярного приема терапии. Первичной конечной точкой была госпитализация по любым причинам в течение 180 дней после выписки. По данным работы, риски наступления первичной конечной точки, смерти в течение 6 месяцев, а также риски повторных госпитализаций в течение первых 30 дней достоверно не отличались в изучаемых группах.

В 2016 году были изданы европейские рекомендации по диагностике и лечению острой и хронической ХСН [26], где для телеметрии не определен класс доказанности. В тексте рекомендаций указано, что последние исследования по телеметрии не показали ее эффективности, что, по всей видимости, связано с тем, что нет единого метода телеметрии и каждую методику нужно оценивать отдельно [26].

В 2017 году группа авторов, проводившая оба Кохрейновских мета-анализа, выпустила статью, где были приведены аргументы в пользу телеметрии [17].

По мнению авторов, отсутствие успеха у ряда последних исследований может быть объяснено следующими причинами:

форсига
(дапаглифлозин) таблетки 10 мг

сигдуолонг
(дапаглифлозин + метформин
пролонгированного действия)

ДЕЙСТВУЙ! НЕ ЖДИ!

**ГЛЮКОЗА УХОДИТ,
РЕЗУЛЬТАТ ПРИХОДИТ**



Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением препаратов ознакомьтесь, пожалуйста, с полными инструкциями по медицинскому применению лекарственных препаратов.

ООО «АстраЗенека Фармасытикалз»: 125284, Москва, ул.Беговая, д.3, стр.1. Тел.: +74957995699, факс: +74957995698 www.astrazeneca.ru
FOR-RU-4853. Дата одобрения: 24.12.2018. Дата истечения: 24.12.2020.

AstraZeneca

- низкой приверженностью пациентов к использованию технологий, не предусматривающих прямого контакта с медицинским персоналом, как было в TELE-HF;
- в ряде работ включали стабильных пациентов, не требовавших телеметрии, как было в TIM-HF;
- анализ только веса пациента (параметра, имеющего низкую чувствительность в определении декомпенсации), как было в исследовании WISH (табл. 1, 2) [27];
- тем фактом, что в ряде работ наблюдение за пациентами в группе контроля было более интенсивным, чем в обычной практике.

К примеру, в исследовании WISH (Weight Monitoring in patients with Severe Heart failure) в группе контроля пациентам давали ту же инструкцию по контролю веса, что и в группе телеметрии, и у них была возможность звонить медсестре-исследователю в случае резкого повышения веса. Таким образом, ведение пациентов в двух группах мало отличалось. Еще одной причиной «неудачи» могло быть включение недостаточного числа пациентов, из-за чего исследованию не хватило мощности для выявления эффекта от телемедицины. Исследование WISH демонстрирует сложность анализа исследований, посвященных телемедицине и другим способам немедикаментозного лечения. Эффективность будет зависеть от конкретной методики, а также от исследователей, проводящих работу. При этом обычно в таких работах нельзя сделать ослепление. Более подробно о сложностях проведения подобных работ можно ознакомиться в специальном обзоре, сделанном авторами крупного российского исследования по немедикаментозному воздействию при ХСН – ШАНС [28]. Также при анализе исследований по телеметрии при ХСН следует учитывать как было организовано лечение пациентов в обычной практике во время проведения исследования [29–31]. Так, к примеру, исследование BEAT-HF (Better Effectiveness After Transition-Heart Failure) проводилось в Калифорнии – штате США, где идет программа по снижению количества повторных госпитализаций у пациентов с ХСН [32].

В августе 2018 года были опубликованы результаты исследования TIM-HF 2 (The Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure II) [33]. В исследовании проведено сравнение тактики телеметрии с обычным ведением пациентов. В работу был включен 1571 пациент с СНнФВ II–III ФК по NYHA. В этой работе в отличие от исследования TIM-HF включались только пациенты без клинической депрессии и с недавней госпитализацией из-за ХСН (<12 месяцев), так как субанализы TIM-HF показали эффект от телемедицины у таких пациентов. Так же как в TIM-HF в группе телеметрии проводили передачу данных АД, ЧСС, ЭКГ, веса, но в отличие от TIM-HF дополнительно оценивалась сатурация кис-

лорода и оценка пациентами своего состояния по пяти-балльной шкале (табл. 1, 2). Еще одним изменением было то, что в TIM-HF включались только пациенты с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, а в TIM-HF 2 – пациенты с любой ФВ ЛЖ, но при включении пациентов с ФВ ЛЖ $>45\%$ обязательным условием была необходимость приема диуретической терапии. Время наблюдения составило 12 месяцев. Первичная конечная точка – процент потерянных дней из-за госпитализации или смерти. По данным работы, в группе телемониторинга отмечался меньший процент наступления первичной конечной точки (4,88% против 6,64%, $p=0,046$). Также в группе телемониторинга отмечался меньший риск смерти от всех причин (8% против 12%, $p=0,028$) и тенденция, не достигшая достоверности, к снижению риска смерти от сердечно-сосудистых причин (5% против 8%, $p=0,056$). Группы контроля и лечения к концу наблюдения не отличались по качеству жизни и уровню N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида. Следует отметить, что учитывая тот факт, что был сделан ряд изменений как в введении пациентов (добавлен контроль симптомов и сатурации кислорода), так и в отборе пациентов (в TIM HF 2 не включали пациентов, не имевших госпитализации в течение 12 месяцев и пациентов с депрессией), сложно определить что именно повлияло на успешность телеметрии в TIM HF 2. Также следует учитывать, что снижение риска смерти от всех причин было вторичной точкой и при проведении поправки на множественное сравнение не было достоверных различий в риске смерти.

Почти все ранее описанные системы телемониторинга требуют специального оборудования. При этом в наше время развитие мобильных технологий и доступность для пациентов амбулаторных тонометров и другого оборудования для самоконтроля позволяет создавать системы, в которых пациенты сами заносят данные своего состояния на специальный сайт или в приложение, а врачу или медсестре приходят уведомления в случае выявления значимых изменений [34]. В исследовании e-Vita HF [35] было проведено сравнение такого вида телемониторинга с обычным ведением и с группой пациентов, которым было рекомендовано изучить сайт для самоконтроля своего состояния – heartfailurematters.org. Первичной точкой была способность пациентов самостоятельно следить за своим состоянием, определяемым по шкале EHFSB (European Heart Failure Self-care Behaviour). Исследование показало, что через три месяца пациенты в группах телеметрии и использования веб-сайта отмечали улучшение способности к самоконтролю, но эффект не сохранился при длительном (12 месяцев) наблюдении. Группы не отличались по риску смерти и госпитализации из-за ХСН. Следует учитывать, что малое количество включенных пациен-

тов и тот факт, что 79% пациентов были с ХСН I–II ФК, не позволяют сделать окончательного вывода об эффективности или отсутствии эффекта у такой тактики ведения. Еще следует отметить, что в стандартное наблюдение за пациентами в Голландии входят три визита к медсестре в течение года, а в группе телеметрии такие визиты не проводились, но медсестры могли вызвать пациентов при получении сообщений об изменении параметров, а также пациенты сами могли связаться с медсестрами при необходимости.

Современные технологии позволяют быстро собирать данные большого количества пациентов, но для анализа этих данных необходимо создание систем помощи в принятии решений для выделения групп риска, требующих более пристального внимания. Последнее имеет два ограничения. Во первых, далеко не всегда возможно создание систем, позволяющих точно выделить группу, требующую внимания. К примеру, если риск госпитализации в течение месяца составляет 1%, а система позволяет выделить группу пациентов, у которых риск госпитализации в течение следующих 30 дней выше в 10 раз, то в группе риска будет 10% госпитализаций, а значит наши воздействия на 100 человек в группе риска могут потенциально помочь только 10 пациентам. Во вторых, алгоритмы искусственного интеллекта базируются на тех данных, которые мы в них закладываем, а значит будут зависеть не столько от особенностей течения заболеваний, а от того, как мы заполняем базы данных и кодируем карты пациентов и истории болезни, тем самым есть риск, что подобные системы не смогут оптимизировать диагностику и лечение пациентов в связи с наличием ошибок в исходных базах данных и с особенностями кодирования истории болезни [36]. Все это вовсе не говорит о том, что следует быть против создания алгоритмов, а о необходимости учета ограничений при их создании, участия врачей, а не только программистов и специалистов по работе с данными в их разработке и проверки эффективности уже созданных систем в рандомизированных исследованиях [37].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. The treatment of congestive heart failure in XXI century: questions and lessons of evidence based medicine. *Kardiologiya*. 2008;48 (2):6–16. [Russian: Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины. *Кардиология*. 2008;48(2):6–16]
2. Mareev Yu.V., Gerasimova V.V., Goriunova T.V., Petrukina A.A., Danielian M.O., Kapanadze L.G. et al. Factors defining the prognosis in chronic heart failure: role of the QRS width and morphology. *Russian Heart Failure Journal*. 2012;13 (5):255–66. [Russian: Мареев Ю.В., Герасимова В.В., Горюнова Т.В., Петрухина А.А., Даниелян М.О., Капанадзе Л.Г. и др. Факторы, определяющие прогноз при хронической сердечной недостаточности: роль

Заключение

Данные исследований по применению телеметрии в настоящее время противоречивы. Далеко не все исследования показали, что телеметрия позволяет снизить риск смерти и/или госпитализации из-за ХСН. Существует ряд причин, объясняющих противоречивые результаты исследований. По всей видимости, эффективность телеметрии зависит от того, как и где происходит лечение пациентов в контрольной группе [17]. Так, в исследовании TEN-HMS [18], где пациенты группы контроля наблюдались у врачей общей практики, а пациенты группы телемониторинга в клиниках по лечению ХСН, отмечено снижение риска смерти пациентов в группе телемониторинга. В то время как в исследовании BEAT – HF [25], выполненном в регионе, где проводили программу по снижению риска повторных госпитализаций из-за ХСН, а также всех пациентов, включенных в исследование, обучали самоконтролю своего состояния, не было выявлено различий в риске госпитализации или смерти из-за ХСН.

Кроме того, важным фактом является возможность пациента обсуждать с медперсоналом свое лечение [28] и наблюдаться в специализированных клиниках [38]. В то же время системы, при использовании которых пациент не получает дополнительной возможности обсуждения своего лечения (как это было в TELEHF [23]), по всей видимости, не влияют на риск повторных госпитализаций и смерти [39]. Также важным фактором, определяющим эффективность телемониторинга, является определение популяции пациентов, подходящих для такой тактики ведения. Так, данные TIM-HF2 и субанализа TIM-HF позволяют предположить, что телеметрия не будет эффективной у стабильных пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

- ширины и морфологии комплекса QRS. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2012;13(5):255–66]
3. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *American Heart Journal*. 2007;154(2):260–6. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.01.041
4. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(7):808–17. DOI: 10.1093/eurjhf/hft050
5. Polyakov D.S., Fomin I.V., Valikulova F.Yu., Vaisberg A.R., Kraiem N., Badin Yu.V. et al. The EPOCH-CHF epidemiological

- program: decompensated chronic heart failure in real-life clinical practice (EPOCH-D-CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2016;17 (5):299–305. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю., Вайсберг А.Р., Крайем Н., Бадин Ю.В. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: Декompенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-Д-ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2016;17(5):299–305]. DOI: 10.18087/rhfj.2016.5.2239
6. Gilotra NA, Shpigel A, Okwuosa IS, Tamrat R, Flowers D, Russell SD. Patients commonly believe their heart failure hospitalizations are preventable and identify worsening heart failure, nonadherence, and a knowledge gap as reasons for admission. *Journal of Cardiac Failure*. 2017;23(3):252–6. DOI: 10.1016/j.cardfail.2016.09.024
7. Boytsov S.A., Komkov D.S., Val'denberg A.V., Rovkina E.I., Shipachev K.V., Grishanova T.G. Methodology of distant dispensary observation. Supplement for metodologic recommendations: Dispensary observation of patients with chronic non-infection diseases and patients with high risk of this disease. – М.: NMRCРМ МН РФ;2016. – 21 р. [Russian: Бойцов С.А., Комков Д.С., Вальденберг А.В., Ровкина Е.И., Шипачев К.В., Гришанова Т.Г. Методика проведения дистанционного диспансерного наблюдения. Приложение к Методическим рекомендациям «Диспансерное наблюдение больных с хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития». – М.: ГНИИЦПМ, 2016. – 21с]. ISBN 978-5-600-01496-1
8. Ageev F.T., Mareev V.Yu., Seredenina E.M., Belenkov Yu.N. Prospects for introducing specialized forms of active outpatient management in patients with heart failure: structure, methodology and preliminary results of the Russian program «SHANS». *Russian Heart Failure Journal*. 2004;5 (6):268–71. [Russian: Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю., Середенина Е.М., Беленков Ю.Н. Перспективы внедрения специализированных форм активного амбулаторного ведения больных с сердечной недостаточностью: структура, методика и предварительные результаты Российской программы «ШАНС». *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2004;5(6):268–71]
9. Belenkov Yu.N., Ageev F.T., Bانشikov G.T., Volkova E.G., Gilyarevskiy S.R., Donova I.G. et al. Effect of specialized forms of active out-patient management on the functional status, quality of life and hemodynamic parameters in patients with advanced heart failure. Results of the Russian Program «CHANCE». *Russian Heart Failure Journal*. 2007;8 (3):112–6. [Russian: Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Баншиков Г.Т., Вокова Е.Г., Гиляревский С.Р., Донова И.Г. и др. Влияние специализированных форм активного амбулаторного ведения на функциональный статус, качество жизни и показатели гемодинамики больных с выраженной сердечной недостаточностью. Результаты Российской программы «ШАНС». *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2007;8(3):112–6]
10. Rebrov A.P., Kosheleva N.A. Effect of therapeutic training and active outpatient management on clinical state and cardiovascular complications in patients with chronic heart failure (three year follow-up). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7 (3):275–87. [Russian: Ребров А.П., Кошелева Н.А. Влияние терапевтического обучения и активного амбулаторного ведения пациентов с ХСН на их клиническое состояние и сердечно-сосудистые осложнения (трехлетнее наблюдение). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2011;7(3): 275–87]
11. Roccaforte R, Demers C, Baldassarre F, K. Teo K, Yusuf S. Effectiveness of comprehensive disease management programmes in improving clinical outcomes in heart failure patients. A meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*. 2005;7(7):1133–44. DOI: 10.1016/j.ejheart.2005.08.005
12. GESICA Investigators. Randomised trial of telephone intervention in chronic heart failure: DIAL trial. *BMJ*. 2005;331(7514):425. DOI: 10.1136/bmj.38516.398067.E0
13. Inglis SC, Clark RA, McAlister FA, Stewart S, Cleland JGF. Which components of heart failure programmes are effective? A systematic review and meta-analysis of the outcomes of structured telephone support or telemonitoring as the primary component of chronic heart failure management in 8323 patients: Abridged CoC. *European Journal of Heart Failure*. 2011;13(9):1028–40. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr039
14. Loukianov M.M., Kozminsky A.N., Martsevich S.Yu., Yakushin S.S., Vorobyev A.N., Zagrebelnyy A.V. et al. Patients with Combination of Chronic Heart Failure, Hypertension and History of Myocardial Infarction: Clinical and Anamnestic Characteristics, Administration of ACE Inhibitors, Angiotensin Receptor Blockers, β -Blockers and Adherence to the Drug Therapy (Data of Outpatient Registry RECVASA). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13 (2):207–12. [Russian: Лукьянов М.М., Козминский А.Н., Марцевич С.Ю., Якушин С.С., Воробьев А.Н., Загребельный А.В. и др. Больные с сочетанием хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии и перенесенного ранее инфаркта миокарда: клинико-анамнестические характеристики и практика назначения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина и β -адреноблокаторов, приверженность лечению (данные амбулаторного регистра РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(2):207–12]. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-207-212
15. Stepina E.V., Lukyanov M.M., Boytsov S.A., Bichurina M.A., Belova E.N., Kudryashov E.V. et al. Prescription of medications influencing prognosis in atrial fibrillation with arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, by the registry REKVAZA-CLINIC. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16 (2):33–8. [Russian: Степина Е.В., Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Бичурина М.А., Белова Е.Н., Кудряшов Е.В. и др. Назначение медикаментозной терапии, влияющей на прогноз у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью по данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА. *Кардиоваскулярная Терапия И Профилактика*. 2017;16(2):33–8]. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-2-33-38
16. Grange J. The role of nurses in the management of heart failure. *Heart*. 2005;91(suppl_2):ii39–42. DOI: 10.1136/hrt.2005.062117
17. Dierckx R, Inglis SC, Clark RA, Prieto-Merino D, Cleland JGF. Telemedicine in heart failure: new insights from the Cochrane meta-analyses: Viewpoint. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(3):304–6. DOI: 10.1002/ehf.759
18. Cleland JGF, Louis AA, Rigby AS, Janssens U, Balk AHMM. Noninvasive Home Telemonitoring for Patients with Heart Failure at High Risk of Recurrent Admission and Death. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(10):1654–64. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.01.050
19. Dierckx R, Cleland JG, Pellicori P, Zhang J, Goode K, Putzu P et al. If home telemonitoring reduces mortality in heart failure, is this just due to better guideline-based treatment? *Journal of Telemedicine and Telecare*. 2015;21(6):331–9. DOI: 10.1177/1357633X15574947
20. British society for heart failure. National Heart Failure Audit april 2013 – march 2014. Av. at: <http://www.ucl.ac.uk/nicor/audits/heartfailure/documents/annualreports/hfannual13-14.pdf>. 2014.
21. Giordano A, Scalvini S, Zanelli E, Corrà U, G.L. L, Ricci VA et al. Multicenter randomised trial on home-based telemanagement to prevent hospital readmission of patients with chronic heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2009;131(2):192–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.10.027
22. Koehler F, Winkler S, Schieber M, Sechtem U, Stangl K, Böhm M et al. Impact of Remote Telemedical Management on Mortality and Hospitalizations in Ambulatory Patients with Chronic Heart Failure: The Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure Study. *Circulation*. 2011;123(17):1873–80. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.018473
23. Chaudhry SI, Mattera JA, Curtis JP, Spertus JA, Herrin J, Lin Z et al. Telemonitoring in patients with heart failure. *The New England*

- Journal of Medicine. 2010;363(24):2301–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1010029
24. Inglis SC, Clark RA, Dierckx R, Prieto-Merino D, Cleland JG. Structured telephone support or non-invasive telemonitoring for patients with heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;10:CD007228. DOI: 10.1002/14651858.CD007228.pub3
25. Ong MK, Romano PS, Edgington S, Aronow HU, Auerbach AD, Black JT et al. Effectiveness of Remote Patient Monitoring After Discharge of Hospitalized Patients with Heart Failure: The Better Effectiveness After Transition–Heart Failure (BEAT-HF) Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*. 2016;176(3):310–8. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.7712
26. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
27. Lynga P, Persson H, Hägg-Martinell A, Hägglund E, Hagerman I, Langius-Eklöf A et al. Weight monitoring in patients with severe heart failure (WISH). A randomized controlled trial. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(4):438–44. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs023
28. Mareev V.Yu., Begrambekova Yu.L., Danielyan M.O., Ageev F.T., Gilyarevskiy S.R., Belenkov Yu.N. et al. What questions are asked and answered by studies of non-drug treatment in patients with heart failure. Lessons from the CHANCE study. *Russian Heart Failure Journal*. 2014;15 (6):383–96. [Russian: Мареев В.Ю., Беграмбекова Ю.Л., Даниелян М.О., Агеев Ф.Т., Гиляревский С.Р., Беленков Ю.Н. и др. Какие вопросы задаются и на какие вопросы способны ответить исследования по немедикаментозному лечению пациентов с сердечной недостаточностью. Уроки исследования ШАНС. Журнал Сердечная Недостаточность. 2014;15(6):383–96]
29. Mortara A, Pinna GD, Johnson P, Maestri R, Capomolla S, La Rovere MT et al. Home telemonitoring in heart failure patients: the HHH study (Home or Hospital in Heart Failure). *European Journal of Heart Failure*. 2009;11(3):312–8. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp022
30. Boyne JJJ, Vrijhoef HJM, Crijns HJGM, De Weerd G, Kragten J, Gorgels APM et al. Tailored telemonitoring in patients with heart failure: results of a multicentre randomized controlled trial. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(7):791–801. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs058
31. Soran OZ, Piña IL, Lamas GA, Kelsey SF, Selzer F, Pilote J et al. A Randomized Clinical Trial of the Clinical Effects of Enhanced Heart Failure Monitoring Using a Computer-Based Telephonic Monitoring System in Older Minorities and Women. *Journal of Cardiac Failure*. 2008;14(9):711–7. DOI: 10.1016/j.cardfail.2008.06.448
32. Vasilevskis EE, Kripalani S, Ong MK, Rosenthal JT, Longnecker DE, Harmon B et al. Variability in Implementation of Interventions Aimed at Reducing Readmissions Among Patients with Heart Failure: A Survey of Teaching Hospitals. *Academic Medicine*. 2016;91(4):S22–9. DOI: 10.1097/ACM.0000000000000994
33. Koehler F, Koehler K, Deckwart O, Prescher S, Wegscheider K, Kirwan B-A et al. Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial. *The Lancet*. 2018;392(10152):1047–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31880-4
34. Grebennikova A. A., Stoliarov A. Yu., Lopatin Yu. M. The use of platform for remote monitoring on the base of mobile app for improving self-care in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2017;57 (S4):11–8. [Russian: Гребенникова А.А., Столяров А.Ю., Лопатин Ю.М. Применение платформы удаленного мониторинга на базе мобильного приложения для повышения приверженности к самопомощи пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2017;57(S4):11–8]. DOI: 10.18087/cardio.2413
35. Wagenaar KP, Broekhuizen BDL, Jaarsma T, Kok I, Mosterd A, Willems FF et al. Effectiveness of the European Society of Cardiology/Heart Failure Association website ‘heartfailurematters.org’ and an e-health adjusted care pathway in patients with stable heart failure: results of the ‘e-Vita HF’ randomized controlled trial: E-health tools in heart failure: e-Vita HF study. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(2):238–46. DOI: 10.1002/ejhf.1354
36. Obermeyer Z, Lee TH. Lost in Thought — The Limits of the Human Mind and the Future of Medicine. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(13):1209–11. DOI: 10.1056/NEJMp1705348
37. Puskarich MA, Callaway C, Silbergleit R, Pines JM, Obermeyer Z, Wright DW et al. Priorities to Overcome Barriers Impacting Data Science Application in Emergency Care Research. *Academic Emergency Medicine*. 2018;26(1):97–105. DOI: 10.1111/acem.13520
38. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJV. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(4):810–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.05.055
39. Dierckx R, Pellicori P, Cleland JGF, Clark AL. Telemonitoring in heart failure: Big Brother watching over you. *Heart Failure Reviews*. 2015;20(1):107–16. DOI: 10.1007/s10741-014-9449-4

Статья поступила 26.03.19 (Received 26.03.19)

Шумаков Д. В., Донцов В. В., Зыбин Д. И.

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского», 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

ГИПЕРТРОФИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ДОНОРСКОГО СЕРДЦА: РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Ключевые слова: трансплантация сердца, гипертрофия миокарда левого желудочка, субоптимальный донор

Ссылка для цитирования: Шумаков Д. В., Донцов В. В., Зыбин Д. И.

Гипертрофия миокарда левого желудочка донорского сердца: результаты и перспективы. Кардиология. 2019;59(9S):16–24

РЕЗЮМЕ

Гипертрофия миокарда левого желудочка – одно из наиболее частых структурных изменений сердца. Данная статья посвящена оценке современных взглядов на причины возникновения гипертрофии миокарда донорского сердца, показания и противопоказания к трансплантации, перспективы расширения пула результативных доноров за счет использования данных сердец. Рассмотрены вопросы посттрансплантационного ремоделирования миокарда донорского сердца, особенности патогенеза, риски возникновения и возможности медикаментозного регулирования гипертрофии миокарда левого желудочка пересаженного сердца.

Shumakov D. V., Dontsov V. V., Zybin D. I.

Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M. F. Vladimirov (MONIKI), Schepkin st., 61/2, Moscow 129110

LEFT VENTRICLE MYOCARDIUM HYPERTROPHY OF DONOR HEART: THE RESULTS AND OUTLOOK

Keywords: heart transplantation, left ventricular myocardial hypertrophy, suboptimal donor

For citation: Shumakov D. V., Dontsov V. V., Zybin D. I. Left ventricle myocardium hypertrophy of donor heart: The results and outlook. Kardiologiia. 2019;59(9S):16–24

SUMMARY

Left ventricular hypertrophy – is one of the most frequent structural changes in the heart. This article is devoted to the assessment of modern views on the causes of myocardial hypertrophy of the donor heart, indications and contraindications for the heart transplantation, the outlook of expanding the pool of effective donors through the use of these hearts. Here are considered the issues of post-transplantation remodeling of the donor heart myocardium, The pathogenesis features, the nascence risk and possibilities of drug regulation of the transplanted heart's myocardial hypertrophy of the left ventricle.

Information about the corresponding author: Dontsov V. V., e-mail: vvdontsov@yandex.ru

В настоящее время золотым стандартом лечения больных ХСН в терминальной стадии, рефрактерной к медикаментозному лечению, является трансплантация сердца (ТС).

Первая успешная клиническая ТС была выполнена в 1967 г. доктором Кристианом Барнардом в Кейптауне, Южная Африка [1]. Однако в то время выживаемость реципиентов сердца была невысокой из-за острого отторжения и инфекционных осложнений, возникающих в первый год после ТС.

Появление в клинической практике иммуносупрессивного препарата (циклоспорина) произвело революцию в 1983 г.

12 марта 1987 г. благодаря работе академика Валерия Ивановича Шумакова по освоению методики и подготовке кадров в НИИ Трансплантологии и искусственных

органов МЗ СССР была выполнена первая успешная ТС в России, где под его руководством и была начата реализация программы ТС. В Российской Федерации выполняется более двухсот ТС в год, лидирующее место по количеству ежегодно выполняемых пересадок сердца принадлежит ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В. И. Шумакова» Минздрава России [2, 3].

В настоящее время количество ТС во всем мире превысило 135 тысяч [4–8], причем ежегодно проводится более четырех тысяч операций. При этом, по данным международного общества по трансплантации сердца и легких (International Society for Heart and Lung Transplantation – ISHLT), медиана выживаемости взрослых реципиентов составляет 10,7 лет [3, 7, 9, 10]. С каждым годом эти показатели улучшаются, что является результатом применения новейших схем иммуносупрессивной терапии и понима-



- Способствует восстановлению клеток сердца*, 1, 2
- Снижает риск внезапной сердечной смерти на 45%*, 3
- Хорошо переносится при длительной терапии*, 4, 5

* У пациентов после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).



ОМАКОР ДЕЛО ЖИЗНИ

ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА⁶



Омакор. Регистрационный номер: ЛС-000659. Международное непатентованное или группировочное наименование: Омега-3 кислот этиловые эфиры 90. Лекарственная форма: капсулы, 1000 мг. Фармакологические свойства. Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 — эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) — относятся к незаменимым (эссенциальным) жирным кислотам (НЭЖК). Результаты клинического исследования GISS-Prevention, полученные за 3,5 года наблюдений, показали существенное снижение относительного риска смертности от всех причин, неfatalного инфаркта миокарда и неfatalного инсульта на 15% (12-26) (p=0.0226) у пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда, принимавших препарат Омакор по 1 г в сутки. Дополнительно, относительный риск смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, неfatalного инфаркта миокарда и неfatalного инсульта снижались на 20% (15-32) (p=0.0082). Результаты клинического исследования GISS-Heart Failure, в котором пациенты с хронической сердечной недостаточностью получали препарат Омакор по 1 г в сутки в среднем в течение 3,9 лет, показали снижение относительного риска смертности от всех причин на 9% (p=0.041), снижение относительного риска смертности от всех причин и госпитализации по причине сердечно-сосудистой патологии на 8% (p=0.009), снижение относительного риска первичной госпитализации по причине желудочковых аритмий на 28% (p=0.013). Показания к применению. Гипертриглицеридемия; эндогенная гипертриглицеридемия IV типа по классификации Фредериксона (в монотерапии) в качестве дополнения к гиполипидемической диете при ее недостаточной эффективности; эндогенная гипертриглицеридемия Ib или III типа по классификации Фредериксона в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статинами), когда концентрация триглицеридов недостаточно контролируется приемом статинов. Вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Противопоказания. Повышенная чувствительность к действующему веществу, соев, арахису или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Беременность и период грудного вскармливания. Омакор не следует применять у пациентов с экзогенной гипертриглицеридемией (гиперхиломикронемией I типа). С осторожностью. Установленная гиперчувствительность или аллергия на рыбу, возраст старше 70 лет; нарушения функции печени; одновременный прием с пероральными антикоагулянтами; геморрагический диатез; пациенты с высоким риском кровотечений (вследствие тяжелой травмы, хирургической операции); вторичная эндогенная гипертриглицеридемия (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Назначать Омакор беременным следует с осторожностью, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Препарат не должен применяться в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приема пищи. Во избежание развития возможных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) препарат Омакор может приниматься во время приема пищи. Гипертриглицеридемия. Начальная доза составляет 2 капсулы в сутки. В случае отсутствия терапевтического эффекта возможно увеличение дозы до максимальной суточной дозы — 4 капсулы. Вторичная профилактика инфаркта миокарда. Рекомендуется принимать по 1 капсуле в сутки. Побочное действие*. Желудочно-кишечные расстройства (в том числе вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, отрыжка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, тошнота или рвота). Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка. Особые указания отсутствуют. Должна быть проведена симптоматическая терапия. Взаимодействие с другими лекарственными средствами*. При одновременном применении препарата Омакор с пероральными антикоагулянтами или другими препаратами, влияющими на систему гемостаза (например, ацетилсалициловая кислота или НГВП), наблюдалось увеличение времени свертывания крови. При этом геморрагических осложнений не наблюдалось. Ацетилсалициловая кислота: пациенты должны быть проинформированы о возможном увеличении времени свертывания крови. Совместное применение препарата Омакор с варфарином не приводило к каким-либо геморрагическим осложнениям. Однако необходим контроль соотношения протромбинового времени/международного нормализованного отношения (ПТВ/МНО) при совместном применении препарата Омакор с другими препаратами, влияющими на соотношение ПТВ/МНО, или после прекращения терапии препаратом Омакор. Особые указания*. Омакор должен применяться с осторожностью у пациентов с установленной гиперчувствительностью или аллергией на рыбу. В связи с умеренным увеличением времени свертывания крови (при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки) требуется наблюдение за пациентами, имеющими нарушения со стороны свертывающей системы крови или получающими антикоагулянтную терапию или другие препараты, влияющие на систему гемостаза (например, ацетилсалициловую кислоту или НГВП); при необходимости, доза антикоагулянта должна быть скорректирована. Необходимо учитывать увеличение времени свертывания крови у пациентов с высоким риском развития кровотечения. При терапии препаратом Омакор снижается уровень образования тромбоза А2. Существенного влияния на уровень других факторов свертывания крови не наблюдалось. У некоторых пациентов наблюдалось небольшое, но достоверное повышение активности АСТ и АЛТ (в пределах нормы), при этом отсутствуют данные, указывающие на повышенный риск приема препарата Омакор пациентами с нарушением функции печени. Необходимо контролировать активность АСТ и АЛТ у пациентов с любыми признаками нарушения функции печени (в частности, при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки). Опыт применения препарата для лечения экзогенной гипертриглицеридемии (гиперхиломикронемии типа I) отсутствует. Опыт применения препарата при вторичной эндогенной гипертриглицеридемии ограничен (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Условия отпуска. Отпускают по рецепту. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СМП от 06.02.2019 на основании ИМТ от 30.01.2019. 1. Willson Tang W. H., Samra M. A. Polyunsaturated Fatty Acids in heart failure. Should we give more and give earlier? J. Am. Coll. Card. 2011; 57: 880-883. 2. Rupp Heinz. Omacor (Prescription Omega-3 Acid Ethyl Esters 90): From Severe Rhythm Disorders to Hypertriglyceridemia. Adv Ther. 2009 Jul; 26(7): 675-90. 3. Marchioni R et al. Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction. Circulation 2002; 105: 1897-1903. 4. GISS-HF investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISS-HF study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008; 372 (9645): 1223-1230. 5. GISS-Prevention investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISS-Prevention trial. Lancet. 1999; 354(9177): 447-455. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Омакор от 30.01.2019. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. ООО «Здоровье» 125171, г. Москва, Ленинградское ш., 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис», тел.: (495) 258-42-80, www.abott-russia.ru

ния иммунных механизмов отторжения аллотранспланта, лекарственных взаимодействий и других коморбидных условий у этих больных [8, 9, 11].

В РФ основополагающим документом для использования органов от трупного донора является законодательно утвержденная инструкция постановки диагноза смерти головного мозга и соответствующий федеральный закон от 22 декабря 1992 г. N 4180-I «О трансплантации органов и (или) тканей человека». Выделяют следующие причины, вызывающие развитие смерти головного мозга:

- травматические (черепно-мозговая травма);
- нетравматические (инсульт, внутричерепное кровоизлияние, внутримозговое кровоизлияние, отравление, аноксия).

Общероссийской общественной организацией трансплантологов «Российское трансплантологическое общество» в 2016 г. разработаны национальные клинические рекомендации по ТС (пересмотр каждые три года), в которых описаны критерии отбора оптимального донора: возраст оптимального донора не должен превышать 45 лет; кардиотоническая поддержка допамином менее 20 мкг/кг/мин или аналогичными дозами других адренергических препаратов несмотря на агрессивную оптимизацию пред- и постнагрузки; ФВ ЛЖ более 40%; отсутствие нарушения сократимости ЛЖ по данным ЭхоКГ; отличие в весе донора и реципиента не должно быть более 30%; предполагаемый срок ишемии сердечного трансплантата менее 4 ч.

Трансплантация сердца от доноров с расширенными критериями

С учетом ежегодного увеличения листа ожидания, доля пациентов, нуждающихся в срочной ТС (статус UNOS (United Network for Organ Sharing) 1), возрастает. Однолетняя выживаемость в листе ожидания не превышает 50%, что связано с декомпенсацией основного заболевания и развитием полиорганной дисфункции у данных пациентов [12, 13]. Несмотря на постоянное увеличение количества ТС в год, смертность пациентов в ожидании ТС составила 9,2% в 2015 г. [14]. В последние два десятилетия в клиническую практику внедряются методы механической поддержки кровообращения (МПК) с целью уменьшения смертности потенциальных реципиентов от декомпенсации ХСН. Доля пациентов, ожидающих ТС, которым требуется применение МПК перед операцией, увеличилась вдвое по сравнению с 90-ми годами (43% против 22,2%) [7, 15]. По продолжительности эксплуатации МПК можно разделить на две группы: длительную и временную. В клинической практике используют устройства для длительной МПК: системы левожелудочкового (осевые и центрифужные насосы) и бивентрикулярного обхода («искусственное» сердце). Широкое применение

получили устройства для обхода ЛЖ (36,6%) [7], которые не снижают качество жизни пациентов [15]. Однако применение данного метода МПК сопряжено с высоким риском развития послеоперационных осложнений, связанных с кровотечением, возникающих при повторных операциях [16].

Альтернативным решением может явиться применение временной МПК: системы бивентрикулярного обхода, дополненного экстракорпоральной мембранной оксигенацией (ЭКМО) [17–19], которая становится наиболее востребованной в последние годы. Использование метода с 1992 г. увеличилось в четыре раза и составляет 1,2% от общего количества ТС [7]. Система ЭКМО является универсальной и эффективной методикой лечения сердечно-легочной недостаточности благодаря обеспечению бивентрикулярной и респираторной поддержки. Также данный метод решает проблему размера системы, принципиальную для педиатрии. Основным и наиболее значимым его достоинством является возможность постановки системы пункционным путем, что значительно сокращает время до начала работы системы вспомогательного кровообращения [15, 18, 20]. Таким образом, ЭКМО, как мост к ТС, обычно используется при лечении критической и внезапной сердечно-сосудистой недостаточности, однако длительное применение данного вида МПК сопряжено с риском возникновения инфекционных осложнений и кровотечения, что способствует неблагоприятному прогнозу [14, 15]. По данным Chung J.S. с соавт., дополнительным риском смертности после ТС пациентов с ЭКМО являются: возраст пациентов больше 50 лет, более 10 баллов по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment, выраженность полиорганной недостаточности) и проведение сердечно-легочной реанимации перед постановкой системы бивентрикулярного обхода [15].

По данным Sandner S.E. с соавт., выживаемость после ТС пациентов с МПК за последние годы увеличилась в два раза и составляет 62,5% [21]; Попцов В.Н. с соавт. показали выживаемость реципиентов на уровне 76,4% [18]. Таким образом, при выборе стратегии выполнения ТС таким реципиентам, учитывая риск неблагоприятного исхода у данной категории реципиентов, при подборе донорского органа целесообразным является принцип применения субоптимальных доноров для субоптимальных реципиентов. По данным Chung J.S. с соавт., применение МПК позволило выполнить ТС 44% пациентов. Выживаемость после успешной ТС, с учетом использования органа от субоптимального донора, не отличалась в течение одного и пяти лет от выживаемости реципиентов, у которых до ТС не проводили МПК [15].

Сохраняющийся дефицит донорских органов заставляет прибегать к использованию органов от доноров с расширенными критериями или «субоптимальных доноров».

В настоящее время большое количество научных работ посвящено непосредственным и отдаленным результатам ТС от доноров с расширенными критериями, такими как: возраст более 45–55 лет; наличие потенциально исправимой клапанной патологии донорского сердца; наличие поражения коронарных артерий; снижение систолической функции донорского сердца; несоответствие между весом донора и реципиента более 30%; несоответствие по системе АВ0; наличие у донора СД, серопозитивного гепатита С, длительное время ишемии трансплантата, а так же использование донорского сердца с гипертрофией миокарда ЛЖ (ГЛЖ) более 1,4 см [22–27].

Согласно реестру ISHLT, в 1980-х годах доля доноров старше 50 лет была 1–2%, в 1990-е годы – 5–9%, в то время как в 2000-х годах увеличилась до 15–20% [28]. Последние данные свидетельствуют о том, что выживаемость реципиентов с сердцами доноров старше 50 лет эквивалентна таковой при ТС от молодых доноров [11, 29]. Однако некоторые авторы отмечают повышение смертности в раннем послеоперационном периоде и уменьшение выживаемости реципиентов с сердцами от «возрастных» доноров [30]. Bombardini T. с соавт. применили для оценки сердца «возрастного» донора стресс-ЭхоКГ. Данный метод позволил использовать донорские сердца от доноров до 65 лет с ненарушенной функцией ЛЖ в покое для ТС. Среднесрочный результат выживаемости реципиентов с сердечными трансплантатами от доноров старше 55 лет оказался аналогичным результату выживаемости реципиентов с сердечными трансплантатами от доноров со стандартными критериями [31].

Наравне с возрастом реципиента в качестве предиктора рассматривается и женский пол донора [32]. Khush K.K. с соавт. в своем исследовании проанализировали 60 584 взрослых реципиентов сердца и пришли к выводу, что выживаемость реципиентов сердец от доноров-женщин на 10% ниже, чем от доноров-мужчин [33]. Например, в своем исследовании Martinez-Selles M. с соавт. проанализировали выживаемость на основании показателей 4 625 реципиентов сердца, причем в 943 случаях донором явились женщины. Показано, что половые различия между реципиентом и донором являются предиктором худшего прогноза только при использовании сердец от доноров-женщин для реципиентов-мужчин, за исключением случаев «возрастных» доноров, однако и в тех случаях прослеживалась тенденция к худшему прогнозу [30, 34, 35].

Проанализировав 121 пациента, Neves C. с соавт. показали, что несоответствие групп крови при ТС не оказывает негативного влияния на выживаемость в течение года. Годичная выживаемость в группе реципиентов с однокрупной ТС составила 69%, а в группе с несоответствующей группой крови – 68% [36]. Sjögren J. с соавт., про-

анализировав данные 196 реципиентов, также не обнаружили существенных различий [37]. Однако Jawitz O.K. с соавт., проведя исследование 17951 реципиента, показали, что при АВ0-несовместимой ТС посттрансплантационная выживаемость была достоверно ниже [38].

Проведенное исследование Y. Shudo с соавт. на основании анализа данных 31920 реципиентов, доноры которых были разделены в 4 группы в зависимости от веса: с нормальным весом (n=13015), с избыточным весом (n=11271), с ожирением (n=4910), с чрезвычайным ожирением (n=2724). Было показано, что нет достоверных отличий в краткосрочной выживаемости реципиентов после ТС [39].

По данным Sopko N. с соавт. на ГЛЖ приходится приблизительно 40% ЭхоКГ нарушений, выявляемых у сердечных доноров [40].

Гипертрофия миокарда ЛЖ

Гипертрофия миокарда ЛЖ – это увеличение массы миокарда ЛЖ, развивающееся при заболеваниях, сопровождающихся длительной перегрузкой ЛЖ. В настоящее время ГЛЖ рассматривается как ФР развития СН и внезапной смерти. ГЛЖ встречается у 16% мужчин и 19% женщин в возрасте до 70 лет и в 33% и 49% случаев соответственно в возрасте старше 70 лет [41, 42]. По данным Корнельского и Фрамингемского исследований, наличие ГЛЖ повышает риск сердечно-сосудистых осложнений в 2–4 раза независимо от возраста, пола и других ФР, которые разделяют на гемодинамические и экстракардиальные. К гемодинамическим ФР развития ГЛЖ можно отнести аортальные пороки сердца, недостаточность митрального клапана и другие. К экстракардиальным ФР относятся пол, возраст, повышенный уровень АД, курение, нарушение толерантности к глюкозе, избыточная масса тела и ожирение [28].

Одной из наиболее распространенных причин возникновения и прогрессирования ГЛЖ является АГ. Распространенность АГ среди населения России составляет около 40%, а риск смерти удваивается за каждое повышение САД, равное 20 ммрт. ст., а ДАД, равное 10 ммрт. ст. [43].

Наиболее частым ФР развития ГЛЖ является АГ, развивающаяся при дисбалансе РААС. РААС включает в себя два звена, имеющие ключевое значение в понимании воздействия данной системы на органы-мишени. Циркулирующее звено включает в себя вазоконстрикцию, повышение АД и выделение альдостерона и имеет краткосрочное влияние на орган-мишень. Тканевое звено регулирует длительные изменения системы сердечно-сосудистого гомеостаза путем роста клеток и приводит к таким изменениям как гипертрофия и гиперплазия миокарда. РААС активируется при значительном снижении объема циркулирующей крови, АД, возникновении ишемии жизненно важного органа, в ответ на изменение

концентрации натрия, кальция и хлора, при значимом изменении рН и других факторов. Все эти факторы стимулируют выработку ренина, который протеолизует неактивный пептид – ангиотензиноген, преобразовывая его в ангиотензин I (АТ-I). АТ-I под действием АПФ конвертируется в АП (АТ-II). Действие АТ-II зависит от рецепторов, с которыми он взаимодействует. Взаимодействие с рецепторами АТ1 приводит к вазоконстрикции, повышению АД, стимуляции синтеза и секреции альдостерона, повышению уровня норадреналина, снижению почечного кровотока, торможению секреции ренина, усилению активности центрального звена симпатической нервной системы, гипертрофии кардиомиоцитов и др. В норме активация прессорных систем противодействует депрессорной системе, вызывающей системную вазодилатацию. Данное действие ассоциировано с действием генотипа DD АПФ гена, для которого характерна высокая активность АПФ в плазме.

Напротив, связывание АТ-II с рецепторами АТ2 приводит к противоположному действию: вазодилатации, снижению АД за счет повышения синтеза оксида азота и брадикинина, регенерации тканей, подавлению клеточного роста, что характерно для генотипа II [44]. При длительном действии патологических факторов регуляция гомеостаза нарушается, и начинают преобладать эффекты прессорных систем.

По данным Американского общества ЭхоКГ (American Society of Echocardiography), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) в норме колеблется от 0,6 до 1,0 см. ГЛЖ характеризуется увеличением данных показателей. В зависимости от толщины МЖП и ЗСЛЖ выделяют три степени ГЛЖ: незначительная (1,1–1,3 см), умеренная (1,4–1,6 см) и выраженная (более 1,6 см). Масса миокарда ЛЖ в норме по данным ЭхоКГ колеблется от 88 г до 224 г. Увеличение данного показателя соответствует вышеописанным степеням: незначительная (225–258 г), умеренная (259–292 г) и выраженная (более 292 г) [45].

Широкое использование ЭхоКГ позволило в 1992 г. А. Гапау структурировать процесс развития ГЛЖ и выделить четыре вида ремоделирования миокарда в зависимости от индекса массы миокарда и толщины стенок ЛЖ:

- 1) концентрическая гипертрофия (при данном типе ГЛЖ происходит параллельное добавление саркомеров внутри кардиомиоцита; увеличивается индекс массы миокарда с увеличением толщины стенок миокарда);
- 2) эксцентрическая гипертрофия (при данном типе ГЛЖ происходит увеличение массы ЛЖ, обусловленное его дилатацией с развитием миокардиальной недостаточности при относительно нормальной толщине МЖП и ЗСЛЖ);

3) концентрическое ремоделирование (при данном типе ГЛЖ масса миокарда ЛЖ остается нормальной, однако происходит увеличение МЖП и ЗСЛЖ);

4) нормальная геометрия ЛЖ.

В настоящее время описано, что увеличение массы ЛЖ является предиктором сердечно-сосудистых осложнений и смертности. В прогностическом плане концентрическая ГЛЖ сопряжена с большим риском возникновения неблагоприятных событий [42, 45, 46]. Риск обусловлен увеличением массы миокарда, фиброзированием тканей, нарушением пространственной ориентации структур миокарда, что приводит к нарушению диастолической функции миокарда, нарушению кровоснабжения гипертрофированного миокарда [46]. Дальнейшее прогрессирование патологических изменений миокарда приводит к дилатации ЛЖ и левого предсердия, нарушению кооптации митрального клапана. Возникает объемная перегрузка левых отделов сердца, что приводит к переходу от концентрической к эксцентрической ГЛЖ и развитию систолической дисфункции ЛЖ. При наличии АГ у данной категории больных риск развития СН возрастает в пятнадцать и более раз [47].

У лиц старшего возраста одним из этиологических факторов развития ГЛЖ может рассматриваться старение аорты: увеличение ригидности сосудистой стенки вследствие структурных изменений, вызываемых склерозом аорты [48]. В результате увеличивается пульсовое давление и скорость распространения пульсовой волны, что приводит к уменьшению кровоснабжения органов, в частности, диастолического наполнения миокарда, что приводит к возникновению и прогрессированию ГЛЖ [30].

Наиболее часто ГЛЖ выявляется у доноров с нетравматическим генезом смерти головного мозга [27]. Основными причинами, приводящими к нетравматическому генезу смерти головного мозга, являются: геморрагический и ишемический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, разрыв аневризмы сосудов головного мозга. ГЛЖ у данной категории больных развивается на фоне имеющейся АГ приблизительно в 54% случаев [49]. Также ГЛЖ донорского сердца возникает на фоне более старшего возраста: $35,3 \pm 12,0$ против $31,0 \pm 11,8$ года [45]. По данным Kuppahally S. с соавт., ГЛЖ донорского сердца является предиктором снижения выживаемости реципиентов и более раннего развития болезни коронарных артерий пересаженного сердца [50].

Гипертрофия ЛЖ донорского сердца по данным некоторых авторов повышает риск возникновения первичной дисфункции сердечного трансплантата вследствие систолической и диастолической дисфункции ЛЖ [27, 51]. Наиболее вероятной причиной данного вида осложнений считается меньшая толерантность к ишемическому

повреждению гипертрофированного миокарда. Для таких трансплантатов срок и тщательность соблюдения протокола консервации являются наиболее критичными. Таким образом, для снижения риска функционального и морфологического повреждения сердечного трансплантата особое внимание обращают на минимизацию срока консервации донорского сердца с ГЛЖ.

По данным двух первых исследований, проведенных в конце 1990–2000-х годов, выживаемость реципиентов в раннем и отдаленном периодах после ТС от доноров с ГЛЖ была ниже, чем у реципиентов, донорами которых явились пациенты без ГЛЖ [52, 53].

Так Aziz S. с соавт. провели исследование, основанное на данных 110 реципиентов сердца, 9 из которых имели толщину ЗСЛЖ и МЖП более 1,5 см. При этом ранняя дисфункция трансплантата (в период до 30 дней) развилась у трех (33%) реципиентов сердца. Причем, у одного реципиента дисфункция трансплантата возникла интраоперационно, что потребовало проведения экстренной операции ретрансплантации сердца. Представленный опыт показывает, что краткосрочная выживаемость реципиентов сердца с ГЛЖ ниже [52]. Marelli D. с соавт. провели исследование, направленное на изучение однолетней выживаемости реципиентов сердца с толщиной ЗСЛЖ и МЖП более 1,4 см, основанное на данных 221 реципиента, 37 из которых имели ГЛЖ. Было продемонстрировано, что краткосрочная и долгосрочная выживаемость ниже у реципиентов сердца с ГЛЖ, чем у реципиентов сердца с нормальной толщиной стенок ЛЖ (95% против 71% в течение первых 2-х месяцев, 76% против 65% в течение 12 месяцев) [53].

В связи с этим, использование донорских сердец с толщиной ЗСЛЖ и МЖП более 1,4 см было признано нецелесообразным у пациентов со стабильным предтрансплантационным состоянием, но возможным – потенциальным реципиентам, нуждающимся в экстренной ТС или находящимся в «альтернативном листе» на ТС [50].

Однако более поздние исследования, проведенные с использованием данных большего количества пациентов, продемонстрировали сопоставимость выживаемости реципиентов с ГЛЖ и реципиентов с нормальной толщиной стенок ЛЖ донорского сердца. Например, исследование Goland S. с соавт., проведенное с использованием данных 427 пациентов, 62 из которых имели толщину ЗСЛЖ и МЖП более 1,2 см. При этом основная часть доноров имела толщину миокарда ЛЖ от 1,3 до 1,7 см. Также впервые было описано использование донорского сердца с толщиной миокарда более 1,7 см (5% реципиентов). Показано, что смертность данных пациентов статистически значимо не различается как в 30-дневный период (1,6% против 3,3%, $p=0,2$), так и в течение одного года (3,5% против 9,5%, $p=0,7$). Также впервые была изучена

Способствует продлению
трудоспособности пациента
с артериальной гипертензией*



- Доказанная органопротекция¹
- Более сильное антигипертензивное действие в сравнении с первым поколением сартанов²
- Сохраняет антигипертензивный эффект после пропущенного приема препарата²

Производитель – фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО, Польша

¹Григорьев С. Р., Голышев М. В., Куркина И. М. Доказательная история кандесартана: прошлое, будущее и настоящее // Журнал Сосудистой Недостаточности. Том 16, №5, 2015 – С.303-310.

²Kjeldsen S.E. et al. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension // Journal of Hypertension – 2010 – №24 – P.263-273.

³Mancia G. et al. Comparison of Angiotensin II Receptor Blockers. Impact of Missed Doses of Candesartan Cilexetil and Losartan in Systemic Hypertension // A.J.C. – 1999 – №84 – P.285.

пятилетняя смертность пациентов, которая не отличалась в двух группах (5,9% против 2,7%, $p=0,2$). Таким образом, были сделаны выводы, что ГЛЖ донорского сердца не оказывает негативного влияния ни на краткосрочную, ни на долгосрочную выживаемость после ТС, с учетом того, что были использованы донорские сердца без нарушения систолической функции ЛЖ и без признаков ишемического повреждения миокарда от доноров более молодого возраста. Однако использование донорских сердец в условиях дефицита донорских органов оправдано только при строгом соблюдении принципа «субоптимальный донор — субоптимальный или urgentный реципиент» [27].

В исследовании Wever Pinzon O. с соавт. были проанализированы данные 2626 реципиентов, 1150 (44%) из которых была выполнена ТС с ГЛЖ. Все пациенты были распределены на четыре группы в зависимости от толщины миокарда ЛЖ донорского сердца: без ГЛЖ ($<1,1$ см), гипертрофия легкой степени (1,1–1,3 см), умеренной степени (1,4–1,6 см) и тяжелой степени ($\geq 1,7$ см). Было показано, что 30-дневная, однолетняя и трехлетняя выживаемость пациентов в данных группах достоверно не отличалась. Однако было выявлено достоверное снижение выживаемости реципиентов, донорами которых явились пациенты с ГЛЖ старше 55 лет. У реципиентов, донорские сердца которых имели ГЛЖ легкой степени, отмечалось увеличение риска смертности до семи раз. Также анализ данных показал увеличение риска смертности при использовании донорских сердец с умеренной и тяжелой степенью ГЛЖ, при времени ишемии миокарда, равной или более 4 ч [54].

В 2012 г. было опубликовано исследование отечественных авторов, Попцова В. Н. с соавт., в котором была оценена 30-дневная выживаемость реципиентов с ГЛЖ более 1,5 см. В исследовании оценены данные 120 реципиентов, 10 (8,3%) из которых имели ГЛЖ более 1,5 см. Все реципиенты, получившие донорские сердца с ГЛЖ, имели показания для неотложной ТС. Были описаны особенно-

сти послеоперационного ведения данных реципиентов. Отмечено более напряженное течение посттрансплантационного периода, которое включало в себя более частое возникновение мультиорганной дисфункции, большую продолжительность послеоперационной искусственной вентиляции легких, большую потребность в применении методов постоянной заместительной почечной терапии и, соответственно, меньшую частоту выполнения ранней активизации после ТС, принятой в ФГБУ «НМИЦ ТиО им. ак. В. И. Шумакова» Минздрава России. Но также было отмечено, что выживаемость реципиентов в ближайшем послеоперационном периоде (до 30 дней) сопоставима в обеих группах (89% против 90%) [55].

В своем исследовании Goland S. с соавт. показали, что у реципиентов сердца с ГЛЖ на фоне приема иАПФ происходит обратное ремоделирование миокарда ЛЖ. Отмечено, что масса миокарда ЛЖ и толщина стенок ЛЖ через 1–5 лет в группах реципиентов с ГЛЖ и без нее достоверно не отличаются [27].

Заключение

С учетом накопленного опыта в области ТС и постоянно увеличивающегося листа ожидания, ученые всего мира пытаются увеличить пул результативных доноров. Один из наибольших кластеров возможных доноров составляют доноры с ГЛЖ. В связи с большим риском развития нежелательных событий, основополагающим является принцип «субоптимальный донор – субоптимальный реципиент». Однако в последнее время появились данные о сопоставимости результатов ТС от доноров с расширенными критериями и оптимальных доноров, а также данные о возможности обратного ремоделирования миокарда трансплантированного сердца в организме реципиента.

*Авторы заявляют
об отсутствии конфликта интересов.*

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. South African Medical Journal = Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde. 1967;41(48):1271–4. PMID: 4170370
2. Gautier S.V., Khomyakov S.M. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2017 10th report of the national registry. Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs. 2018;20(2):6–28. [Russian: Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2017 году. X сообщение регистра российского трансплантологического общества. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018;20(2):6–28]. DOI: 10.15825/1995-1191-2018-2-6-28
3. Gautier S.V., Shevchenko A.O., Kormer A.Ya., Poptsov V.N., Saitgareev R.Sh., Shumakov D.V. et al. Three decades of heart transplantation in the Shumakov center: long-term outcomes. Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs. 2015;17(2):70–3. [Russian: Готье С.В., Шевченко А.О., Кормер А.Я., Попцов В.Н., Сaitгareев Р.Ш., Шумаков Д.В. и др. Три десятилетия трансплантации сердца в ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова: отдаленные результаты. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015;17(2):70–3]. DOI: 10.15825/1995-1191-2015-2-70-73
4. Kahan BD. Forty Years of Publication of Transplantation Proceedings—The Fourth Decade: Globalization of the Enterprise. Transplantation Proceedings. 2011;43(1):3–29. DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.12.052
5. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Goldfarb S, Hayes D, Kucheryavaya AY et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report—2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2018;37(10):1155–68. DOI: 10.1016/j.healun.2018.07.022

6. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-first Official Adult Heart Transplant Report—2014; Focus Theme: Retransplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2014;33(10):996–1008. DOI: 10.1016/j.healun.2014.08.003
7. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb S et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report—2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2015;34(10):1244–54. DOI: 10.1016/j.healun.2015.08.003
8. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report—2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2017;36(10):1037–46. DOI: 10.1016/j.healun.2017.07.019
9. Gautier S.V., Shevchenko A.O., Poptsov V.N. Patient with a transplanted heart. A guide for physicians in the management of patients undergoing heart transplantation. -M.-Tver;2014. – 144 p. [Russian: Готье С.В., Шевченко А.О., Попцов В.Н. Пациент с трансплантированным сердцем. Руководство для врачей по ведению пациентов, перенесших трансплантацию сердца. – М.-Тверь: Триада, 2014. – 144с]. ISBN 978-5-94789-648-0
10. Taylor DO, Edwards LB, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, Kirk R et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fifth Official Adult Heart Transplant Report—2008. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2008;27(9):943–56. DOI: 10.1016/j.healun.2008.06.017
11. Blanche C, Blanche DA, Kearney B, Sandhu M, Czer LSC, Kamlot A et al. Heart transplantation in patients seventy years of age and older: A comparative analysis of outcome. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2001;121(3):532–41. DOI: 10.1067/mtc.2001.112831
12. Gautier S.V., Poptsov V.N., Saitgareev R.Sh., Shumakov D.V., Zakharevich V.M., Spirina E.A. Scientific, technological and organizational decisions to increase efficiency and timeliness of heart transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2014;16 (3):14–22. [Russian: Готье С.В., Попцов В.Н., Сайдгареев Р.Ш., Шумаков Д.В., Захаревич В.М., Спирина Е.А. Научно-технологические и организационные решения по повышению эффективности и своевременности выполнения трансплантации сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014;16(3):14–22]. DOI: 10.15825/1995-1191-2014-3-14-22
13. Nguyen VP, Mahr C, Mokadam NA, Pal J, Smith JW, Dardas TF. The Benefit of Donor-Recipient Matching for Patients Undergoing Heart Transplantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(13):1707–14. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.01.038
14. Davies RR, Russo MJ, Sorabella RA, Gelijns AC, Moszkowitz AJ, Naka Y et al. 2008: Cardiac Transplant Anastomosis and the Need for Permanent Pacemaker Implantation: An Analysis of the United Network for Organ Sharing Database. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2008;27(2):S136. DOI: 10.1016/j.healun.2007.11.216
15. Chung JC-Y, Tsai P-R, Chou N-K, Chi N-H, Wang S-S, Ko W-J. Extracorporeal membrane oxygenation bridge to adult heart transplantation: ECMO bridge to heart transplantation. *Clinical Transplantation*. 2009;24(3):375–80. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2009.01084.x
16. Urban M, Booth K, Jungschleger J, Netuka I, Schueler S, MacGowan G. Impact of donor variables on heart transplantation outcomes in mechanically bridged versus standard recipients†. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2019;28(3):455–64. DOI: 10.1093/icvts/ivy262
17. Kosmacheva E.D., Kizhvatova N.V., Gordееva E.V., Bakhchoyan M.R., Barbukhatti K.O., Porkhanov V.A. et al. Postoperative complications after orthotopic heart transplantation. *Clinical Medicine*. 2014;92(4):30–4. [Russian: Космачева Е.Д., Кижватова Н.В., Гордеева Е.В., Бахчоян М.Р., Барбухатти К.О., Порханов В.А. и др. Осложнения в послеоперационном периоде у пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию сердца. *Клиническая медицина*. 2014;92(4):30–4]
18. Poptsov V.N., Spirina E.A., Saitgareev R.Sh., Shumakov D.V., Zakharevich V.M., Slobodyannik V.V. et al. Peripheral veno-arterial ECMO as mechanical circulatory support before heart transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2014;15(2):23–35. [Russian: Попцов В.Н., Спирина Е.А., Сайдгареев Р.Ш., Шумаков Д.В., Захаревич В.М., Слободяник В.В. и др. Периферическая вено-артериальная мембранная оксигенация как метод механической поддержки кровообращения перед трансплантацией сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2013;15(2):23–35]. DOI: 10.15825/1995-1191-2013-2-23-35
19. Urban M, Booth K, Schueler S, Netuka I, MacGowan G. Donor and recipient risk factor analysis of inferior postheart transplantation outcome in the era of durable mechanical assist devices. *Clinical Transplantation*. 2018;32(10):e13390. DOI: 10.1111/ctr.13390
20. Chen Y-S, Lin J-W, Yu H-Y, Ko W-J, Jerng J-S, Chang W-T et al. Cardiopulmonary resuscitation with assisted extracorporeal life-support versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with in-hospital cardiac arrest: an observational study and propensity analysis. *The Lancet*. 2008;372(9638):554–61. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60958-7
21. Sandner SE, Zimpfer D, Zrunek P, Rajek A, Schima H, Dunkler D et al. Age and Outcome After Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device Implantation as Bridge to Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2009;28(4):367–72. DOI: 10.1016/j.healun.2009.01.008
22. Poptsov V.N., Zolotova E.N. Heart transplantation in diabetic recipients. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2018;20(1):120–6. [Russian: Попцов В.Н., Золотова Е.Н. Трансплантация сердца у реципиентов с сахарным диабетом. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018; 20(1): 120–6]. DOI: 10.15825/1995-1191-2018-1-120-126
23. Khush KK, Menza R, Nguyen J, Zaroff JG, Goldstein BA. Donor Predictors of Allograft Use and Recipient Outcomes After Heart Transplantation. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(2):300–9. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000165
24. Roig E, Almenar L, Crespo-Leiro M, Segovia J, Mirabet S, Delgado J et al. Heart transplantation using allografts from older donors: Multicenter study results. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2015;34(6):790–6. DOI: 10.1016/j.healun.2014.10.006
25. Kobashigawa J, Khush K, Colvin M, Acker M, Van Bakel A, Eisen H et al. Report From the American Society of Transplantation Conference on Donor Heart Selection in Adult Cardiac Transplantation in the United States. *American Journal of Transplantation*. 2017;17(10):2559–66. DOI: 10.1111/ajt.14354
26. Crawford TC, Magruder JT, Grimm JC, Kemp CD, Suarez-Pierre A, Zehr KJ et al. The Paradoxical Relationship Between Donor Distance and Survival After Heart Transplantation. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2017;103(5):1384–91. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.01.055
27. Goland S, Czer LSC, Kass RM, Siegel RJ, Mirocha J, De Robertis MA et al. Use of Cardiac Allografts With Mild and Moderate Left Ventricular Hypertrophy Can Be Safely Used in Heart Transplantation to Expand the Donor Pool. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(12):1214–20. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.11.052
28. Zoghbi W. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and doppler echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2003;16(7):777–802. DOI: 10.1016/S0894-7317(03)00335-3
29. Potapov EV, Loebe M, Hubler M, Musci M, Hummel M, Weng Y et al. Medium-term results of heart transplantation using donors over 63 years of age. *Transplantation*. 1999;68(12):1834–8. DOI: 10.1097/00007890-199912270-00002
30. Martinez-Selles M, Almenar L, Paniagua-Martin MJ, Segovia J, Delgado JF, Arizón JM et al. Donor/recipient sex mismatch and

- survival after heart transplantation: only an issue in male recipients? An analysis of the Spanish Heart Transplantation Registry. *Transplant International*. 2015;28(3):305–13. DOI: 10.1111/tri.12488
31. Bombardini T, Arpesella G, Maccherini M, Procaccio F, Potena L, Bernazzali S et al. Medium-term outcome of recipients of marginal donor hearts selected with new stress-echocardiographic techniques over standard criteria. *Cardiovascular Ultrasound*. 2014;12(1):20. DOI: 10.1186/1476-7120-12-20
32. Sorabella RA, Guglielmetti L, Kantor A, Castillero E, Takayama H, Schulze PC et al. Cardiac Donor Risk Factors Predictive of Short-Term Heart Transplant Recipient Mortality: An Analysis of the United Network for Organ Sharing Database. *Transplantation Proceedings*. 2015;47(10):2944–51. DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.10.021
33. Khush KK, Kubo JT, Desai M. Influence of donor and recipient sex mismatch on heart transplant outcomes: Analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2012;31(5):459–66. DOI: 10.1016/j.healun.2012.02.005
34. Chamogeorgakis T, Joseph S, Hall S, Gonzalez-Stawinski GV, Saracino G, Rafael A et al. Impact of donor age on cardiac transplantation outcomes and on cardiac function. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2016;23(4):S80–3. DOI: 10.1093/icvts/ivw172
35. Berg K, Clemmensen TS, Tram EM, Koefoed-Nielsen P, Ilkjaer LB, Poulsen SH et al. Survival, graft function, and incidence of allograft vasculopathy in heart transplant patients receiving adverse risk profile donor hearts. *Clinical Transplantation*. 2018;32(8):e13343. DOI: 10.1111/ctr.13343
36. Neves C, Prieto D, Sola E, Antunes MJ. Heart Transplantation From Donors of Different ABO Blood Type. *Transplantation Proceedings*. 2009;41(3):938–40. DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.01.061
37. Sjögren J, Ljungdahl-Waller F, Senneby E, Ekmeahag B, Koul B, Nilsson J. Heart transplantation with ABO-identical versus ABO-compatible cardiac grafts: Influence on long-term survival. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2010;44(6):373–9. DOI: 10.3109/14017431.2010.509450
38. Jawitz OK, G. Jawitz N, Yuh DD, Bonde P. Impact of ABO compatibility on outcomes after heart transplantation in a national cohort during the past decade. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2013;146(5):1239–46. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.06.040
39. Shudo Y, Cohen JE, Lingala B, He H, Woo YJ. Impact of Donor Obesity on Outcomes After Orthotopic Heart Transplantation. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(23):e010253. DOI: 10.1161/JAHA.118.010253
40. Sopko N, Shea KJ, Ludrosky K, Smedira N, Hoercher K, Taylor DO et al. Survival Is Not Compromised in Donor Hearts with Echocardiographic Abnormalities. *Journal of Surgical Research*. 2007;143(1):141–4. DOI: 10.1016/j.jss.2007.04.026
41. Karpov Yu.A. New recommendations on hypertension RMOAG/GFCF 2010: issues of combination therapy. *Russian Medical Journal*. 2010;18(22):1290–7. [Russian: Карпов Ю.А. Новые рекомендации по артериальной гипертензии РМОАГ/ВНОК 2010 г.: вопросы комбинированной терапии. *Русский медицинский журнал*. 2010;18(22):1290–7]
42. Koren MJ. Relation of Left Ventricular Mass and Geometry to Morbidity and Mortality in Uncomplicated Essential Hypertension. *Annals of Internal Medicine*. 1991;114(5):345–52. DOI: 10.7326/0003-4819-114-5-345
43. Shiller N.B., Sobol Yu.S., Abdullaev R.Ya. Echocardiography of the transplanted heart. *International medical journal*. 2006;12(4):103–8. [Russian: Шиллер Н.Б., Соболев Ю.С., Абдуллаев Р.Я. Эхокардиография пересаженного сердца. *Международный медицинский журнал*. 2006;12(4):103–8]
44. Olbinskaya L.I., Parfenova E.V., Stambolskiy D.V., Kaplunova V.Yu., Oreshina T.V. Clinical course of the disease and angiotensin converting enzyme gene polymorphism in patients with familial and sporadic forms of hypertrophic cardiomyopathy. *Russian Heart Failure Journal*. 2003;4(6):300–2. [Russian: Ольбинская Л.И., Парфенова Е.В., Стамбольский Д.В., Каплунова В.Ю., Орешина Т.В. Клиническое течение болезни и полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных с семейными и спорадическими формами гипертрофической кардиомиопатии. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2003;4(6):300–2]
45. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, Dubourg O, Guéret P, Karpov Y et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *Journal of Hypertension*. 2000;18(10):1465–75. PMID: 11057435
46. Nicholls MC. Hypertension as a cause of heart failure: is it still important. In *Heart failure in clinical practice*. MacMurray JJV, Cleland JGF, editors -London: Dunitz;2000. - 343 p. [P. 19–32]. ISBN 978-1-85317-561-9
47. Kupriyanova A.G., Beletskaya L.V., Zaidenov V.A., Iljinsky I.M., Mogeiko N.P., Tatievskaya Z.V. et al. Accelerated humoral (antibody-mediated) rejection of the cardiac allograft (a case report). *Russian Journal of Transplantation and artificial organs*. 2011;13(2):70–7. [Russian: Куприянова А.Г., Белецкая Л.В., Зайденов В.А., Ильинский И.М., Можейко Н.П., Татиевская З.В. и др. Ускоренное гуморальное отторжение аллотрансплантата сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2011;13(2):70–7]
48. Lazutkina A.Yu., Gorbunov V.V. Risk factors and progression of the left ventricular myocardial hypertrophy. *Saratov journal of medical scientific research*. 2015;11(2):141–5. [Russian: Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Факторы риска и прогрессирования гипертрофии миокарда левого желудочка. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2015;11(2):141–5]
49. Yevtushenko S.K., Filimonov D.A., Simonyan V.A., Lutsky I.S., Shestova E.P., Morozova T.M. The Main and New Risk Factors that Contribute to the Development of Ischemic Strokes in Young Adults. *International Journal of Neurology*. 2013;6(60):92–100. [Russian: Евтушенко С.К., Филимонов Д.А., Симонян В.А., Луцкий И.С., Шестова Е.П., Морозова Т.М. Основные и новые факторы риска, способствующие развитию ишемических инсультов у лиц молодого возраста. *Международный неврологический журнал*. 2013;6(60):92–100]
50. Kuppahally SS, Valantine HA, Weisshaar D, Parekh H, Hung YY, Haddad F et al. Outcome in Cardiac Recipients of Donor Hearts With Increased Left Ventricular Wall Thickness. *American Journal of Transplantation*. 2007;7(10):2388–95. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2007.01930.x
51. Jacquet L, Ziady G, Stein K, Griffith B, Armitage J, Hardesty R et al. Cardiac rhythm disturbances early after orthotopic heart transplantation: Prevalence and clinical importance of the observed abnormalities. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990;16(4):832–7. DOI: 10.1016/S0735-1097(10)80330-4
52. Aziz S, Soine LA, Lewis SL, Kruse AP, Allen MD, Levy WC et al. Donor left ventricular hypertrophy increases risk for early graft failure. *Transplant International*. 1997;10(6):446–50. DOI: 10.1111/j.1432-2277.1997.tb00722.x
53. Marelli D, Laks H, Fazio D, Moore S, Moriguchi J, Kobashigawa J. The use of donor hearts with left ventricular hypertrophy. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2000;19(5):496–503. DOI: 10.1016/S1053-2498(00)00076-0
54. Wever Pinzon O, Stoddard G, Drakos SG, Gilbert EM, Nativi JN, Budge D et al. Impact of Donor Left Ventricular Hypertrophy on Survival After Heart Transplant: Left Ventricular Hypertrophy and Heart Transplant Outcomes. *American Journal of Transplantation*. 2011;11(12):2755–61. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03744.x
55. Poptsov V.N., Spirina E.A., Pchelnikov V.V., Ilyin D.S., Ilyinskiy V.A., Potapenko I.D. et al. Perioperative period following heart transplantation with severe left ventricular hypertrophy. *Russian Journal of Transplantation and artificial organs*. 2012;14(2):6–14. [Russian: Попцов В.Н., Спирина Е.А., Пчельников В.В., Ильин Д.С., Ильинский В.А., Потапенко И.Д. и др. Периоперационный период при трансплантации сердца с выраженной гипертрофией миокарда левого желудочка. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012;14(2):6–14]

Статья поступила 05.02.19 (Received 05.02.19)

Горбунова Е. В., Рожнев В. В., Понасенко А. В., Барбараш О. Л.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОДХОДА К АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ПРОТЕЗАМИ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

Ключевые слова: фармакогенетическое тестирование чувствительности к варфарину, протезированные клапаны сердца, эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии

Ссылка для цитирования: Горбунова Е. В., Рожнев В. В., Понасенко А. В., Барбараш О. Л. Эффективность фармакогенетического подхода к антикоагулянтной терапии у больных с протезами клапанов сердца. Кардиология. 2019;59(9S):25–30

РЕЗЮМЕ

В исследовании рассматривались клинико-демографические, антропометрические и наследственные факторы, влияющие на индивидуальную чувствительность к терапии варфарином после коррекции клапанных пороков сердца. Оценивалась клиническая значимость применения фармакогенетического подхода при анализе индивидуальных сроков достижения и времени нахождения в терапевтическом диапазоне международного нормализованного отношения (МНО). Цель исследования. Определение клинической эффективности фармакогенетического подхода в начале терапии варфарином у больных с протезами клапанов сердца. Материалы и методы. Обследовано 915 пациентов, из них 512 женщин и 403 мужчины (средний возраст 56 ± 10 лет), проживающих на территории Западной Сибири. Основным диагнозом, ставшим причиной приобретенного порока, явилась ревматическая болезнь сердца. В 70% случаев для коррекции порока сердца проводилось протезирование механическими клапанами. Молекулярно-генетическое тестирование осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Результаты. Частоты аллелей и генотипов CYP2C9 и VKORC1 в обследованной популяции пациентов с протезами клапанов сердца не отличались от их распределения в популяциях европеоидного происхождения. Применение в начале терапии варфарином результатов фармакогенетического тестирования в 2 раза уменьшило сроки подбора терапевтической дозы антикоагулянта и увеличило на 20,2% длительность нахождения в терапевтическом диапазоне МНО. Заключение. Применение фармакогенетического подхода в начале терапии варфарином у данной категории больных способствует повышению эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии.

Gorbunova E. V., Rozhnev V. V., Ponasenkov A. V., Barbarash O. L.

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues
of Cardiovascular Diseases", Sosnovy blvd., 6, Kemerovo 650002

EFFICIENCY OF PHARMACOGENETIC APPROACH TO ANTICOAGULANT THERAPY IN PATIENTS WITH PROSTHETIC HEART VALVES

Keywords: pharmacogenetic testing of sensitivity to warfarin, heart valves prosthetic, efficacy and safety of anticoagulant therapy

For citation: Gorbunova E. V., Rozhnev V. V., Ponasenkov A. V., Barbarash O. L. Efficiency of pharmacogenetic approach to anticoagulant therapy in patients with prosthetic heart valves. Kardiologiia. 2019;59(9S):25–30

SUMMARY

Background. This study examined clinical, demographic, anthropometric, and inheritance factors that influence individual sensitivity to warfarin therapy after heart valve surgery. The clinical significance of the pharmacogenetic approach was assessed using the individual time frame and time spent in the INR therapeutic range. Aims. We determined the clinical outcome of the pharmacogenetic approach at the start of warfarin therapy in patients with prosthetic heart valves. Materials and methods. The study included 915 patients, of which 512 women and 403 men (mean age 56 ± 10 years), living in Western Siberia. Rheumatic heart disease was the main diagnosis that caused the acquired defect. Mechanical prostheses were used in 70% of cases of cardiac surgery. Real-time polymerase chain reaction used for molecular genetic testing. Results. The frequencies of the alleles and genotypes of CYP2C9 and VKORC1 in the study population of patients with heart valves prosthetic correspond to the distribution in Caucasoid populations. The use of pharmacogenetic testing results at the beginning of warfarin therapy reduced the time required for selecting a therapeutic dose of anticoagulant by 2 times and increased the duration of stay in the INR therapeutic range by 20.2%. Conclusion. The use of the pharmacogenetic approach at the beginning of warfarin therapy contributes to the effectiveness and safety of anticoagulant therapy in this category of patients.

Information about the corresponding author: Gorbunova E.V., e-mail: e.v.gorbunova@yandex.ru

Введение

Всем пациентам с механическими протезами показана пожизненная антикоагулянтная терапия (АКТ). Наличие биологического клапана сердца позволяет отменить АКТ при регистрации синусового ритма через 3 месяца после хирургического лечения. Основным антикоагулянтом, используемым в терапии у кардиохирургических пациентов, является варфарин [1], для которого существуют характерные особенности лекарственного и пищевого взаимодействия, узкое «терапевтическое окно», при отклонении от которого высок риск развития тромботических и геморрагических осложнений. Для улучшения качества и прогноза жизни в практической медицине рассматривается метод предварительного обследования пациентов с помощью молекулярно-генетического тестирования индивидуальной чувствительности к варфарину (фармакогенетическое тестирование – ФГТ). Данный метод, основанный на определении наследуемых изменений в структуре генов, ответственных за кодирование белков, участвующих в метаболизме варфарина, позволяет еще на дооперационном этапе подобрать оптимальную индивидуальную дозу антикоагулянта при наименьшей частоте геморрагических и тромботических осложнений [2, 3].

Установлено, что на индивидуальную чувствительность к варфарину оказывает влияние носительство полиморфных вариантов генов *CYP2C9* и *VKORC1* [4], для которых характерна межрасовая, межэтническая и межпопуляционная вариабельность в частотах распределения аллелей и генотипов [5–7]. Среди европейских популяций отмечается ассоциация вариантных аллелей *CYP2C9**2 и *CYP2C9**3, а также минорного генотипа (A/A) локуса *G-1639A VKORC1* с восприимчивостью к малым дозам варфарина и высоким риском развития кровотечений [8, 9].

В проведенном ранее пилотном исследовании на ограниченной выборке обследуемых продемонстрирована эффективность использования результатов ФГТ в послеоперационном периоде [10]. С 2012 года в нашем центре всем пациентам на этапе подготовки к хирургическому лечению порока сердца проводится ФГТ, рассчитываются индивидуальные рекомендуемые дозы варфарина. Накоплен большой опыт использования ФГТ в ведении пациентов, перенесших протезирование клапанов сердца: проведено более 1380 тестирований чувствительности к варфарину. Тем не менее существует потребность подтверждения клинической эффективности применения ФГТ в рутинной кардиологической практике.

Цель настоящего исследования – определить клиническую эффективность фармакогенетического подхода

в начале терапии варфарином у больных с протезами клапанов сердца.

Материалы и методы

Для выявления распространенности аллельных вариантов генов чувствительности к варфарину сформирована когорта больных с протезами клапанов сердца, жителей промышленного региона Западной Сибири (Кемеровская область). Исследование соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета, разработанных в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем ССЗ». Больные включались в исследование после прохождения процедуры подписания бланка информированного добровольного согласия.

В исследовании приняли участие 915 пациентов (512 женщин и 403 мужчин), средний возраст 56 ± 10 лет, которым с января 2012 г. по ноябрь 2017 г. проведена хирургическая коррекция нарушения функции клапана сердца с имплантацией протеза (механического или биологического). В качестве основного диагноза ревматическая болезнь сердца отмечалась в 425 (46,5%) случаях, кальциноз клапана регистрировался у 231 (25,2%), инфекционный эндокардит – у 142 (15,5%) и синдром соединительнотканной дисплазии – у 117 (12,8%) пациентов. При проведении хирургической коррекции клапанного порока механические протезы в митральную позицию установлены 457 (49,9%) пациентам, механические и биологические протезы в аортальную позицию – 199 (21,7%) и 185 (20,2%) пациентам соответственно. Биологический протез клапана сердца в трикуспидальную позицию имплантирован 92 (10,1%) больным. Всем пациентам назначалась стандартная медикаментозная терапия. Помимо клинико-инструментальных методов обследования всем участникам исследования проводилось молекулярно-генетическое тестирование.

Для установления клинической эффективности фармакогенетического определения чувствительности к варфарину методом «копи-пара» сформированы две группы больных. В первую группу ($n=108$) вошли пациенты, которым оральным антикоагулянт традиционно назначался в дозировке 5 мг/сут. Во второй группе ($n=216$) начальная и терапевтическая дозы варфарина подбирались индивидуально, а именно после определения носительства аллельных вариантов генов *CYP2C9* и *VKORC1*, расчет производился на онлайн калькуляторе, представленном на сайте www.warfarindosing.org [11].



Преимущества Ксарелто® для профилактики инсульта у пожилых пациентов с ФП



ROCKET AF: Ксарелто® достоверно снижал риск смертельных кровотечений в сравнении с варфарином в том числе у пациентов с ФП пожилого возраста* с нарушением функции почек¹



Однократный режим дозирования и календарная упаковка Ксарелто® могут помочь пожилым пациентам соблюдать ваши рекомендации²⁻⁴



Только Ксарелто® продемонстрировал значимое снижение риска ИМ/ОКС среди ПОАК по данным крупного мета-анализа РКИ⁵

*Результаты представлены для подгруппы пациентов с умеренным нарушением функции почек в исследовании ROCKET AF, средний возраст в которой составил 79 лет. Согласно результатам субанализа у пациентов с ФП в возрасте 75 лет и старше в исследовании ROCKET AF частота инсульта/СЭ и больших кровотечений была сопоставимой на терапии ривароксабаном и варфарином, при более высокой общей частоте больших и небольших клинически значимых кровотечений на терапии ривароксабаном. Имеются ограничения, указанные в первоисточниках. Полные результаты исследований приведены в первоисточниках. ИМ – инфаркт миокарда, ОКС – острый коронарный синдром; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; РКИ – рандомизированные клинические исследования; КлКр – клиренс креатинина.

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 15 или 20 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика инсульта и системного тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патологии сосудов головного или спинного мозга; 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; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у 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); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **СОСТОРОЖНОСТЬ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, судисстой ретинопатии, бронхоэктазах 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 антигипертензивные средства

или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин), 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 кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности 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 вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор⁶, диарея, рвота⁴, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях⁴, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и миктюррагию), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины)⁴, лихорадка⁴, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности «печеночных» трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.

⁶ Наблюдалась преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях. Наблюдалась при лечении ВТЗ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018.

Владелец регистрационного удостоверения и производитель: Байер АГ, Германия.

Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

Литература: 1. Fox K.A. et al. Eur Heart J. 2011; 32(19): 2387–94. 2. McHorney C.A. et al. Curr Med Res Opin. 2015 Dec; 31(12): 2167–73. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018. 4. Kirchhof P. et al. Journal of the American College of Cardiology Jul 2018; 72 (2): 141–153. 5. Mak K.-H. BMJ Open. 2012; 2: e001592.

В группах сравнения состояние свертывающей системы крови оценивали с помощью протромбинового времени с расчетом международного нормализованного отношения (МНО) с использованием рекомбипластина с международным индексом чувствительности близким к 1,0 [12]. С помощью алгоритма (www.inrpro.com), в основе которого лежит метод линейной интерполяции Розендаала [13], оценивали время терапевтического диапазона (ВТД) у пациентов после коррекции клапанных пороков сердца в начале терапии варфарином во время нахождения в кардиохирургическом отделении (в среднем 10–14 дней). Принимали во внимание, что ВТД в пределах 60% оценивается как низкий уровень контроля гипокоагуляции, средний – от 60 до 75% ВТД и более 75% считается как высокий уровень контроля МНО [14].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием непараметрических тестов. Сравнительный анализ частот генотипов, определяемых в группах, выполнен с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Данные выражали в абсолютных значениях и в процентном отношении. Критическим уровнем статистической значимости принималось 0,05.

Результаты

При анализе распространенности аллелей и генотипов полиморфных сайтов *CYP2C9* и *VKORC1* в исследуемой популяции установлено, что согласно закону распределения Харди-Вайнберга (X/B) выборка не является равновесной по сайту *rs9923231 VKORC1* (табл. 1).

Отмечено смещение в сторону увеличения частоты минорного аллеля А с увеличением частоты генотипа А/А при достаточно равномерном уменьшении частоты мажорного гомозиготного генотипа и гетерозигот (ожидаемая расчетная частота: А/А-334; А/Г-406; Г/Г-159). Неравновесное распределение частот генотипов сайта *rs9923231* гена субъединицы 1 витамин К

Таблица 1. Распространенность аллелей и генотипов *CYP2C9* и *VKORC1* в обследуемой популяции (n=915)

Ген	Полиморфизм	Генотипы	Абс. (%)	p, X/B
<i>VKORC1</i>	<i>rs9923231</i> , 1639G>A	G/G, A/G, A/A	350 (38,25), 406 (44,37), 159 (17,38)	0,029
<i>CYP2C9*2</i>	<i>rs1799853</i> , 430C>T	C/C, C/T, T/T	732 (80,00), 178 (19,45), 5 (0,55)	0,090
<i>CYP2C9*3</i>	<i>rs1057910</i> , 1075A>C	A/A, A/C, C/C	795 (86,88), 117 (12,79), 3 (0,33)	0,550

эпоксидредуктазы (*VKORC1*) возможно обусловлено популяционными процессами, происходящими на территории проживания обследуемых лиц. В то же время увеличение в обследуемой популяции частоты носительства аллеля А *rs9923231* в гомозиготном состоянии сопровождалось сверхчувствительностью к варфарину, что обуславливает настороженность при проведении АКТ.

В обследуемой популяции преобладающими являлись генотипы А/Г *rs9923231 VKORC1*, С/С *CYP2C9*2* и А/А *CYP2C9*3*. Группы пациентов, сформированные на основании наличия или отсутствия данных молекулярно-генетического тестирования перед началом АКТ, сопоставимы по своему генетическому составу вариантных аллелей *CYP2C9* и *VKORC1* (табл. 2).

Всем пациентам группы без ФГТ постфактум, а группы с ФГТ перед началом АКТ с помощью алгоритма В. F Gage [15] определены начальная и терапевтическая дозы варфарина. Разница заключалась лишь в том, что в группе с ФГТ назначение варфарина осуществлялось с учетом рассчитанных дозировок, а в группе без ФГТ традиционно назначался антикоагулянт 5 мг/сут. Сравнение данных подходов позволило оценить эффективность применения ФГТ в начале

Таблица 2. Распределение частот генотипов *CYP2C9* и *VKORC1* в группах с и без фармакогенетического тестирования

Ген (ID сайта)	Генотип	Группы		χ^2 (p)
		Без ФГТ (n=108)	С ФГТ (n=216)	
<i>CYP2C9*2</i> , (<i>rs179953</i>)	C/C	81 (75,0%)	166 (76,8%)	0,763
	C/T	27 (25,0%)	49 (22,7%)	
	T/T	–	–	
<i>CYP2C9*3</i> , (<i>rs1057910</i>)	A/A	91 (84,3%)	189 (87,5%)	0,462
	A/C	17 (15,7%)	26 (12,0%)	
	C/C	–	–	
<i>VKORC1</i> , (<i>rs9934438</i>)	G/G	37 (34,2%)	75 (34,7%)	0,978
	A/G	54 (50,0%)	104 (48,1%)	
	A/A	17 (15,7%)	36 (16,5%)	

АКТ. Рассматривались сроки достижения и ВТД МНО в раннем послеоперационном периоде.

При анализе полученных результатов выявлено, что в группе, где назначался варфарин с учетом данных ФГТ, достижение целевого значения МНО регистрировалось на $4,5 \pm 1,8$ день от начала терапии. В то же время у пациентов группы, в которой использовался традиционный подход назначения варфарина, необходимый уровень гипокоагуляции достигался лишь на $10,2 \pm 3,2$ день терапии ($p=0,0001$).

Таким образом, применение ФГТ чувствительности к варфарину способствовало уменьшению в 2 раза сроков достижения целевого диапазона МНО в раннем послеоперационном периоде и обеспечивало увеличение ВТД на 20,2% ($p=0,0335$). При традиционном контроле МНО регистрировалось ВТД в пределах 62,3%, а при использовании фармакогенетического подхода ВТД достигало 82,5%, подтверждая высокий уровень качества контроля АКТ.

Обсуждение

Избыточная или недостаточная коагуляция варфарином связана, соответственно, с геморрагическими и тромбоэмболическими явлениями, которые влияют на качество жизни пациентов с протезами клапанов сердца. По данным В.Ф. Gage с соавт. [15], известно, что за 53–54% вариаций необходимой дозы варфарина ответственны генетические факторы, а клинико-демографические признаки определяют только 17–22% индивидуальных особенностей пациентов ($p<0,001$). Ранее продемонстрировано, что помимо полиморфных маркеров гена цитохрома *CYP2C9* со склонностью к кровотечениям ассоциирован полиморфизм гена витамин К-эпоксид-редуктазы (*VKORC1*). Однако полиморфные варианты этого гена имеют неоднозначные эффекты, обуславливающие как повышенную чувствительность, так и потребность в использовании высоких дозировок варфарина.

Как известно, первые 3 месяца наблюдения являются самыми критичными и требуют особого контроля, поскольку в это время ВТД составляет 56%, тогда как в течение года ВТД достигает 70% [16]. При этом у носителей вариантных аллелей генов *CYP2C9* и *VKORC1* регистрируются более низкие значения ВТД [17].

Нами установлено, что при носительстве генотипа G/G rs9934438 *VKORC1* требуется назначение более высоких терапевтических дозировок, чем при A/G и A/A генотипах. При этом наименьший терапевтический эффект антикоагулянта регистрируется у носителей генотипа A/A. Следует отметить, что в исследовании М.Ю. Гилярова с соавт. [18] при изучении распространенности вариантных аллелей полиморфного

сайта rs9934438 гена *VKORC1* у пациентов с фибрилляцией предсердий преобладал генотип A/G, а доля носителей генотипа A/A была наименьшей.

Полученные нами данные по отношению частот вариантных генотипов *CYP2C9* согласуются с данными других авторов [19], которые отмечают, что наибольшая терапевтическая доза требуется носителям мажорных аллелей *CYP2C9*, а наличие вариантных аллелей в генотипе пациента по *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* диктует необходимость минимальных дозировок антикоагулянта.

Использование фармакогенетического подхода к назначению варфарина после хирургической коррекции пороков сердца способствует сокращению сроков подбора дозы варфарина, уменьшает количество госпитализаций и геморрагических осложнений [20]. В нашем исследовании показано, что применение ФГТ чувствительности к варфарину обеспечивало уменьшение в 2 раза сроков достижения целевого диапазона МНО и увеличение на 20,2% ($p=0,0335$) ВТД уровня гипокоагуляции.

Зарегистрировано, что среди больных, принимающих варфарин без учета данных генотипирования, отмечался низкий уровень контроля АКТ. В свою очередь при использовании ФГТ регистрировались более высокие значения ВТД. Данный факт согласуется с данными, полученными в исследовании международного консорциума по изучению генетического контроля при терапии варфарином [21], с результатами Российского исследования Варфаген [22]. Также подтверждено соответствие данных, характерных для популяции жителей Западной Сибири (Кемеровская область), результатам мета-анализа отечественных проспективных исследований, демонстрирующих, что метод ФГТ снижает риск развития эпизодов чрезмерной гипокоагуляции и кровотечений [23].

Нами показано, что ранее доказанное преимущество фармакогенетического подхода в начале АКТ [24] актуально для пациентов после хирургического лечения клапанных пороков сердца.

Заключение

Результаты настоящего исследования свидетельствуют, что применение ФГТ чувствительности к варфарину в начале приема орального антикоагулянта способствует двукратному уменьшению сроков достижения целевого диапазона МНО и увеличению на 20,2% ($p=0,0335$) ВТД, что обуславливает эффективность и безопасность АКТ у пациентов с протезами клапанов сердца.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gorbunova E.V., Odarenko Yu.N., Mamchur S.E., Kudryavtseva N.G., Salahov R.R. Improving efficiency and safety of anticoagulation therapy in patients with prosthetic heart valves. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2015;4:26–33. [Russian: Горбунова Е. В., Одаренко Ю. Н., Мамчур С. Е., Кудрявцева Н. Г., Салахов Р. Р. Повышение эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с протезами клапанов сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015;4:26–33]
2. Pop T.R., Chirila D.N., Buzoianu A.D. Pharmacogenetics of oral anticoagulant therapy. *Human and Veterinary Medicine*. 2013;5(1):9–13. [Av. at: https://www.researchgate.net/publication/265850394_Pharmacogenetics_of_oral_anticoagulant_therapy]
3. Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, O’Kane DJ, Xia F, Verbrugge RR et al. Warfarin Genotyping Reduces Hospitalization Rates. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(25):2804–12. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.009
4. Chen W, Wu L, Liu X, Shen Y, Liang Y, Zhu J et al. Warfarin dose requirement with different genotypes of polymorphisms on CYP2C9 and VKORC1 and indications in Han-Chinese patients. *Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2017;55(02):126–32. DOI: 10.5414/CP202494
5. Zateyshchikov D.A., Zotova I.V., Dankovtseva E.N., Sidorenko B.A. Thrombosis and antithrombotic therapy for arrhythmias. – М.: Практика; 296 р. [Russian: Затеишиков Д. А., Зотова И. В., Данковцева Е. Н., Сидоренко Б. А. Тромбозы и анти тромботическая терапия при аритмиях. – М.: Практика, 2011. – 296с]. ISBN 978-5-89816-100-2
6. Tang W, Shi Q, Ding F, Yu M-L, Hua J, Wang Y. Impact of VKORC1 gene polymorphisms on warfarin maintenance dosage: A novel systematic review and meta-analysis of 53 studies. *Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2017;55(04):304–21. DOI: 10.5414/CP202833
7. Tan G-M, Wu E, Lam Y-Y, Yan BP. Role of warfarin pharmacogenetic testing in clinical practice. *Pharmacogenomics*. 2010;11(3):439–48. DOI: 10.2217/pgs.10.8
8. Sridharan K, Modi T, Bendkhale S, Kulkarni D, Gogtay NJ, Thatte UM. Association of Genetic Polymorphisms of CYP2C9 and VKORC1 with Bleeding Following Warfarin: A Case-Control Study. *Current Clinical Pharmacology*. 2016;11(1):62–8. PMID: 26777610
9. Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, Avery P, Monkhouse L, King BP et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood*. 2005;106(7):2329–33. DOI: 10.1182/blood-2005-03-1108
10. Gorbunova E.V., Salahov R.R., Goncharova I.A., Romanova M.P., Golovina T.S., Kurguzova E.M. et al. Pharmacogenetic testing and monitoring of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves (the results of pilot study). *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2014;7 (1):50–3. [Russian: Горбунова Е. В., Салахов Р. Р., Гончарова И. А., Романова М. П., Головина Т. С., Кургузова Е. М. и др. Фармакогенетическое тестирование и контроль гипокоагуляции у пациентов с протезированными клапанами сердца (результаты пилотного исследования). Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2014;7(1):50–3]
11. Ferder NS, Eby CS, Deych E, Harris JK, Ridker PM, Milligan PE et al. Ability of VKORC1 and CYP2C9 to predict therapeutic warfarin dose during the initial weeks of therapy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(1):95–100. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03677.x
12. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, Bussey H, Anderson D, Poller L et al. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest*. 2001;119 (1 Suppl):22S–38S. DOI: 10.1378/chest.119.1_suppl.22s
13. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thrombosis and Haemostasis*. 1993;69(3):236–9. PMID: 8470047
14. Christensen TD, Larsen TB. Precision and accuracy of point-of-care testing coagulometers used for self-testing and self-management of oral anticoagulation therapy: Point-of-care coagulometers. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10(2):251–60. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04568.x
15. Horne B, Lenzini P, Wadelius M, Jorgensen A, Kimmel S, Ridker P et al. Pharmacogenetic warfarin dose refinements remain significantly influenced by genetic factors after one week of therapy. *Thrombosis and Haemostasis*. 2012;107(2):232–40. DOI: 10.1160/TH11-06-0388
16. Perreault S, Shahabi P, Côté R, Dumas S, Rouleau-Mailloux É, Feroz Zada Y et al. Rationale, design, and preliminary results of the Quebec Warfarin Cohort Study. *Clinical Cardiology*. 2018;41(5):576–85. DOI: 10.1002/clc.22948
17. Wypasek E, Mazur P, Bochenek M, Awsiuk M, Grudzien G, Plicner A et al. Factors influencing quality of anticoagulation control and warfarin dosage in patients after aortic valve replacement within the 3 months of follow up. *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*. 2016;67(3):385–93. PMID: 27511999
18. Gilyarov M.Yu., Generozov E.V., Magomadova M.U., Moroshkina S.Yu., Pogoda T.V., Kostin P.A. et al. Algorithm of selection of an optimal dose of warfarin considering the polymorphism of cytochrome CYP2C9 gene and subunit 1 of vitamin K epoxide reductase gene. *Journal of Arrhythmology*. 2011;63:28–31. [Russian: Гиляров М. Ю., Генерозов Э. В., Магомадова М. У., Морошкина С. Ю., Погода Т. В., Костин П. А. и др. Алгоритм подбора дозы варфарина с учетом носительства полиморфизмов генов цитохрома CYP2C9 и субединицы 1 витамин К эпокси-редуктазы. Вестник аритмологии. 2011;63:28–31]
19. Park YK, Lee MJ, Kim JH, Lee JS, Park RW, Kim G-M et al. Genetic and Non-Genetic Factors Affecting the Quality of Anticoagulation Control and Vascular Events in Atrial Fibrillation. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2017;26(6):1383–90. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.02.022
20. Wright DFB, Duffull SB. A Bayesian Dose-Individualization Method for Warfarin. *Clinical Pharmacokinetics*. 2013;52(1):59–68. DOI: 10.1007/s40262-012-0017-6
21. Klein TE, Altman RB, Eriksson N, Gage BF, Kimmel SE, Lee MT et al. Estimation of the Warfarin Dose with Clinical and Pharmacogenetic Data. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(8):753–64. DOI: 10.1056/NEJMoa0809329
22. Kropacheva E.S., Borovkov N.N., Vavilova T.V., Vereina N.K., Vorobyova N.A., Galkina I.S. et al. Fast saturation with warfarin is a predictor of excessive hypocoagulation. Adjusting the algorithm for warfarin dosage. *Atherothrombosis*. 2015;1:74–86. [Russian: Кропачева Е. С., Боровков Н. Н., Вавилова Т. В., Верейна Н. К., Воробьева Н. А., Галкина И. С. и др. Быстрые темпы насыщения варфарином – предиктор развития чрезмерной гипокоагуляции. Модернизация алгоритма подбора дозы варфарина. Атеротромбоз. 2015;1:74–86]
23. Sychev D.A., Ivashchenko D.V., Rusin I.V. The impact of pharmacogenetic testing on the risk of bleeding and episodes of excessive hypocoagulation in the use of warfarin: the first meta-analysis of domestic prospective studies. *Therapeutic Archive*. 2014;86 (4):64–71. [Russian: Сычев Д. А., Иващенко Д. В., Русин И. В. Влияние использования фармакогенетического тестирования на риск развития кровотечений и эпизодов чрезмерной гипокоагуляции при применении варфарина: первый метаанализ отечественных проспективных исследований. Терапевтический архив. 2014;86(4):64–71]
24. Biswas M, Bendkhale SR, Deshpande SP, Thaker SJ, Kulkarni DV, Bhatia SJ et al. Association between genetic polymorphisms of CYP2C9 and VKORC1 and safety and efficacy of warfarin: Results of a 5 years audit. *Indian Heart Journal*. 2018;70(Suppl 3):S13–9. DOI: 10.1016/j.ihj.2018.02.005

Статья поступила 03.06.19 (Received 03.06.19)

Погосова Н. В.¹, Юферева Ю. М.¹, Аушева А. К.¹, Соколова О. Ю.¹,
Мелик-Оганджанян Г. Ю.², Карпова А. В.³, Арутюнов А. А.¹, Калинина А. С.¹, Выгодин В. А.³

¹ – ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а,

² – ГБУЗ «ГКБ № 4 ДЗМ», 115093, Москва, ул. Павловская, д. 25,

³ – ФГБУ «НМИЦ ПМ» МЗ РФ, 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

МЕДИЦИНСКАЯ ИНФОРМИРОВАННОСТЬ О ФАКТОРАХ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНОГО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ, НАХОДЯЩИХСЯ НА СТАЦИОНАРНОМ ЛЕЧЕНИИ (часть 2)

Ключевые слова: медицинская информированность, кардиоваскулярные факторы риска, пищевые привычки

Ссылка для цитирования: Погосова Н. В., Юферева Ю. М., Аушева А. К., Соколова О. Ю., Мелик-Оганджанян Г. Ю., Карпова А. В. и др. Медицинская информированность о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний пациентов различного терапевтического профиля, находящихся на стационарном лечении (часть 2). Кардиология. 2019;59(9S):31–41

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценка медицинской информированности о кардиоваскулярных факторах риска (ФР) у пациентов различного терапевтического профиля, находящихся на стационарном лечении. **Материалы и методы.** Это поперечное исследование, в которое в течение 1–2 дней последовательно включались все пациенты неврологического, эндокринологического и кардиологического отделений (НО, ЭО и КО соответственно) городских клинических больниц города Москвы. Специально разработанная анкета включала в себя социально-демографические и клинические показатели, открытые вопросы на знание традиционных кардиоваскулярных ФР и их целевых значений. **Результаты.** Пациенты трех отделений не отличались по полу и возрасту. Спектр диагнозов больных соответствовал профилю отделения. Обращает на себя внимание очень низкая информированность пациентов всех трех отделений в отношении основных кардиоваскулярных ФР: практически никто из них не указывал на повышенный уровень холестерина (0%, 4% и 0% соответственно) и артериального давления (2%, 2% и 0% соответственно) как ФР сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенты трех отделений чаще всего называли стресс (64%, 56% и 66% соответственно) и нездоровое питание (50%, 56% и 64% соответственно) в качестве основных кардиоваскулярных ФР. В среднем пациенты трех отделений правильно указали только 2 ФР. **Выводы.** Результаты исследования выявили низкую информированность о кардиоваскулярных ФР у пациентов различного терапевтического профиля, в том числе и больных кардиологического отделения, на момент поступления в стационар.

Pogosova N. V.¹, Yufereva Yu. M.¹, Ausheva A. K.¹, Sokolova O. Yu.¹,
Melik-Oganjanyan G. Yu.², Karpova A. V.³, Arutyunov A. A.¹, Kalinina A. S.¹, Vygodin V. A.³

¹ – FSBO National Medical research center of cardiology of the Ministry
of healthcare of the Russian Federation, Moscow, 3rd Cherepkovskaya 15a, Moscow 121552,

² – Municipal Hospital #4 of the Moscow Health Care Department, Pavlovskaya 25, Moscow 115093,

³ – National Research Center for Preventive Medicine, Petroverigsky Per. 10, Bldg. 3, Moscow 101990

MEDICAL AWARENESS OF RISK FACTORS OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN DIFFERENT TYPES OF HOSPITALIZED PATIENTS (PART 2)

Keywords: medical awareness, cardiovascular risk factors, dietary habits

For citation: Pogosova N. V., Yufereva Yu. M., Ausheva A. K., Sokolova O. Yu., Melik-Oganjanyan G. Yu., Karpova A. V. et al. Medical awareness of risk factors of cardiovascular diseases in different types of hospitalized patients (part 2). Kardiologiya. 2019;59(9S):31–41

SUMMARY

Objective. To study medical awareness of cardiovascular risk factors (RFs) in different types of hospitalized patients (pts). **Methods.** A total of 150 pts from neurological, endocrinological and cardiac units one of Moscow city hospital were enrolled into the survey (50 pts in each unit). The pts were interviewed during the I-II days of the hospitalization. A special questionnaire was developed including socio-demographic and clinical indicators, open questions on the awareness of traditional cardiovascular RFs and their target values. **Results.** Pts of three units did not differ in gender and age. The range of diagnoses corresponded to the profile of the unit. The survey revealed an extremely low awareness of major cardiovascular RFs of pts in all 3 units: almost none of them pointed to elevated

cholesterol (0%, 4% and 0%, respectively) and blood pressure (2%, 2% and 0%) respectively) as RF of cardiovascular diseases. The pts of the three units most often referred to stress (64%, 56% and 66%, respectively) and unhealthy diet (50%, 56% and 64%, respectively) as the main cardiovascular RFs. On average, pts in three units correctly indicated only 2 RFs. *Conclusion.* The survey revealed a low awareness of cardiovascular RFs in different types of medical pts, including cardiac pts, at time of hospital admission.

Information about the corresponding author: Yufereva Yu. M., e-mail: yulija74@bk.ru

Актуальность

Для успешного предотвращения осложнений ССЗ важен высокий индивидуальный уровень осведомленности пациентов о сердечно-сосудистых ФР и достаточная медицинская информированность [1]. Помимо понимания пациентом информации об основных показателях здоровья, термин «медицинская информированность» включает некоторые другие необходимые для контроля своего состояния навыки, например, способность пациента активно взаимодействовать с медицинскими работниками. Медицинскую информированность можно определить как знания, мотивацию и компетентность человека в отношении доступности, оценки и использования медицинской информации для принятия решений в отношении здоровья в повседневной жизни [2].

В крупном исследовании, выполненном в Дании, показано, что от 8,8% до 20,2% респондентов общей популяции испытывали трудности в понимании медицинской информации, или у них возникали сложности при контакте с медицинскими работниками [3]. В рамках Европейского проекта по оценке медицинской информированности у 8000 человек из 8 стран Европы проводилась оценка грамотности в отношении здоровья по четырем показателям: общие знания, здравоохранение, профилактика заболеваний, укрепление здоровья [4]. Около 12% участников исследования имели низкий уровень медицинской информированности и одна треть (35%) – проблематичный уровень. Таким образом, почти каждый второй респондент показал недостаточный уровень медицинской информированности. Результаты проекта продемонстрировали, что существует прямая связь между уровнем медицинской информированности и риском развития хронических заболеваний [5]. Наиболее сложными в этом отношении являются ССЗ, поскольку хорошо известна роль поведенческих ФР для прогноза и качества жизни больных с сердечно-сосудистой патологией [6]. Установлено, что доля лиц с низкой медицинской информированностью среди пациентов с хроническими заболеваниями значительно выше среди пациентов с ССЗ [5]. У больных ССЗ низкий уровень образования ассоциируется с более высокой распространенностью сердечно-сосудистых ФР [7], что связано с худшим уровнем осведомленности о них [8].

В ряде исследований показано, что низкий уровень медицинской информированности ассоциируется с низким уровнем дохода, а также с одиноким проживанием [3, 4, 9]. В любом случае, низкая медицинская грамотность ассоциируется с менее благоприятными поведенческими паттернами [10–12] и с плохим субъективным восприятием своего здоровья [4, 10–15].

В России в 2006 году было проведено крупное многоцентровое исследование «РЕгулярное Лечение И профилактика ключ к улучшению ситуации с ССЗ в России – РЕЛИФ», которое продемонстрировало крайне низкий уровень информированности больных АГ и ИБС в отношении ФР, способствующих развитию и прогрессированию этих заболеваний [16]. В то же время был установлен достаточно высокий уровень заинтересованности пациентов в повышении медицинской информированности: почти каждый второй больной АГ и ИБС выразил желание получить дополнительные консультации и рекомендации врачей как минимум по двум ФР своего заболевания: стрессу и питанию. В связи с совершенствованием медицинского обслуживания медицинская информированность является детерминантой, динамично изменяемой с течением времени [17, 18].

Все выше изложенное стало основанием для проведения исследования, которое было направлено на текущую оценку осведомленности о сердечно-сосудистых ФР и их целевых уровнях у пациентов различного терапевтического профиля, а также оценку их мотивации к повышению медицинской информированности.

Это вторая публикация, которая посвящена изучению информированности об основных ФР у пациентов неврологического, эндокринологического и кардиологического отделений (соответственно НО, ЭО и КО), особенностям пищевых привычек, а также оценке мотивации к повышению медицинской информированности: в первой статье [19] проводился сравнительный анализ осведомленности о сердечно-сосудистых ФР и их целевых уровнях у пациентов кардиологического и терапевтического отделений.

Материалы и методы

По дизайну данное исследование является одномоментным, в которое в течение 1–2 дней последовательно включались все пациенты НО, ЭО и КО городских клинических больниц города Москвы, соответствующи-

Выбирая Ксарелто® сегодня, вы можете защитить ваших пациентов с ТГВ или ТЭЛА завтра



**Монотерапия ВТЭО с 1-го дня без
использования инъекционных антикоагулянтов^{1-3,5}**



**Благоприятный профиль эффективности в течение
всего курса лечения ТГВ/ТЭЛА, включая первые
3 недели самого высокого риска рецидива¹⁻⁵**



**Возможность снижения риска больших кровотечений
в ~2 раза* по сравнению с эноксапарином + АВК, в том
числе у ослабленных пациентов^{**}**



или

**Единственный ПОАК с удобным однократным
приемом^а и возможностью выбора дозировки
после 6 месяцев лечения^б ТГВ/ТЭЛА⁵⁻⁷**

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения; АВК – антагонисты витамина К.
^{*} После 21-го дня лечения. ^а После как минимум 6 месяцев лечения тромбоза, в зависимости от соотношения риска рецидива ТГВ/ТЭЛА и риска кровотечения.
^б 40 случаев больших кровотечений в группе ривароксабана и 72 случая в группе эноксапарина + АВК. ^{**} Пациенты старше 75 лет, с массой тела ≤50кг, КЛКр <50 мл/мин.

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное название: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,5/10/ 15/ 20 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 тиагидопиридинами – клопидогрелем или тиклопидином (для таблеток 2,5 мг); – профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большому ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях (для таблеток 10 мг); – профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА (для таблеток 10 мг); – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (для таблеток 15/20 мг); – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (для таблеток 15/20 мг). **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу таблеток; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения, беременность и период лактации (период грудного вскармливания); детский и подростковый возраст до 18 лет; тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр < 15 мл/мин); сопутствующая терапия каким-либо другим антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аликсан, дабигатран и др.), кроме случаев, когда пациент переводится с терапии или на терапию препаратом Ксарелто®, или же когда НВГ назначается в низких дозах для поддержания проходности центрального венозного или артериального катетера, наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозогалактозная мальабсорбция) (в связи с наличием в составе лактозы). **Дополнительно для таблеток 2,5 мг:** лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку. **Дополнительно для таблеток 10 мг:** 2,5 мг: цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью. **Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг:** повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличием злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или большие аномалии сосудов головного или спинного мозга). **СОСТОРОЖНОСТЬЮ:** – 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 язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, при бронхоэктазах 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). – Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, итраконазолом) или ингибиторами протазы ВИЧ (например, ритонавиром). – Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагре-

ганты, другие антигиперлипидемические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). **Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг:** Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **Дополнительно для таблеток 10 мг:** У пациентов с риском обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть оправдано назначение профилактического противоязвенного лечения. **Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг:** недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при патологии сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируют в зависимости от локализации, степени тяжести или продолжительности 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 вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. 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), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор^а, диарея, рвота^а, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боли в конечностях, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины крови)^а, лихорадка^а, 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), гематома. ^анаблюдались после больших ортопедических операций.

^брегистрация при лечении ВТЭ как очень частые у женщин моложе 55 лет.
Регистрационный номер: для таблеток 2,5 мг: ЛП-002318, Актуальная версия инструкции от 23.04.2018; для таблеток 10 мг: ЛСР-009820/09, Актуальная версия инструкции от 28.08.2018; для таблеток 15/20 мг: ЛП-001457, Актуальная версия инструкции от 17.08.2018. **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение и производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкциях по применению.

Литература: 1. The EINSTEIN-PE Investigators: Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med 2012; 366:1287-1297. 2. The EINSTEIN Investigators: Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010; 363:2499-2510. 3. Prins M.H., Lensing A.W.A., Bauerachs R. et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. Thrombosis J. 2013; 11(1): 21. 4. Limone B.L., Hernandez A.V., Michalak D., Bookhak B.K., Coleman C.L. Timing of recurrent venous thromboembolism early after the index event: a meta-analysis of randomized controlled trials. Thromb Res. 2013; 132: 420-26. 5. Инструкция по применению препарата для медицинского применения Ксарелто® 15, 20 мг от 17.08.2018. 6. Инструкция по применению препарата для медицинского применения Ксарелто® 10 мг от 28.08.2018. 7. Weitz J.L., Lensing A.W., Prins M.H. et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med. 2017; 376(13): 1211-22.

щие критериям включения и давшие согласие на участие в исследовании. Критериями исключения служили случаи значимого языкового барьера, наличие у пациента выраженных когнитивных нарушений и психических заболеваний, а также тяжелые соматические состояния, делающие невозможным проведение анкетирования.

После подписания информированного согласия в 1–2-е сутки после госпитализации пациентам проводилось анкетирование с помощью специально разработанной анкеты. Анкета включала основные демографические (пол, возраст) и социальные (образование, семейное положение, социально-трудовой статус, уровень дохода по оценке самого пациента) характеристики участников. Далее в анкету вносилась информация об имевшихся у пациента поведенческих ФР – курении, потреблении алкоголя, особенностях рациона питания (потреблении поваренной соли, животных жиров, рыбы, овощей и фруктов, рафинированных углеводов, цельнозерновых продуктов, орехов, бобовых, продуктов глубокой прожарки) и уровне физической активности. В анкете фиксировались данные об информированности пациентов о ФР ССЗ и их целевых значениях в рамках открытых вопросов (пациенту предлагалось самостоятельно вспомнить и сформулировать кардиоваскулярные ФР). В анкете регистрировалась осведомленность пациента в отношении собственных показателей (рост, вес, окружность талии, уровень общего ХС и глюкозы), ранее полученные рекомендации по коррекции имевшихся ФР, а также мотивация к получению дополнительной информации о своем заболевании, его лечении и профилактике осложнений, а также по различным аспектам образа жизни (вопросам питания, потребления алкоголя, физической активности, контроля эмоционального напряжения и стресса, лекарственной терапии и отказу от курения).

Оценка психологического статуса пациентов проводилась по данным Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) [20]. По подшкале тревожности (HADS-A) оценка 8–10 баллов считалась соответствующей наличию симптомов субклинической или легкой тревожности, а оценка ≥ 11 баллов – соответствующей наличию симптомов клинически выраженной тревожности. Для подшкалы депрессии (HADS-D) были приняты аналогичные отрезные значения (8–10 баллов по HADS-D означали наличие симптомов легкой или субклинической депрессивной симптоматики, ≥ 11 баллов по HADS-D – наличие симптомов клинически выраженной депрессивной симптоматики). Для оценки уровня стресса использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ) (от 0 до 10 баллов).

Кроме того, у всех пациентов регистрировалась окружность талии на середине расстояния между нижним краем реберной дуги и гребнем подвздошной кости

по средней подмышечной линии в положении пациента стоя. Артериальное давление измерялось дважды после 5-минутного отдыха на правом плече с 5-минутным интервалом в положении больного сидя с использованием автоматического цифрового сфигмоманометра Omron M6.

Из истории болезни в анкету переносились основные клинические и лабораторные характеристики, в том числе диагноз основного и сопутствующих заболеваний; показатели общего ХС и глюкозы.

Статистический анализ результатов исследования проводился в системе SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США) с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Для количественных показателей (например, уровень АД), измеряемых по интервальной шкале, рассчитывали среднее значение, среднеквадратичное отклонение и ошибку среднего. Для качественных показателей, измеряемых по номинальной шкале, и порядковых показателей, измеряемых по ранговой шкале, определяли частоту выявления показателя в процентах или частоту регистрации разных ранговых оценок показателя соответственно. Достоверность связи между показателями оценивали с помощью таблиц сопряженности с расчетом нескольких модификаций критерия χ^2 , коэффициентов сопряженности Крамера и др. При анализе межгрупповых различий показателей, измеренных по интервальной шкале, рассчитывали значения t-критерия Стьюдента для независимых выборок по соответствующим формулам.

Результаты

В исследование были включены 150 больных: по 50 пациентов в НО, ЭО и КО. Основные социально-демографические и клинические характеристики включенных пациентов представлены в таблице 1. Пациенты трех отделений существенно не отличались по основным социальным характеристикам (семейному положению, социально-трудовому статусу, уровню дохода по оценке самого пациента). При этом пациенты КО чаще имели высшее образование, соответственно, более длительный (≥ 15 лет) период обучения и были старше. Большинство пациентов в трех отделениях были мужчинами.

Спектр диагнозов пациентов соответствовал профилю отделения. 20% больных НО находились на лечении по поводу острого нарушения мозгового кровообращения, причем из них 6% – в связи с повторным острым нарушением мозгового кровообращения, 8% по причине перенесенной транзиторной ишемической атаки, 32% – дисциркуляторной энцефалопатии. У 60% пациентов ЭО отмечался СД 2 типа. У большинства пациентов КО имела АГ (84%) и у 62% – различные формы ИБС.

Таблица 1. Социально-демографические и клинические характеристики пациентов НО, ЭО и КО

Характеристики пациентов	Пациен- ты НО (n=50)	Пациен- ты ЭО (n=50)	Пациен- ты КО (n=50)	Достоверность различий между пациентами НО и КО	Достоверность различий между пациентами ЭО и КО
Социально-демографические характеристики					
Возраст, годы, среднее $\pm$ СО 49,66 $\pm$ 17,73	47,78 $\pm$ 20,46	60,04 $\pm$ 17,79	<0,01	<0,01	
Возраст $\geq$ 60 лет, %	32	34	60	<0,01	<0,01
Мужчины, %	60	56	80	<0,05	<0,05
Высшее образование, %	46	26	54	н/д	<0,01
Длительность обучения $\geq$ 15 лет, %	44	30	64	<0,05	<0,001
Состояли в официальном или гражданском браке	62	48	66	н/д	н/д
Низкий или очень низкий уровень дохода, %	20	22	22	н/д	н/д
Продолжали работать в настоящее время, %	40	38	28	н/д	н/д
Клинические характеристики					
АГ, %	58	40	84	<0,01	<0,001
ИБС, %	20	12	62	<0,001	<0,001
Стенокардия напряжения, %	4	2	22	<0,01	<0,001
Постинфарктный кардиосклероз в анамнезе, %	6	6	26	<0,01	<0,01
АКШ в анамнезе, %	2	0	4	н/д	<0,05
ЧКВ в анамнезе, %	4	2	14	н/д	<0,05
СД II типа, %	12	60	6	н/д	<0,001
Хроническая обструктивная болезнь легких, %	4	4	0	<0,05	<0,05
ОНМК, %	20	0	0	<0,001	н/д
Дисциркуляторная энцефалопатия, %	32	0	6	<0,001	<0,05
Транзиторная ишемическая атака, %	8	0	0	<0,01	н/д
Психологический статус					
Баллы по HADS-A, среднее $\pm$ СО 5,22 $\pm$ 3,1	5,22 $\pm$ 3,18	5,0 $\pm$ 3,99	н/д	н/д	
Наличие клинически выраженной тревожной симптоматики ($\geq$ 11 баллов по HADS-A), %	10	6	8	н/д	н/д
Баллы по HADS-D, среднее $\pm$ СО 4,56 $\pm$ 2,84	4,0 $\pm$ 2,91	6,44 $\pm$ 3,34	<0,01	<0,001	
Наличие клинически выраженной депрессивной симптоматики ($\geq$ 11 баллов по HADS-D), %	4	4	8	н/д	н/д
Наличие клинически выраженной смешанной тревожно-депрессивной симптоматики ($\geq$ 11 баллов по HADS-A и -D), %	2	0	4	н/д	<0,05
Уровень стресса по ВАШ, среднее $\pm$ СО 5,28 $\pm$ 1,21	5,14 $\pm$ 1,89	5,84 $\pm$ 2,06	н/д	н/д	
Повышенный уровень стресса (>5 баллов по ВАШ), %	32	36	50	н/д	н/д
Высокий уровень стресса (>7 баллов по ВАШ), %	6	10	22	<0,05	н/д
Наличие стресса на работе, %	60	26	43	н/д	н/д
Наличие стресса дома, %	18	22	12	н/д	н/д
Выраженный стресс из-за финансовых трудностей, %	8	16	8	н/д	н/д
Однообразная монотонная работа, %	30	47	29	н/д	н/д

СО – стандартное отклонение, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, АКШ – аорто-коронарное шунтирование, ИБС – ИБС, HADS – Госпитальная шкала тревоги и депрессии, ВАШ – визуальная аналоговая шкала, HADS-A – шкала оценки тревоги по Госпитальной шкале тревоги и депрессии; HADS-D – шкала оценки депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии.

26% больных КО ранее перенесли ИМ, 14% – чрескожные коронарные вмешательства, 4% операцию аортокоронарного шунтирования.

В отношении психологического статуса госпитализированных больных обращает на себя внимание, что у пациентов КО усредненный показатель по подшкале депрессии HADS-D был достоверно выше, чем у пациентов ЭО и НО (табл. 1). Однако это не привело к увеличению доли пациентов с клинически манифестной депрес-

сией ($\geq$ 11 баллов по HADS-D). В отношении тревожной симптоматики существенных отличий среди пациентов трех отделений не выявлено.

Не установлено достоверных отличий у пациентов трех отделений и в отношении уровня стресса. Повышенный уровень стресса зарегистрирован у каждого третьего пациента НО и ЭО и у половины больных КО. Обращает на себя внимание, что высокий уровень стресса достоверно чаще отмечали пациенты

КО по сравнению с больными НО (22% против 6%, $p < 0,05$). При этом стресс на работе испытывали 60% пациентов НО, 26% пациентов ЭО и 43% пациентов КО. На однообразный монотонный характер работы указали около трети пациентов НО и КО и почти половина больных ЭО.

Для оценки медицинской информированности больных в анкете использовались открытые вопросы на знание традиционных кардиоваскулярных ФР и их целевых уровней. Обращает на себя внимание крайне низкая информированность пациентов всех трех отделений в отношении основных кардиоваскулярных ФР. Как видно из таблицы 2 практически никто из пациентов трех отделений, в том числе и КО, не указывал повышенный уровень ХС и повышенное АД в каче-

стве ФР ССЗ. Основными причинами своих заболеваний они считали стрессы и нервное перенапряжение, нездоровое питание и низкий уровень физической активности. Важно подчеркнуть, что пациенты НО и ЭО чаще называли чрезмерное потребление алкоголя и курение в качестве ФР ССЗ по сравнению с пациентами КО. В среднем пациенты трех отделений правильно указали только 2 ФР.

Как видно из таблицы 3, свой уровень ХС смогли указать менее половины пациентов трех отделений, хотя гиперхолестеринемия отмечалась у большинства больных, включенных в исследование. Только треть больных, госпитализированных в КО, были осведомлены о своем уровне глюкозы. Наибольшую информированность пациенты продемонстрировали в отношении

Таблица 2. Медицинская информированность пациентов о традиционных ФР ССЗ по данным ответов на открытые вопросы

Указали в качестве ФР ССЗ	Пациенты НО	Пациенты ЭО	Пациенты КО	Достоверность различий между пациентами НО и КО	Достоверность различий между пациентами ЭО и КО
Повышенный уровень ОХС, %	0	4	0	н/д	$<0,05$
Повышенное АД, %	2	2	0	н/д	н/д
Нездоровое питание, %	60	56	64	н/д	н/д
Стрессы, нервное перенапряжение, %	64	56	66	н/д	н/д
Избыточное потребление алкоголя, %	34	30	10	$<0,01$	$<0,05$
Курение, %	38	32	18	$<0,05$	н/д
Избыточный вес и ожирение, %	8	8	14	н/д	н/д
Низкий уровень физической активности, %	34	50	38	н/д	н/д
СД, %	2	0	0	н/д	н/д
Отягощенная наследственность по ССЗ, %	0	0	4	$<0,05$	$<0,05$
Число ФР ССЗ, среднее $\pm$ СО	$2,4 \pm 1,1$	$2,4 \pm 1,4$	$2,1 \pm 1,1$	н/д	н/д
Не указали ни одного ФР, %	8	10	2	н/д	н/д
Указали 1 ФР ССЗ, %	6	10	28	$<0,01$	$<0,05$
Указали 2 ФР ССЗ, %	36	32	44	н/д	н/д
Указали 3 ФР ССЗ, %	42	26	18	$<0,01$	н/д
Указали ≥ 4 ФР ССЗ, %	8	22	8	н/д	$<0,05$

Таблица 3. Знания пациентами собственного уровня холестерина, глюкозы и окружности талии по данным ответов на открытые вопросы и наличие соответствующих ФР

Показатель	Пациенты НО, %	Пациенты ЭО, %	Пациенты КО, %	Достоверность различий между пациентами НО и КО	Достоверность различий между пациентами ЭО и КО
Знание пациентами своего уровня холестерина	46,0	32,0	42,0	н/д	н/д
Гиперхолестеринемия (ОХС $\geq 5,0$ ммоль/л)	78,3	87,5	66,7	н/д	н/д
Знание пациентами своего уровня глюкозы	48,0	72,0	40,0	н/д	$<0,01$
Гипергликемия (глюкоза $\geq 6,2$ ммоль/л)	37,5	72,2	30,0	н/д	$<0,01$
Знание пациентами своей ОТ*	82,0	94,0	84,0	н/д	н/д
Наличие АО** (ОТ ≥ 80 см у женщин; ОТ ≥ 94 см у мужчин)	53,7	72,3	80,9	$<0,01$	н/д
Наличие выраженного АО (≥ 88 см у женщин; ≥ 102 см у мужчин)	29,3	53,2	50,0	н/д	н/д

* – ОТ – окружность талии; ** – АО – абдоминальное ожирение.

Таблица 4. Информированность пациентов по целевым уровням ФР ССЗ

Показатель	Пациен- ты НО	Пациен- ты ЭО	Пациен- ты КО	Достоверность различий между пациентами НО и КО	Достоверность различий между пациентами ЭО и КО
Пациент считает, что знает целевой уровень ОХС ¹ , %	34,0	42,0	67,2	<0,01	<0,05
Правильно указали целевой уровень ОХС ¹ , %	0	4,8	11,8	<0,05	н/д
Целевой уровень ОХС по мнению пациентов, среднее $\pm$ СО, ммоль/л	6,5 $\pm$ 0,3	6,3 $\pm$ 0,4	6,0 $\pm$ 0,7	<0,05	<0,05
Пациент считает, что знает целевой уровень АД ² , %	68,0	84,0	94,0	<0,001	н/д
Целевой уровень САД по мнению пациентов, среднее $\pm$ СО, мм рт. ст.	143,2 $\pm$ 6,4	142,1 $\pm$ 8,3	140,9 $\pm$ 9,3	н/д	н/д
Целевой уровень ДАД по мнению пациентов, среднее $\pm$ СО, мм рт. ст.	90,1 $\pm$ 3,1	90,5 $\pm$ 4,4	89,0 $\pm$ 4,1	н/д	н/д
Правильно указали целевой уровень АД ² , %	64,7	42,9	42,6	<0,05	н/д
Пациент считает, что знает надлежащий уровень физической активности ³ , %	70,0	66,0	46,0	<0,05	<0,05
Правильно указали надлежащий уровень физической активности ³ , %	0	9,1	13,0	<0,01	н/д

¹ – ОХС < 5 ммоль/л для пациентов с низким сердечно-сосудистым риском, < 4,5 ммоль/л – высоким и < 4 ммоль/л очень высоким риском; ² – АД < 140/90 мм рт. ст. и < 140/85 у пациентов с СД;

³ – надлежащий уровень физической активности – не менее 150 минут в неделю умеренных физических нагрузок или не менее 75 минут в неделю интенсивных физических нагрузок либо их комбинация с эквивалентной нагрузкой.

своего показателя окружности талии – ее знали большинство пациентов трех отделений.

Важно отметить, что более трети пациентов НО и ЭО и большинство пациентов КО (67%) полагали, что хорошо знают целевые уровни ФР ССЗ (табл. 4).

Однако на самом деле информированность пациентов трех терапевтических отделений в отношении целевых показателей основных кардиоваскулярных ФР осталась низкой. Так, правильно указали целевой уровень общего ХС только 12% пациентов КО, 5% пациентов

Таблица 5. Пищевые привычки пациентов НО, ЭО и КО

Пищевые привычки	Пациен- ты НО	Пациен- ты ЭО	Пациен- ты КО	Достоверность различий между пациентами НО и КО	Достоверность различий между пациентами ЭО и КО
Особенности рациона питания					
Использование продуктов с высоким содержанием жира без ограничений, %	36	46	34	н/д	<0,05
Недостаточное потребление жирной рыбы (≤ 1 раза в неделю), %	56	52	60	н/д	н/д
Досаливание готовой пищи, %	10	30	28	<0,05	н/д
Недостаточное потребление овощей и фруктов (<400 г/сут. или не каждый день), %	68	72	24	<0,001	<0,001
Основной вид жира, используемый при приготовлении пищи					
Сливочное или топленое масло, %	68	56	58	н/д	н/д
Сало, %	2	8	6	н/д	н/д
Оливковое масло, %	44	32	26	н/д	н/д
Другие виды растительного масла, %	64	84	78	н/д	н/д
Частота употребления в пищу различных категорий продуктов (раз в месяц), среднее $\pm$ СО					
Промышленной выпечки	9,08 $\pm$ 10,10	4,34 $\pm$ 11,64	5,84 $\pm$ 8,03	<0,01	н/д
Продуктов глубокой жарки	5,78 $\pm$ 7,75	6,82 $\pm$ 11,72	3,88 $\pm$ 6,77	н/д	н/д
Сахаросодержащих напитков	56,30 $\pm$ 40,80	71,92 $\pm$ 30,54	37,96 $\pm$ 47,77	<0,001	н/д
Бобовых	5,96 $\pm$ 5,23	3,42 $\pm$ 3,10	5,80 $\pm$ 4,17	<0,05	<0,05
Цельнозерновых продуктов	22,62 $\pm$ 16,69	13,94 $\pm$ 21,34	14,44 $\pm$ 12,47	<0,001	н/д
Орехов	4,04 $\pm$ 6,16	2,42 $\pm$ 3,76	5,82 $\pm$ 9,95	н/д	н/д

Таблица 6. Мотивация к повышению медицинской информированности пациентов НО, ЭО и КО

Показатель	Пациен- ты НО	Пациен- ты ЭО	Пациен- ты КО	Достоверность различий между пациентами НО и КО	Достоверность различий между пациентами ЭО и КО
Мотивация пациентов к получению дополнительной информации о своем заболевании, лечении, профилактике осложнений, %	80	76	98	<0,01	<0,001
В том числе по следующим аспектам:					
Лекарственная терапия, %	68	60	76	н/д	н/д
Здоровое питание, %	34	48	62	<0,01	н/д
Снижение уровня стресса, %	34	34	34	н/д	н/д
Физическая активность, лечебная физкультура, %	12	24	40	<0,01	н/д
Отказ от курения, %	8	8	10	н/д	н/д
Уменьшение потребления алкоголя, %	2	6	2	н/д	н/д
Число аспектов дополнительной информации, среднее $\pm$ СО	1,58 $\pm$ 1,07	1,80 $\pm$ 1,40	2,24 $\pm$ 1,19	<0,01	<0,01
Отсутствие желания получения информации, %	20	24	2	<0,01	<0,001
Хотели получить информацию об 1 аспекте, %	22	16	30	н/д	н/д
Хотели получить информацию о 2 аспектах, %	42	32	28	н/д	н/д

ЭО и ни один из пациентов НО. Аналогичная ситуация отмечается и в отношении надлежащего уровня физической активности. Относительно удовлетворительный уровень знаний у пациентов отмечен в отношении целевого уровня САД и ДАД. Правильный ответ дали 43 % пациентов КО, 65 % – НО и 43 % – ЭО.

Пищевые привычки пациентов представлены в таблице 5. Около трети пациентов НО и КО и почти половина пациентов ЭО использовали продукты с высоким содержанием жира без ограничений. Большинство участников исследования из трех отделений потребляли жирную рыбу реже 1 раза в неделю (56%, 52% и 60% соответственно). Около трети пациентов ЭО и КО не ограничивали потребление соли. Доля таких лиц в НО была ниже (10% против 28%, $p < 0,05$). Обращает на себя внимание тот факт, что большинство пациентов НО (68%) и ЭО (72%) недостаточно потребляли овощи и фрукты (менее 400 г/сут.). Доля таких пациентов в КО была достоверно меньше и составила 24%.

При оценке основных видов жира, используемых при приготовлении пищи, достоверных отличий среди предпочтений пациентов трех отделений установлено не было. Большинство участников исследования (68%, 56% и 58% соответственно) регулярно использовали сливочное или топленое масла при приготовлении пищи, в то время как оливковое масло добавляли в пищу примерно треть пациентов.

Парадоксальным представляется факт, что пациенты ЭО употребляли сахаросодержащие напитки в 2 раза чаще (≥ 1 раза/сут.), чем пациенты КО и в 1,5 раза чаще, чем пациенты НО. Пациенты всех

трех отделений потребляли орехи несколько раз в месяц, хотя согласно последним национальным [21] и европейским [6] рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике орехи рекомендуется использовать в рационе питания ежедневно (в количестве 30 г). Использование цельнозерновых продуктов в рационе питания пациентов трех отделений было также явно недостаточным (в среднем 1 раз в 2–3 дня).

Оценка мотивации пациентов к получению дополнительной информации о заболевании и различных аспектах образа жизни представлена в таблице 6. Большинство пациентов выразили желание получить больше информации о своем заболевании, лечении, профилактике осложнений, особенно пациенты КО. Доля таких лиц среди больных КО была достоверно выше, чем среди больных НО (98% против 80%, $p < 0,01$) и больных ЭО (98% против 76%, $p < 0,01$). Традиционно наибольший интерес у пациентов трех отделений вызывали вопросы лекарственной терапии (68%, 60% и 76% соответственно). Из различных аспектов образа жизни пациенты в наибольшей степени интересовались здоровым питанием, причем пациенты КО выражали желание получить информацию по питанию в 2 раза чаще, чем больные НО. Каждого третьего пациента интересовала информация по контролю уровня стресса, а каждого десятого – информация по отказу от курения. Пациенты КО хотели бы получить информацию по большему числу аспектов образа жизни по сравнению с пациентами НО и ЭО, т.е. они более мотивированы к участию в профилактическом консультировании. Об этом сви-

детельствует также тот факт, что полное отсутствие желания в получении дополнительной информации достоверно чаще отмечали пациенты НО (20% против 2%, $p < 0,01$) и ЭО (24% против 2%, $p < 0,001$).

Обсуждение

Проведенное исследование выявило низкую медицинскую информированность в отношении ФР ССЗ и их целевых уровней у пациентов различного терапевтического профиля на момент их поступления в стационар. Практически никто из пациентов трех отделений, в том числе и КО, в рамках открытых вопросов не указывал повышенный уровень ХС и АД в качестве ФР ССЗ. Основными причинами своих заболеваний пациенты считали стрессы и нервное перенапряжение, нездоровое питание и низкий уровень физической активности. В среднем пациенты трех отделений правильно указали только 2 ФР.

Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований по оценке медицинской информированности лиц с хроническими заболеваниями. Одним из ярких примеров может служить работа Ghisi GL de M с соавт. [22], представляющая мета-анализ 10 публикаций с общим числом участников 4377 человек, в которой показано, что низкая медицинская информированность пациентов с ИБС варьировала от 14,3% до 49,6% и в среднем составила 30,5%. Как правило, это пациенты с ССЗ пожилого возраста, мужчины, представители этнических меньшинств, с низким уровнем образования, неблагоприятным социально-экономическим положением и реже работающие по найму. Низкий уровень медицинской информированности стабильно ассоциировался с повторными госпитализациями, низким качеством жизни, повышенным уровнем тревоги и низкой социальной поддержкой.

Другим примером является работа K. Friis с соавт., в которой показано, что доля лиц с низким уровнем медицинской информированности значительно выше среди пациентов с ССЗ по сравнению с общей популяцией [5].

Результаты нашего исследования показали, что большинство пациентов с заболеваниями терапевтического профиля полагали, что хорошо знают целевые уровни ФР ССЗ. Однако информированность в отношении как самих ФР, так и их целевых уровней оказалась низкой. Правильно указали целевой уровень общего ХС только 12% пациентов КО, 5% пациентов ЭО и ни один из пациентов НО. Аналогичная ситуация отмечается и в отношении надлежащего уровня физической активности.



Для тех, кто любит жизнь всем сердцем!

Эспиро снижает смертность у пациентов с сердечной недостаточностью и перенесших инфаркт миокарда



Снижает внезапную смертность на 1/3¹

Снижает количество госпитализаций²

Улучшает функцию миокарда³

1 - Pitt B et al. Eur. J Heart Fail/ 2006; 8: 295-301.

2 - Zannad et al., N Engl J Med. (10.1056/NEJM oa 1009492) November 14, 2010

3 - Udelson JF. Et al., Circ. Heart Fail. 2010;3: 347-353

Производитель - фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша
АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область, Ногинский район,
г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03

Тревожными являются данные о пищевых привычках пациентов трех отделений. Абсолютное большинство пациентов недостаточно включали в свой рацион питания овощи и фрукты, рыбу, орехи, цельнозерновые и бобовые продукты. Примерно каждый третий пациент НО и КО и почти половина пациентов ЭО использовали продукты с высоким содержанием жира без ограничений. Каждый третий пациент ЭО и КО досаливал готовую пищу.

В целом ряде исследований, проведенных среди различных групп населения, установлено, что низкий уровень медицинской информированности ассоциируется с нездоровым питанием [9, 23–26], курением [9, 26], гиподинамией [4, 9, 23–25], ожирением [4, 9, 23, 27]. Наиболее значимые ассоциации выявлены в отношении физической активности и питания, в то время как результаты, касающиеся курения и контроля веса являются противоречивыми [4, 24, 25, 28]. В большинстве исследований не установлено существенных ассоциаций между медицинской информированностью и потреблением алкоголя [4, 23, 24, 28]. Интересным представляется факт, что в отношении курения и контроля веса низкая медицинская информированность связана только с крайней степенью выраженности нездоровых поведенческих привычек, в частности, с значительным числом выкуриваемых сигарет.

Проведенное исследование имеет некоторые ограничения: небольшой размер выборки, участие пациентов только московских городских клинических больниц и проведение исследования в первые дни госпитализации больных, т. е. в момент наибольшей обеспокоенности пациента в отношении здоровья.

При манифестации ССЗ пациентами и медицинскими работниками предпринимаются усилия по модификации образа жизни, например, с помощью проведения школ для пациентов, реабилитационных программ и др. Пациенты, восприимчивые к таким вмешательствам, могут изменить образ жизни в положительную сторону. Полученные нами данные в отношении мотивации пациентов к получению дополнительной информации по своему заболеванию и образу жизни подтверждают ранее полученные результаты [16] о том, что абсолютное большинство пациентов заинтересовано в получении такой информации. При этом, пациенты КО более мотивированы к участию в профилактическом консультировании.

Таким образом, необходимо проведение дополнительных мероприятий по повышению медицинской информированности пациентов как в период их пребывания в стационаре, так и на амбулаторном этапе.

Уровень (или различные аспекты) медицинской информированности связан с определенными поведенческими паттернами (поведением в отношении здоровья), что следует учитывать при разработке вмешательств, связанных с профилактикой осложнений ССЗ.

Заключение

Проведенное исследование выявило низкий уровень медицинской информированности в отношении ФР ССЗ у пациентов различного терапевтического профиля на момент их поступления в стационар, в том числе у пациентов КО. В среднем пациенты трех отделений правильно указали только 2 ФР ССЗ.

Важно подчеркнуть, что практически никто из пациентов трех терапевтических отделений, в том числе и КО, не указывал повышенный уровень ХС и АД в качестве ФР. Основными причинами своих заболеваний пациенты считали стрессы и нервное перенапряжение, нездоровое питание и низкий уровень физической активности.

Большинство пациентов полагали, что хорошо знают целевые уровни ФР ССЗ. Однако информированность пациентов в отношении целевых уровней ФР оказалась низкой. Правильно указали целевой уровень общего ХС только 12 % пациентов КО, 5 % пациентов ЭО и ни один из пациентов НО. Аналогичная ситуация отмечается и в отношении надлежащего уровня физической активности.

Абсолютное большинство пациентов недостаточно включали в свой рацион питания овощи и фрукты, рыбу, орехи, цельнозерновые и бобовые продукты. Примерно каждый третий пациент НО и КО и почти половина пациентов ЭО использовали продукты с высоким содержанием жира без ограничений. Каждый третий пациент ЭО и КО досаливал готовую пищу.

Полученные данные в отношении мотивации пациентов к получению дополнительной информации по своему заболеванию и ФР ССЗ подтверждают ранее полученные результаты о том, что абсолютное большинство пациентов заинтересовано в получении такой информации. При этом пациенты КО более других мотивированы к получению такой информации.

Для достижения контроля ФР ССЗ, повышения эффективности вторичной профилактики и предотвращения осложнений у пациентов с уже имеющимися ССЗ, необходимо проведение дополнительных мероприятий по повышению медицинской информированности пациентов как в период их пребывания в стационаре, так и на амбулаторном этапе.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Riegel B, Moser DK, Anker SD, Appel LJ, Dunbar SB, Grady KL et al. State of the Science: Promoting Self-Care in Persons with Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2009;120(12):1141–63. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192628
2. Health literacy: the solid facts. Kickbusch I, Pelikan JM, Apfel F, Tsouros AD, World Health Organization, editors – Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe; 2013. – 73 p. ISBN 978-92-890-0015-4
3. Bo A, Friis K, Osborne RH, Maindal HT. National indicators of health literacy: ability to understand health information and to engage actively with healthcare providers - a population-based survey among Danish adults. *BMC Public Health*. 2014;14(1):1095. DOI: 10.1186/1471-2458-14-1095
4. Sørensen K, Pelikan JM, Röthlin F, Ganahl K, Slonska Z, Doyle G et al. Health literacy in Europe: comparative results of the European health literacy survey (HLS-EU). *The European Journal of Public Health*. 2015;25(6):1053–8. DOI: 10.1093/eurpub/ckv043
5. Friis K, Lasgaard M, Osborne RH, Maindal HT. Gaps in understanding health and engagement with healthcare providers across common long-term conditions: a population survey of health literacy in 29 473 Danish citizens. *BMJ Open*. 2016;6(1):e009627. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009627
6. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016;23(11):NP1–96. DOI: 10.1177/2047487316653709
7. Bruthans J, Mayer O, De Bacquer D, De Smedt D, Reiner Z, Kotseva K et al. Educational level and risk profile and risk control in patients with coronary heart disease. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016;23(8):881–90. DOI: 10.1177/2047487315601078
8. Reiner Ž, Sonicki Z, Tedeschi-Reiner E. Public perceptions of cardiovascular risk factors in Croatia: The PERCRO survey. *Preventive Medicine*. 2010;51(6):494–6. DOI: 10.1016/j.ypmed.2010.09.015
9. Friis K, Lasgaard M, Rowlands G, Osborne RH, Maindal HT. Health Literacy Mediates the Relationship Between Educational Attainment and Health Behavior: A Danish Population-Based Study. *Journal of Health Communication*. 2016;21(sup2):54–60. DOI: 10.1080/10810730.2016.1201175
10. Macabasco-O'Connell A, DeWalt DA, Brouckesou KA, Hawk V, Baker DW, Schillinger D et al. Relationship Between Literacy, Knowledge, Self-Care Behaviors, and Heart Failure-Related Quality of Life Among Patients With Heart Failure. *Journal of General Internal Medicine*. 2011;26(9):979–86. DOI: 10.1007/s11606-011-1668-y
11. Osborn CY, Paasche-Orlow MK, Bailey SC, Wolf MS. The mechanisms linking health literacy to behavior and health status. *American Journal of Health Behavior*. 2011;35(1):118–28. PMID: 20950164
12. Tung H-H, Cheng Y, Shih C-C, Chen L-K, Lee J-Y, Wang T-J. Quality of life among patients with abdominal aortic aneurysm undergoing endografting in Taiwan. *European Journal of Cardiovascular Nursing*. 2014;13(4):369–77. DOI: 10.1177/1474515113504865
13. Lundström K, Gabrielsen E. Relationship between literacy skills and self-reported health in the Nordic countries. *Scandinavian Journal of Public Health*. 2016;44(8):758–64. DOI: 10.1177/1403494816668082
14. Sentell T, Zhang W, Davis J, Baker KK, Braun KL. The Influence of Community and Individual Health Literacy on Self-Reported Health Status. *Journal of General Internal Medicine*. 2014;29(2):298–304. DOI: 10.1007/s11606-013-2638-3
15. González-Chica DA, Mnisi Z, Avery J, Duszynski K, Doust J, Tideman P et al. Effect of Health Literacy on Quality of Life amongst Patients with Ischaemic Heart Disease in Australian General Practice. *PLOS ONE*. 2016;11(3):e0151079. DOI: 10.1371/journal.pone.0151079
16. Pogossova N.V., Koltunov I.E., Sokolova O.Yu. Secondary prevention of arterial hypertension and coronary heart disease in real clinical practice of the Russian Federation. -M.: Vikas-print; 2009. – 151 p. [Russian: Порогова Н.В., Колтунов И.Е., Соколова О. Ю. Вторичная профилактика артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца в реальной клинической практике Российской Федерации. – М.: Викас-принт, 2009. – 151с]
17. Sheridan SL, Halpern DJ, Viera AJ, Berkman ND, Donahue KE, Crotty K. Interventions for Individuals with Low Health Literacy: A Systematic Review. *Journal of Health Communication*. 2011;16(sup3):30–54. DOI: 10.1080/10810730.2011.604391
18. The Tavistock Institute. Evaluation of the second phase of the skilled for health programme. -London: The Tavistock Institute;2009.
19. Pogossova N.V., Lysenko M.A., Samsonova I.V., Karpova A.V., Yufereva Yu.M., Isakova S.S. et al. Awareness of the Risk Factors for Cardiovascular Disease in Different Types of Hospitalized Medical Patients. *Kardiologiia*. 2017;17 (12):34–42. [Russian: Порогова Н.В., Лысенко М.А., Самсонова И.В., Карпова А.В., Юферева Ю.М., Исакова С.С. и др. Медицинская информированность о факторах риска развития сердечно-сосудистых заболеваний пациентов различного терапевтического профиля, находящихся на стационарном лечении. Кардиология. 2017;57(12):34–42]. DOI: 10.18087/cardio.2017.12.10064
20. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983;67(6):361–70. PMID: 6880820
21. Boytsov S.A., Pogossova N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilova N.E., Yeganyan R.A. et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23 (6):7–122. [Russian: Бойцов С.А., Порогова Н.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Егян Р.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7–122]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
22. Ghisi GL de M, Chaves GS da S, Britto RR, Oh P. Health literacy and coronary artery disease: A systematic review. *Patient Education and Counseling*. 2018;101(2):177–84. DOI: 10.1016/j.pec.2017.09.002
23. Husson O, Mols F, Fransen MP, van de Poll-Franse LV, Ezendam NPM. Low subjective health literacy is associated with adverse health behaviors and worse health-related quality of life among colorectal cancer survivors: results from the profiles registry: Health literacy and health outcomes. *Psycho-Oncology*. 2015;24(4):478–86. DOI: 10.1002/pon.3678
24. Friis K, Vind BD, Simmons RK, Maindal HT. The Relationship between Health Literacy and Health Behaviour in People with Diabetes: A Danish Population-Based Study. *Journal of Diabetes Research*. 2016;2016:7823130. DOI: 10.1155/2016/7823130
25. Adams RJ, Piantadosi C, Ettridge K, Miller C, Wilson C, Tucker G et al. Functional health literacy mediates the relationship between socio-economic status, perceptions and lifestyle behaviors related to cancer risk in an Australian population. *Patient Education and Counseling*. 2013;91(2):206–12. DOI: 10.1016/j.pec.2012.12.001
26. Wagner C v., Knight K, Steptoe A, Wardle J. Functional health literacy and health-promoting behaviour in a national sample of British adults. *Journal of Epidemiology & Community Health*. 2007;61(12):1086–90. DOI: 10.1136/jech.2006.053967
27. James DCS, Harville C, Efunbunmi O, Martin MY. Health literacy issues surrounding weight management among African American women: a mixed methods study. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2015;28(Suppl 2):41–9. DOI: 10.1111/jhn.12239
28. Wolf MS, Feinglass J, Thompson J, Baker DW. In search of 'low health literacy': Threshold vs. gradient effect of literacy on health status and mortality. *Social Science & Medicine*. 2010;70(9):1335–41. DOI: 10.1016/j.socscimed.2009.12.013

Статья поступила 14.02.19 (Received 14.02.19)

Никитин А. В., Васильева Л. В., Гостева Е. В., Стародубцева И. А., Латышева М. Н.

ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ВЫСОКОГО РИСКА С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕЛМИСАРТАНА

Ключевые слова: телмисартан, артериальная гипертензия высокого риска, ишемическая болезнь сердца

Ссылка для цитирования: Никитин А. В., Васильева Л. В., Гостева Е. В., Стародубцева И. А., Латышева М. Н.

Терапия больных артериальной гипертензией высокого риска с применением телмисартана. Кардиология. 2019;59(9S):42–50

РЕЗЮМЕ

Цель. В исследовании оценивается влияние терапии, основанной на применении телмисартана, у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) и стабильной стенокардией, на клинико-функциональные показатели сердечно-сосудистой системы. **Материал и методы.** Включены 52 пациента с АГ I и II стадии и стенокардией напряжения II функционального класса в возрасте $63,5 \pm 5,4$ года (79% мужчин). Длительность АГ и ишемической болезни сердца составила $17,5 \pm 3,8$ и $12,5 \pm 3,1$ лет соответственно. Все пациенты ежедневно принимали телмисартан в дозе 80 мг. Эффективность лечения оценивалась через 3, 6 и 12 месяцев. **Результаты.** Использование телмисартана в комплексном лечении пациентов с АГ высокого риска привело к снижению артериального давления до целевого уровня, повышению толерантности к физической нагрузке (ходьба на расстоянии от 315,5 м до 410,2 м за 6 минут). 12 месяцев терапии на основе телмисартана показали значительное уменьшение гипертрофии левого желудочка (индекс массы миокарда ЛЖ уменьшился в среднем на 10,4%), общей продолжительности депрессии сегмента ST с $9,6 \pm 2,9$ до $2,7 \pm 1,5$ мм и глубина депрессии от $1,5 \pm 0,3$ мм до $0,3 \pm 0,09$ мм с тенденцией к уменьшению количества эпизодов депрессии сегмента ST, а также отсутствию значительного изменения частоты сердечных сокращений. После 12 месяцев эндотелийзависимой вазодилатационной терапии состояние 31 (60%) пациента улучшилось, а 18 (35%) пациентов показали тенденцию к улучшению. Тесты с реактивной гиперемией, проведенные после 12 месяцев лечения, показали снижение линейной скорости кровотока в плечевой артерии в среднем на 17%. **Заключение.** Использование телмисартана в комплексной терапии улучшает качество жизни по опроснику EQ-VAS на 25 баллов через 12 месяцев терапии, способствует снижению артериального давления у 96% больных, уменьшению гипертрофии миокарда, эндотелиальной дисфункции и выраженности ишемических проявлений (уменьшение потребности в приеме нитроглицерина в среднем до 0,5 ингаляций, а также снижение депрессии сегмента ST 40% через 12 месяцев терапии).

Nikitin A. V., Vasilieva L. V., Gosteva E. V., Starodubtseva I. A., Latisheva M. N.

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Studencheskaya str. 10, Voronezh 394036, Russia

THERAPY OF PATIENTS WITH THE HIGH RISK OF ARTERIAL HYPERTENSION WITH THE USE OF TELMISARTAN

Keywords: telmisartan, high risk arterial hypertension, coronary artery disease

For citation: Nikitin A. V., Vasilieva L. V., Gosteva E. V., Starodubtseva I. A., Latisheva M. N.

Therapy of patients with the high risk of arterial hypertension with the use of telmisartan. Kardiologiia. 2019;59(9S):42–50

SUMMARY

Aim. The study assesses the effects of therapy based on the use of telmisartan in patients with arterial hypertension and stable angina on the clinical and functional indicators of the cardiovascular system. **Material and methods.** 52 patients with a combination of arterial hypertension (AH) I and II stages and coronary artery disease II with the mean age 63.5 ± 5.4 years (79% males and 21% of females) were enrolled in the trial. The duration of AH and CAD were 17.5 ± 3.8 and 12.5 ± 3.1 accordingly. All patients took a daily 80 mg dose of telmisartan. The efficacy of treatment was estimated in 3, 6 and 12 months. **Results.** The use of telmisartan in complex treatment of high-risk patients with AH has led to decreasing blood pressure to the target level, increasing exercise tolerance (walking the distance from 315.5 m to 410.2 m in 6 minutes). 12 months of therapy based on telmisartan showed significant decrease in left hypertrophy ventricle (LV myocardial mass index on average by 10.4%), a decrease in the total duration of depression ST segment from 9.6 ± 2.9 to 2.7 ± 1.5 mm and a decrease in the depth of depression from 1.5 ± 0.3 mm to 0.3 ± 0.09 mm, with a trend towards decrease in the number of episodes of ST-segment depression, as well as the absence of a significant change in heart rate. After 12 months of endothelium-dependent vasodilation therapy, the condition of 31 (60%) patients improved, and 18 (35%) patients showed the tendency to improvement. The tests with reactive hyperemia conducted after 12 months of treatment revealed decreased linear velocity of blood flow in the brachial artery on average by 17%. **Conclusion.** The use of telmisartan in complex therapy improves the quality of life according to the EQ-VAS questionnaire by 25 points after 12 months of therapy, contributes to lowering blood pressure in 96% of patients, reducing myocardial hypertrophy, endothelial dysfunction and severity of ischemic manifestations (reducing the need for nitroglycerin intake to an average of 0.5 inhalations, as well as a decrease in the ST segment depression of 40% after 12 months of therapy).

Information about the corresponding author: Gosteva E. V., e-mail: yanavr@yandex.ru

ПОСТОЯННЫЙ КОНТРОЛЬ ДАВЛЕНИЯ¹ –



СТАБИЛЬНОСТЬ² ЖИЗНИ ПАЦИЕНТА!³⁻⁵

- Самый продолжительный антигипертензивный эффект среди сартанов^{6,7}
- Единственный сартан*, показанный для снижения смертности и частоты ССЗ у пациентов с атеротромботическими заболеваниями⁶



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Телзап®

Регистрационный номер: ЛП-003545. Международное непатентованное наименование: телмисартан. Лекарственная форма: таблетки. Фармакотерапевтическая группа: ангиотензина II рецепторов антагонист. Код АТХ: C09CA07. Показания к применению: эссенциальная гипертензия; снижение смертности и частоты сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых пациентов: с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеротромботического генеза (ишемическая болезнь сердца, инсульт или поражение периферических артерий в анамнезе), с сахарным диабетом 2 типа с поражением органов-мишеней. Противопоказания: повышенная чувствительность к активному веществу или любым вспомогательным веществам препарата; беременность и период грудного вскармливания; обструктивные заболевания желчевыводящих путей; тяжелые нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью); совместное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или тяжелым нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); наследственная непереносимость фруктозы; одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией; возраст до 18 лет. С осторожностью: двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки; нарушение функции почек; легкие и умеренные нарушения функции печени; снижение ОЦК на фоне предшествующего приема диуретиков, ограничения потребления поваренной соли, диареи или рвоты; гипонатриемия; гиперкалиемия; состояние после трансплантации почки; тяжелая хроническая сердечная недостаточность; стеноз аортального и митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; первичный гиперальдостеронизм; применение у пациентов негроидной расы. Способ применения и дозы: внутрь один раз в сутки, запивая жидкостью, вне зависимости от приема пищи. Артериальная гипертензия: начальная доза препарата составляет 40 мг один раз в сутки. В случаях, когда терапевтический эффект не достигается, доза препарата может быть увеличена до максимальной – 80 мг один раз в сутки. Снижение смертности и частоты сердечно-сосудистых заболеваний: рекомендованная доза – 80 мг 1 раз в сутки. В начальный период лечения рекомендуется наблюдение за уровнем АД. может потребоваться коррекция гипотензивной терапии. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или находящихся на гемодиализе рекомендована более низкая начальная доза – 20 мг в сутки. У пациентов с легкой и умеренной степенью печеночной недостаточности препарат назначается с осторожностью, доза не должна превышать 40 мг один раз в сутки. Побочное действие: см. полную инструкцию по применению. Приведены некоторые побочные эффекты, встречающиеся нечасто: инфекции мочевыводящих путей, включая цистит, инфекции верхних дыхательных путей, включая фарингит и синусит, анемия, бессонница, депрессия, обморок, вертиго, брадикардия, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, одышка, боль в животе, диарея, диспепсия, метеоризм, рвота, кожный зуд, гипергидроз, сыпь, мышечные спазмы, миалгия, боль в груди, астения (слабость). Формы выпуска: таблетки 40 и 80 мг. Срок годности: 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. Условия отпуска: по рецепту. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

*телмисартан. 1. Nalbantgil I. et al. Int. J. Clin. Pract. Suppl. 2004; 58 (145): 50–54. 2. Под стабильностью жизни подразумевается снижение смертности и частоты сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеротромботического генеза (ишемическая болезнь сердца, инсульт или поражение периферических артерий в анамнезе). 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Телзап® ЛП-003545, 09.08.2017. 4. ONTARGET Investigators. N. Engl. J. Med. 2008; 358: 1547–59. 5. TRANSCEND Investigators. Lancet. 2008; 372: 1174–83. 6. Инструкции по применению лекарственных препаратов для медицинского применения: Телзап® ЛП-003545, 09.08.2017, Лозап® П N015897/01, 16.03.2018, Апровель® ЛП-001260, 23.11.2016, Кардосал® 20 ЛСР-000628/10, 06.02.2017, Эдарби® ЛП-002359, 11.07.2016, Атаканд® П N014373/01, 25.12.2015, Тевентен® П N012018/01, 20.04.2016, Диован® ЛП-002136, 12.04.2016. 7. В соответствии с инструкциями по медицинскому применению телмисартан обладает наиболее продолжительным антигипертензивным эффектом среди других молекул сартанов: лозартан, вальсартан, ирбесартан, кандесартан, эпросартан, олесартан, азилсартан. 8. В соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата Телзап® действие препарата сохраняется в течение 24 ч, и остается клинически значимым до 48 ч.

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция)
125009, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru
SARU.GTELMIZ.17.12.2212a

Артериальная гипертензия – ведущий ФР, обуславливающий вследствие развития осложнений до 50% всей смертности от ССЗ [1]. Как известно, основной целью терапии пациентов с АГ является максимальное уменьшение возникновения осложнений и смерти от них. Для этого требуется не только снижение АД до целевого уровня, но и коррекция обратимых ФР [2–4]. При АГ риск сердечно-сосудистых осложнений прямо пропорционален степени гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) [5, 6], а регресс ГЛЖ ассоциирован с улучшением исходов [7]. Для длительной терапии (а она при АГ практически пожизненная) необходимо использовать препараты длительного действия, обеспечивающие 24-часовой контроль АД при приеме один раз в сутки. Преимущество таких лекарственных препаратов заключается в высокой приверженности больного к лечению, меньшей вариабельности АД и, соответственно, более стабильном уровне АД. Регресс ГЛЖ под влиянием телмисартана оценивается в качестве предиктора улучшения исходов заболевания [8, 9]. Физиологические эффекты АП, как и других биологически активных ангиотензинов, реализуются на клеточном уровне через специфические ангиотензиновые рецепторы. Применение антагонистов ангиотензиновых рецепторов приводит к снижению АД, уменьшению ремоделирования миокарда, нормализации электролитного баланса, оказывает косвенное антиишемическое действие. Указанные свойства сартанов связывают с их позитивным воздействием на течение и прогноз АГ, СН, снижением риска фатальных аритмий [10, 11].

У телмисартана, единственного из сартанов, зарегистрировано показание «снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов 55 лет и старше с высоким риском ССЗ» [12]. Это стало возможным в 2009 г. после завершения исследования ONTARGET, в которое были включены 25 620 пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В исследовании было продемонстрировано, что однократный прием 80 мг телмисартана по эффективности снижения риска ССО (ИМ, инсульт или смерть от сердечно-сосудистых причин) у пациентов с исходно высоким риском сопоставим с однократным приемом 10 мг рамиприла [13, 14]. Эффективный контроль, снижение риска повышения АД в ранние утренние часы и развития тяжелых ССО (ИМ, инсульта) при применении телмисартана обусловлены его длительным периодом полувыведения (более 20 часов) [15, 16].

Офисное измерение АД не является оптимальным методом контроля динамики АД. Во многих исследованиях показано, что результаты суточного мониторирования АД (СМАД), достоверно лучше коррелировали

с риском развития таких осложнений как ИМ, тромбоэмболия легочной артерии и СН [17–20].

Таким образом, целью нашего исследования была оценка эффективности гипотензивного эффекта телмисартана с помощью суточного мониторирования у лиц старше 55 лет с высоким сердечно-сосудистым риском, а также его плеiotропных эффектов.

Материал и методы

Нами были обследованы 52 пациента. Критерии включения: возраст старше 55 лет с уровнем АД, соответствующим АГ 1–2-й степени на предшествующей терапии, с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией напряжения II ФК.

Диагноз АГ ставился в соответствии с «Рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертензии» Российского кардиологического общества, 2015. Средний возраст больных $62,2 \pm 4,9$ года. Доля мужчин среди обследуемых составила 77%. Длительность АГ составила в среднем $17,5 \pm 3,2$ лет, ИБС – $12,6 \pm 3,4$ лет. Исходно у 12 (23%) больных САД в среднем составило 154 ± 5 мм рт. ст. (1-я степень), у 40 (77%) пациентов – 172 ± 5 мм рт. ст. (2-я степень), ДАД было на уровне $90,4 \pm 4,6$ мм рт. ст.

Критерии исключения: АГ 3-й степени, наличие сопутствующей патологии в стадии декомпенсации, врожденные и приобретенные пороки сердца.

У всех больных изучен анамнез, проведено общеклиническое обследование. Исходная терапия ИБС включала статинотерапию (аторвастатином 20 мг/сут.), прием β -АБ (бисопролол в дозе 5–10 мг/сут.), ацетилсалициловой кислоты в дозе 75–100 мг/сут. и при необходимости – пролонгированных нитратов 40–60 мг/сут. Предшествующая терапия АГ включала прием иАПФ (эналаприл и периндоприл у 40 и 60% пациентов соответственно).

Всем включенным в исследование больным был назначен телмисартан 80 мг (Телзап, Санофи) однократно в сутки, динамика уровня АД оценивалась через 3, 6 и 12 месяцев.

Всем больным проведены ультразвуковое исследование сердца по стандартной методике, суточное мониторирование ЭКГ и АД по стандартным протоколам, биохимическое исследование крови (оценивался углеводный, жировой обмен). Для оценки суточного профиля АД необходимо проведение СМАД, которое имеет особое значение в связи с наличием корреляции результатов СМАД и поражения органов-мишеней [21], позволяет проанализировать суточный профиль АД и эффективность применения телмисартана 80 мг. Суточное мониторирование АД проводили на мониторе BPLab (ООО «Петр Телегин», Россия). Эффективность

терапии оценивали по достижению целевого АД (АДС <140 мм рт. ст., АДД <90 мм рт. ст.) при офисном измерении и динамике АД при регистрации СМАД. При хорошей переносимости назначенной терапии снижение АД продолжалось до более низких значений. Хороший эффект антигипертензивного ответа оценивался при достижении целевого уровня АД и нормализации суточного профиля АД по СМАД. Для оценки величины эффекта лекарственных препаратов на уровень АД нами использованы критерии, разработанные специалистами РКНПК: изменение менее 5 мм рт. ст. – незначительная динамика, 5–10 мм рт. ст. – значимая динамика, более 10 мм рт. ст. – выраженная динамика [22],

Исследование начинали в 9–10 ч утра с интервалом измерения АД в дневные часы каждые 15–30 мин и через 30–60 мин ночью. Больные вели дневники самонаблюдения. Для количественной оценки применяли общепринятые критерии уровня АД, ЧСС, вариабельности АД в течение суток [23]. «Нагрузку давлением» оценивали по индексу времени (ИВ) – процент значения АД более 140/90 мм рт. ст. днем и 120/80 мм рт. ст. ночью. Вариабельность АД в период бодрствования и сна определяли как стандартное отклонение от средней величины. Выраженность двухфазного ритма оценивали по суточному индексу (СИ) – степени снижения АД (в %) в период сна по сравнению с периодом бодрствования. Величину утреннего подъема АД рассчитывали как разницу между максимальным и минимальным АД в период с 4 до 10 ч, скорость утреннего подъема АД – как отношение величины утреннего подъема к времени роста АД.

Эффективность терапии ИБС оценивали по динамике клинических симптомов стенокардии (количество/выраженность приступов стенокардии), количество таблеток нитроглицерина, а также результаты суточного мониторирования ЭКГ, среди которых оценивали глубину и длительность депрессии сегмента ST и количество ишемических эпизодов в течение суток). Критериями ишемического смещения считали горизонтальное или нисходящее снижение сегмента ST на 0,1 мВ в точке, отстоящей на 80 мс от j, длящееся 1 минуту, elevацию сегмента ST на 0,1 мВ длительностью 80 мс от точки j, индекс ST/ЧСС, равный 1,4 мВ/уд./мин [24].

ЭхоКГ исследование проводилось в стандартных позициях с измерением и расчетом общепринятых показателей, в том числе относительной толщины стенок ЛЖ, индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), на основе которых определяли геометрическую модель ЛЖ и тип ремоделирования ЛЖ по классификации A. Ganaoui с соавт. (1992) [25]. Показателями для выявления диастолической дисфункции ЛЖ при сохраненной ФВ ЛЖ считали: среднее соотношение $E/e' > 14$; септальную скорость $e' < 7$ см/с или латеральную скорость $e' < 10$ см/с; скорость струи трикуспидальной регургитации $> 2,8$ м/с; индекс объема левого предсердия > 34 мл/м². Наличие диастолической дисфункции ЛЖ подтверждается при выходе более половины показателей за граничные значения. Исследование считается неопределенным, если имеется равенство количества нормальных и патологических показателей [26, 27].

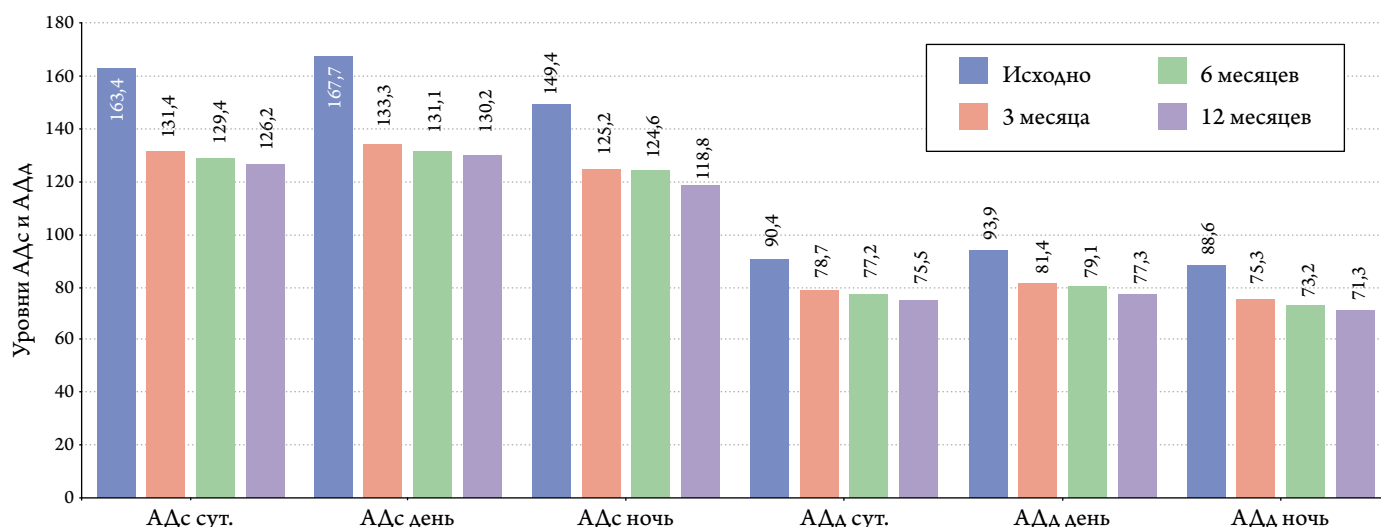
Для оценки толерантности к физической нагрузке и объективизации функционального статуса больных использовали 6-мин тест ходьбы, соответствующий субмаксимальной нагрузке. Тест позволяет оценить уровень повседневной активности больных. При проведении 6-мин теста ходьбы больному ставилась задача пройти как можно большую дистанцию за 6 мин (в собственном темпе), после чего регистрировалось пройденное расстояние. По количеству пройденных метров определяли ФК: дистанция более 550 метров соответствовала норме, 426–550 м – I ФК, 301–425 м – II ФК, 151–300 м – III ФК и менее 150 м – IV ФК [28].

Исследование эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) проводилось на ультразвуковом аппарате Vivid-3 линейным датчиком 7,5 МГц по методу Celermajer с соавт. [29] в модификации отечественных авторов [30]. Проводили измерение диаметра плечевой артерии в покое, затем на плечо накладывали манжету сфигмоманометра и нагнетали в нее воздух до давления, превышавшего исходное АДС пациента на 50 мм рт. ст. Компрессию плечевой артерии производили в течение 5 минут. Сразу после снятия манжеты, а затем через 30 и 60 сек после восстановления кровотока измеряли диаметр артерии. Функцию эндотелия оценивали по степени увеличения диаметра плечевой артерии по сравнению с исходным (в процентах). В норме ее просвет расширяется не менее чем на 10%. Меньшую степень расширения или сужение сосуда считали проявлением дисфункции эндотелия. Через 10 минут отдыха пробу повторяли с нитроглицерином для проверки реактивности гладкомышечного слоя сосуда. Прирост диаметра плечевой артерии менее 21% через 60 с после приема нитроглицерина считали эндотелиальной дисфункцией.

Исследование качества жизни (КЖ) выступает одним из наиболее часто используемых и известных способов оценки развития хронических заболеваний. Нами использовался общий опросник EQ-5D (EQ-VAS), предназначенный как для здоровых лиц, так и для больных независимо от вида заболевания и позволяющий оптимизировать диагностику, лечебную тактику и оценку динамики состояния пациента наряду с современными инструментальными и лабораторными методами исследования. При этом оцениваются пять областей КЖ, обусловленных здоровьем: подвижность, самообслуживание,

и др.

Рисунок 1. Динамика уровней АДс и АДд до и в процессе лечения



бытовая активность, боль/дискомфорт, тревога/депрессия. Каждая имеет три уровня для оценки (1 – нет затруднений, 2 – есть некоторые затруднения, 3 – выраженные затруднения). Вторая часть (ВАШ) представляет собой «термометр здоровья», на котором «0» – самое плохое, а «100» – самое хорошее состояние здоровья [31]. Эти формы заполняет сам больной в течение 5 минут.

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации. Этический комитет ВГМУ им. Н. Н. Бурденко одобрил протокол исследования. У всех пациентов получено информированное согласие.

Математическую обработку полученных результатов проводили с использованием программ Microsoft Excel 2010 и STATISTICA 10.0 в системе Windows. Полученные результаты нами представлены в виде среднего значения (M) и стандартной ошибки среднего (m). В качестве порогового уровня статистической значимости p были приняты значения 0,05. Проверку соответствия полученных выборок нормальному закону распределения и их анализ проводили с помощью графического метода построения гистограмм, критериев Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса, а также определения асимметрии, эксцесса и их стандартных ошибок. В качестве методов статистического анализа для выявления различий между средними значениями, полученными с помощью аппарата описательной статистики, были использованы одномерный и многомерный дисперсионный анализ [32].

Результаты и обсуждение

Все пациенты завершили запланированное исследование. Выраженный антигипертензивный эффект к 3 месяцу лечения получен у 46 (88,5%) больных, значимый у 5 (9,6%), у 1 (1,9%) больного незначительный. Через 6 и 12 месяцев выраженный эффект получен у 48 (92,3%)

и 50 (96,1%) пациентов, значимый – у 4 (7,7%) и 2 (3,9%) соответственно. Важно отметить хорошую переносимость телмисартана, лишь у 1 больного в первые сутки терапии отмечалось кратковременное головокружение, еще у одного пациента отмечалось увеличение ЧСС от исходного уровня 62 до 73 уд./мин, не потребовавшее изменения дозы препарата.

По результатам СМАД, добавление телмисартана к базисной терапии в дозе 80 мг в течение 3, 6 и 12 месяцев давало выраженный антигипертензивный эффект (рис.1).

При применении телмисартана в течение 3 месяцев среднее АДс за сутки статистически значимо снизилось на 19,6%, среднее АДд на 13%, через 6 месяцев АДс за сутки на 20,8%, АДд – на 14,6% ($p < 0,05$). При оценке дневного АД отмечено снижение АДс на 20,5 и 21,8% через 3 и 6 месяцев лечения, АДд на 13,3 и 15,2% соответственно ($p < 0,05$). Снижение ночного АДс составило 16,2%, АДд 15,3% через 3 месяца и через 6 месяцев АДс на 16,6%, АДд – 17,4% от исходного ($p < 0,05$). Эта тенденция сохранилась и через 12 мес терапии: снижение среднесуточного АДс 22,8% и АДд 16,5%; снижение АДс днем составило 22,4%, ночью 20,5%; снижение АДд днем составило 17,1%, ночью 19,1% от исходных значений ($p < 0,05$).

Индекс времени гипертензии за сутки, отражающий процент времени, в течение которого величины АД превышали нормальный уровень, через 3, 6 и 12 месяцев уменьшился: ИВАДс на 50,9, 55, 57,7% соответственно, ИВАДд – на 47,5, 48,7 и 50,5% соответственно. В ночные часы отмечается более выраженное снижение показателей нагрузки в сравнении с их дневной динамикой. В частности, ИВАДд ночью снизился через 3 мес. на 48,8%, через 6 мес на 51%, через 12 мес. на 51,1% против уменьшения за день на 49,3, 50,4, и 52,5% соответ-

Таблица 1. Динамика результатов исходного мониторингирования ЭКГ и через 3, 6, 12 месяцев терапии

Показатель	Исходные данные	Через 3 мес. лечения	Через 6 мес. лечения	Через 12 мес. лечения
Кол-во эпизодов депрессии сегмента ST за сутки	3,8±0,8	2,8±0,7	2,5±0,5	2,3±0,6
Общая продолжительность депрессии сегмента ST за сутки, мин	9,6±2,9	3,5±1,1*	2,9±1,4*	2,7±1,5*
Максимальная глубина депрессии сегмента ST, мм	1,5±0,3	0,4±0,2*	0,4±0,1*	0,3±0,09*
Средняя ЧСС, в мин	71,2±1,5	70,8±1,6	69,6±2,1	67,4±2,8

* – $p < 0,05$ – по сравнению с исходными данными.

Рисунок 2. Динамика дистанции ходьбы при лечении телмисартаном

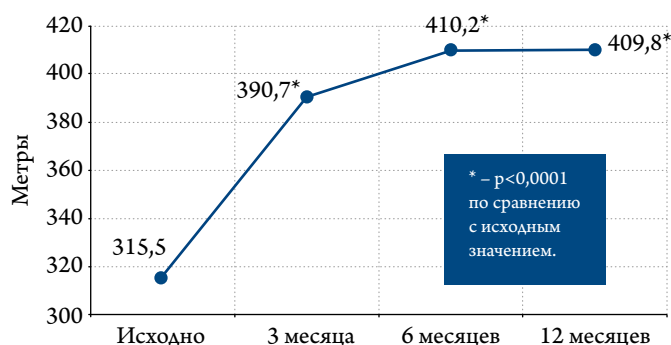


Таблица 2. Результаты ЭхоКГ у больных АГ и сопутствующей ИБС (М±m)

Показатель	До лечения	Через 6 мес. лечения	Через 12 мес. лечения
КДР, мм	54,1±0,9	52,5±0,5	49,1±2,1*
КСР, мм	36,4±0,8	35,2±0,4	31,8±2,2*
ТМЖП, мм	11,8±0,3	10,9±0,3*	10,11±0,1*
ТЗС, мм	11,1±0,3	10,9±0,2	10,1±0,1*
КДО, мл	121,4±5,1	119,1±3,2	109,7±6,1*
КСО, мл	45,7±2,3	45,3±2,2	39,7±2,1*
ФВ, %	55,6±2,5	58,3±1,4	62,2±1,9*
САД ЛА мм рт. ст.	26,3±2,1	24,7±3,1	22,1±4,0
АП, мм	42,4±0,7	39,6±0,5	38,1±0,7
ИММЛЖ, г/м²	124,2±6,8	117,5±7,6*	111,3±6,4*
Е/А	0,82±0,06	1,02±0,04*	1,03±0,02*

* – достоверность различий $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями.

ственно. При анализе показателя ИВАДс снижение днем составило 45,5%, 48,5%, 50,7% через 3, 6 и 12 мес. соответственно, ночью снижение ИВАДс через 3, 6 и 12 мес. составило соответственно 57,6%, 61,7% и 64,2%. Через 3 месяца на фоне лечения телмисартаном 80 мг/сутки происходило снижение индекса площади для АДс с 55,2 до 13,6 мм рт.ст. и для АДд с 50,4 до 12,1 мм рт.ст. ($p < 0,01$), с сохранением тенденции в течение последующего времени наблюдения. Отмечалось достоверное уменьше-

ние вариабельности АДс днем через 3, 6, 12 мес. на 3,8; 6 и 8,2 мм рт.ст. (21,8%, 34,3% и 46,9%), ночью на 2,8; 5,1 и 6,5 мм рт.ст. (18%, 32,7% и 41,7%) соответственно; вариабельности АДд днем на 4,1; 4,9 и 6,1 мм рт.ст. (24,7%, 29,5% и 36,7%), ночью на 3; 5,2 и 5,5 мм рт.ст. (19,6%, 34% и 36%).

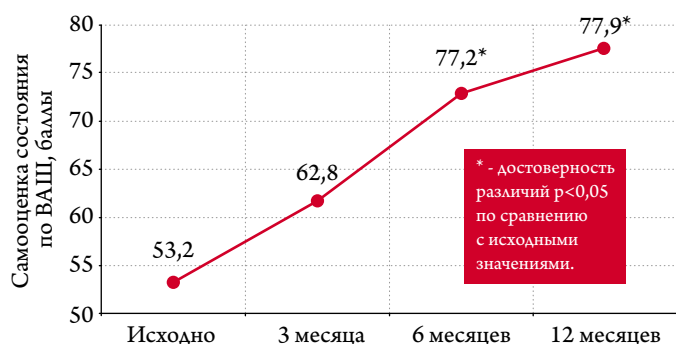
При оценке клинического состояния мы учитывали уменьшение количества приступов стенокардии в сутки. Их количество до лечения составляло 2,7, через 3 месяца уменьшилось до 0,6 ($p < 0,05$), количество таблеток (ингаляций) нитроглицерина снизилось в среднем с 2,0 до 0,5 ($p < 0,05$).

Оценка толерантности к нагрузкам по динамике теста 6-мин ходьбы на фоне проводимой терапии представлена на рисунке 2. Так, через 3 месяца прирост дистанции составил 23,8%, через 6 месяцев – 30% по сравнению с исходными данными, через 12 месяцев результат сохранился на практически таком же уровне, как и через 6 месяцев. За период исследования максимальный прирост дистанции по отношению к исходу составил 75,2 м ($p < 0,0001$). Результаты суточного мониторингирования ЭКГ представлены в таблице 1.

После года терапии при регистрации динамики ЭКГ в течение суток отмечается достоверное уменьшение глубины и продолжительности депрессии сегмента ST при уменьшении количества эпизодов депрессии сегмента ST на 40%. Сокращение длительности ишемического смещения сегмента ST и уменьшение глубины депрессии ST ассоциируется со снижением риска нежелательных исходов заболевания [33] и свидетельствует о целесообразности применения телмисартана у больных АГ, имеющих высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

Ультразвуковую доплерографию сосудов верхних конечностей (плечевой артерии) проводили исходно и через 12 месяцев лечения. Исходно дисфункция эндотелия выявлена у 45 (86,5%) больных. Через 12 месяцев терапии, включающей телмисартан, ЭЗВД улучшилась у 26 (57,8%) из 45 больных, у 19 (42,2%) больных отмечалась тенденция к улучшению. Статистически достоверное увеличение ЭЗВД с $7,1 \pm 0,39$ до $11,1 \pm 0,79\%$ отмечено через 12 месяцев терапии, включающей телмисартан. Кроме того, при проведении пробы с реактивной гипер-

Рисунок 3. Динамика качества жизни
в ходе исследования по данным опросника EQ-VAS



мией отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение линейной скорости кровотока в плечевой артерии с $83,2 \pm 16,4$ до $71,4 \pm 12,9$ см/с (на 16,5%), в то же время достоверного изменения эндотелийнезависимой вазодилатации не выявлено.

По данным ЭхоКГ исследования до лечения и через 6 и 12 месяцев (табл. 2), возросла сократительная способность ЛЖ (ФВ ЛЖ), отмечается уменьшение толщины стенок ЛЖ (межжелудочковой перегородки на 24,4% и задней стенки на 9,1%) и ИММЛЖ в среднем на 10,4%. Улучшение морфометрических показателей ЛЖ ассоциировалось с улучшением диастолической функции сердца – исходно диастолическую дисфункцию имели 47 (90,4%) из 52 больных, через 12 месяцев их количество снизилось до 19 (36,5%). Анализ индивидуальных данных относительной толщины стенки и ИММЛЖ позволил определить исходно/через 12 месяцев терапии наличие эксцентрического ремоделирования ЛЖ у 11 (21,2%)/8 (15,4%) больных, концентрического ремоделирования ЛЖ – у 12 (23,1%)/7 (13,5%), концентрической гипертрофии ЛЖ – у 25 (48,1%)/10 (19,2%) пациентов. Нормальная геометрия ЛЖ исходно отмечена лишь у 44 (7,7%), после лечения – у 27 (51,9%) больных.

Качество жизни оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ, в баллах) с использованием опросника EQ-5D (EQ-VAS) в соответствии с количеством набранных баллов. Как видно из рисунка 3, отмечается достоверное улучшение КЖ больных в процессе лечения. Так, по сравнению с исходным состоянием через 3 месяца лечения прирост составил в среднем 8,4 балла ($p < 0,05$), через 6 месяцев 19,8 балла ($p < 0,05$) и через 12 месяцев терапии 24,7 балла ($p < 0,05$).

Выводы

Таким образом, включение телмисартана с антигипертензивную схему лечения пациентов позволило в большинстве случаев достичь целевых значений АД у пациентов с АГ по результатам СМАД. Улучшение клинического

течения заболевания сопровождалось хорошей переносимостью предлагаемой терапии.

Оценка динамики АД с использованием СМАД в течение достаточно длительного периода наблюдения (12 месяцев) позволила зафиксировать стабильный гипотензивный эффект препарата телмисартан, что выражалось как в снижении абсолютных значений АД, так и в снижении показателей «нагрузки давлением» в среднем за сутки, отдельно в дневные и ночные часы. Это является важным фактором, влияющим на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений. Полученные данные о хорошем антигипертензивном эффекте сопоставимы с результатами исследования В.А. Капустник с соавт., где снижение АД под влиянием телмисартана через 3 месяца терапии составило в среднем 14,5% (АДс) и 11,4% (АДд) [34]. У пациентов с рефрактерной АГ и ожирением в исследовании Денека И.Э. с соавт. телмисартан в комплексной трехкомпонентной терапии способствовал достижению целевых значений АД [35].

Применение телмисартана у пациентов с АГ в течение 24 мес. в исследовании Жусуповой А.М. улучшило диастолическую функцию ЛЖ [36]. В настоящем исследовании по результатам ЭхоКГ также отмечена положительная динамика.

Через 12 месяцев терапии снижалась выраженность клинической симптоматики ИБС, что выражалось в уменьшении потребности в приеме нитроглицерина в среднем до 0,5 ингаляций, а также снижении депрессии сегмента ST на 40% через 12 месяцев терапии, улучшении показателей эндотелиальной функции сосудов. При применении телмисартана статистически значимо улучшалось КЖ больных по опроснику EQ-VAS. Полученные результаты подтверждают целесообразность использования телмисартана в терапии у больных АГ высокого риска.

Ограничения исследования

В настоящем исследовании имеются два важных ограничения, которые должны учитываться при интерпретации полученных нами результатов и, возможно, должны быть учтены в будущих исследованиях, посвященных этой важной проблеме. Во-первых, исследование было сосредоточено на пациентах старше 55 лет, и включало только 21% женщин. Кроме того, исследование было одноцентровым, не сравнительным и включило небольшое количество пациентов ($n=52$), что следует учитывать при распространении выводов, полученных в нашем исследовании на более широкую популяцию пациентов.

Авторы уведомляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ionov M.V., Zvartau N.E., Konradi A.O. First look at new 2018 joint ESH/ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertension. Arterial Hypertension. 2018;24(3):351–8. [Russian: Ионов М.В., Звартау Н.Э., Конради А.О. Совместные клинические рекомендации ESH/ESC 2018 по диагностике и ведению пациентов с артериальной гипертензией: первый взгляд. Артериальная гипертензия. 2018;24(3):351–8]. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-3-351-358
2. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. 2016;387(10022):957–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8
3. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet (London, England). 2012;380(9859):2224–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8
4. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). European Journal of Preventive Cardiology. 2016;23(11):NP1–96. DOI: 10.1177/2047487316653709
5. Angeli F, Reboldi G, Poltronieri C, Stefanetti E, Bartolini C, Verdecchia P. The prognostic legacy of left ventricular hypertrophy: cumulative evidence after the MAVI study. Journal of Hypertension. 2015;33(11):2322–30. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000692
6. Antikainen RL, Peters R, Beckett NS, Fagard RH, Wang J-G, Rajkumar C et al. Left ventricular hypertrophy is a predictor of cardiovascular events in elderly hypertensive patients: Hypertension in the Very Elderly Trial. Journal of Hypertension. 2016;34(11):2280–6. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001073
7. Devereux RB. Prognostic Significance of Left Ventricular Mass Change During Treatment of Hypertension. JAMA. 2004;292(19):2350–6. DOI: 10.1001/jama.292.19.2350
8. Burnier M, Brede Y, Lowy A. Impact of prolonged antihypertensive duration of action on predicted clinical outcomes in imperfectly adherent patients: comparison of aliskiren, irbesartan and ramipril: Effects of adherence and duration of drug action on outcomes. International Journal of Clinical Practice. 2011;65(2):127–33. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2010.02616.x
9. Lowy A, Munk VC, Ong SH, Burnier M, Vrijens B, Tousset EP et al. Effects on blood pressure and cardiovascular risk of variations in patients' adherence to prescribed antihypertensive drugs: role of duration of drug action: Impact of adherence and duration of action on clinical outcomes with antihypertensives. International Journal of Clinical Practice. 2011;65(1):41–53. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2010.02569.x
10. Okin PM, Gerds E, Kjeldsen SE, Julius S, Edelman JM, Dahlöf B et al. Gender Differences in Regression of Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy During Antihypertensive Therapy. Hypertension. 2008;52(1):100–6. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.110064
11. Schumacher H, Mancina G. The safety profile of telmisartan as monotherapy or combined with hydrochlorothiazide: A retrospective analysis of 50 studies. Blood Pressure. 2008;17(sup1):32–40. DOI: 10.1080/08038020802144383
12. Instructions for medical use of the drug Telzap ЛП-003545. [Russian: Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Телзап ЛП-003545. Доступно на: https://www.sanofi.ru/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Europe/Sanofi-RU/Home/healthcare-solutions/cardiovascular/Telzap_PIL_2018-08-03.pdf]

КАПОТЕН



СКОРАЯ ПОМОЩЬ ГИПЕРТОНИКУ



П N 013055/01

На правах рекламы

1

Показан большинству гипертоников при внезапном повышении артериального давления¹

2

Быстро снижает артериальное давление в течение 30 минут¹

3

Включен в Стандарты лечения как препарат первой помощи при высоком артериальном давлении²

Информация для медицинских и фармацевтических работников

АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область. Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон / факс (495) 702-95-03 www.akrikhin.ru

¹Гипертонические кризы / Под ред. С.Н. Терещенко, Н.В. Плаунова. – М.: Медпресс-информ, 2013. – С. 21-23.

²Приказ Минздрава России от 05.07.2016 N 470н "Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при гипертензии" (Зарегистрировано в Минюсте России 18.07.2016 N 42897)

13. Böhm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Mahfoud F, Mann JFE et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *The Lancet*. 2017;389(10085):2226–37. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30754-7
14. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H et al. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(15):1547–59. DOI: 10.1056/NEJMoa0801317
15. Nedogoda SV, Ledyayeva AA, Chumachok EV, Tsoma VV, Mazina G, Salasyuk AS et al. Randomized Trial of Perindopril, Enalapril, Losartan and Telmisartan in Overweight or Obese Patients with Hypertension. *Clinical Drug Investigation*. 2013;33(8):553–61. DOI: 10.1007/s40261-013-0094-9
16. Bakris G. Comparison of telmisartan vs. valsartan in the treatment of mild to moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*. 2002;4(4 Suppl 1):26–31. PMID: 12147926
17. Choi H-J. Blood Pressure Variability and Its Management in Hypertensive Patients. *Korean Journal of Family Medicine*. 2012;33(6):330–5. DOI: 10.4082/kjfm.2012.33.6.330
18. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-Term Risk of Mortality Associated with Selective and Combined Elevation in Office, Home, and Ambulatory Blood Pressure. *Hypertension*. 2006;47(5):846–53. DOI: 10.1161/01.HYP.0000215363.69793.bb
19. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML et al. Daytime and Nighttime Blood Pressure as Predictors of Death and Cause-Specific Cardiovascular Events in Hypertension. *Hypertension*. 2008;51(1):55–61. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.100727
20. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Hypertension*. 2012;30(7):1289–99. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283531eaf
21. Rogoza A.N., Oszhepkova E.V., Tsagareshvili E.V., Gorieva Sh.B. Modern non-invasive methods of blood pressure measurement for the diagnosis of hypertension and evaluation of the effectiveness of antihypertensive therapy. *Manual for doctors*. -M.: Medika; 2007. – 72 p. [Russian: Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., Цагарейшвили Е.В., Гориева Ш.Б. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертензии и оценки эффективности антигипертензивной терапии. Пособие для врачей. – М.: Медика, 2007. – 72с]. ISBN 978-5-98495-010-7
22. Leonova M.V. The modern view of endpoints for the evaluation of antihypertensive therapy. *Good Clinical Practice*. 2002;4:18–22. [Russian: Леонова М.В. Современный взгляд на конечные точки для оценки антигипертензивной терапии. Качественная клиническая практика. 2002;4:18-22]
23. Shubik Yu.V., Baturova M.A., Tregubov A.V. Recommendations for Holter electrocardiogram monitoring: past, present, future. *Journal of arrhythmology*. 2018;94:57–67. [Russian: Шубик Ю.В., Батунова М.А., Трегубов А.В. Рекомендации по холтеровскому мониторингованию электрокардиограммы: прошлое, настоящее, будущее. Вестник аритмологии. 2018;94:57-67]. DOI: 10.25760/VA-2018-94-57-67
24. Makarov L.M., Komolyatova V.N., Kupriyanova O.O., Pervova E.V., Ryabykina G.V., Sobolev A.V. et al. National russian guidelines on application of the methods of Holter monitoring in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19(2):6–71. [Russian: Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Куприянова О.О., Первова Е.В., Рыбыкина Г.В., Соболев А.В. и др. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторингования в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2014;19(2):6–71]
25. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;19(7):1550–8. DOI: 10.1016/0735-1097(92)90617-V
26. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*. 1978;58(6):1072–83. DOI: 10.1161/01.CIR.58.6.1072
27. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(4):277–314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011
28. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;166(1):111–7. DOI: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102
29. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet (London, England)*. 1992;340(8828):1111–5. PMID: 1359209
30. Zateyshchikov D.A., Minushkina L.O., Kudryashova O.Yu., Barinov V.G., Tsimbalova T.E., Nosenko E.M. et al. Functional State of Endothelium in Patients with Hypertension and Ischemic Heart Disease. *Kardiologia*. 2000;40(6):14–7. [Russian: Затеишиков Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. Баринов В.Г., Цимбалова Т.Е., Носенко Е.М. и др. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ИБС. Кардиология. 2000;40(6):14-7]
31. Novik A.A., Ionova T.I. Guidelines for the study of quality of life in medicine. -St. Petersburg: Neva; M.:OLMA-Press;2002. – 313 p. [Russian: Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. - Санкт-Петербург:Нева; М.:Олма-Пресс; 2002. – 313с]. ISBN 978-5-7654-2112-3
32. Orlov A.I. Applied statistics: a textbook. – M.: Exam;2006. – 671 p. [Russian: Орлов А.И. Прикладная статистика: учебник. – М.: Экзамен, 2006. – 671с]. ISBN 5-472-01122-1
33. Pollehn T. The electrocardiographic differential diagnosis of ST segment depression. *Emergency Medicine Journal*. 2002;19(2):129–35. DOI: 10.1136/emj.19.2.129
34. Kapustnik VA, Shelest BO, Kovalyova YuO, Shelest OM, Brek VV. The use of telmisartan in the treatment of arterial hypertension with obesity. *Clinical pharmacy*. 2018;22(1):4–9. DOI: 10.24959/cphj.18.1447
35. Deneka I.E., Rodionov A.V., Fomin V.V. The use of telmisartan in patients with refractory arterial hypertension and obesity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):73–81. [Russian: Денека И.Э., Родионов А.В., Фомин В.В. Применение телмисартана у пациентов с резистентной артериальной гипертензией и ожирением. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):73-81]. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-73-81
36. Zhusupova A.M. Hemodynamic parameters in patients with arterial hypertension in the treatment of telmisartan. *Medicine and Ecology*. 2011;1:135–8. [Russian: Жусупова А.М. Гемодинамические показатели у больных артериальной гипертензией при лечении телмисартаном. Медицина и экология. 2011;1:135-8]

Статья поступила 06.06.19 (Received 06.06.19)

Иоселиани Д. Г., Асадов Д. А., Курочкина И. М.

НПЦ интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»
Минздрава РФ (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ УСПЕШНОГО РЕЗУЛЬТАТА БАЛЛОННОЙ АНГИОПЛАСТИКИ ПРАВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ СЕРДЦА СПУСТЯ ЧЕТЫРНАДЦАТЬ ЛЕТ ПОСЛЕ ПРОЦЕДУРЫ У ПАЦИЕНТКИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Ключевые слова: баллонная ангиопластика, оптическая когерентная томография, коронарография

Ссылка для цитирования: Иоселиани Д. Г., Асадов Д. А., Курочкина И. М.

Клиническое наблюдение успешного результата баллонной ангиопластики правой коронарной
артерии сердца спустя четырнадцать лет после процедуры у пациентки с хронической
формой ишемической болезни сердца. Кардиология. 2019;59(9S):51–62

РЕЗЮМЕ

Как известно, метод изолированной ангиопластики давно перестал быть ведущим интервенционным методом лечения ишемической болезни сердца. В данном клиническом наблюдении описывается пример хорошего 14-летнего результата баллонной ангиопластики у пациента со стабильной формой стенокардии. На конкретном примере демонстрируется прекрасный супер-отдаленный результат такой процедуры на правой коронарной артерии с применением дополнительного метода внутрисосудистой визуализации – оптико-когерентной томографии. С помощью метода детально описывается состояние сосудистой стенки в зоне вмешательства, а также репаративных процессов в слоях артерии. Особое внимание отдельно акцентируется на прогрессировании атеросклероза в других, ранее скомпрометированных коронарных артериях. Представленное клиническое наблюдение позволяет по-новому взглянуть на уже исторический метод малоинвазивного восстановления проходимости сосудов сердца.

Iosseliani D. G., Asadov D. A., Kurochkina I. M.

Center for cardioangiology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University), Trubetskaya st., 8, bld. 2, Moscow 119991

CLINICAL OBSERVATION OF THE SUCCESSFUL OUTCOME OF BALLOON ANGIOPLASTY OF THE RIGHT CORONARY ARTERY OF THE HEART FOURTEEN YEARS AFTER THE PROCEDURE IN A PATIENT WITH CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE

Keywords: balloon angioplasty; OCT; coronary angiography

For citation: Iosseliani D. G., Asadov D. A., Kurochkina I. M. Clinical observation of the successful outcome
of balloon angioplasty of the right coronary artery of the heart fourteen years after the procedure
in a patient with chronic ischemic heart disease. Kardiologia. 2019;59(9S):51–62

SUMMARY

The method of isolated angioplasty has long ceased to be the leading interventional method of treating ischemic heart disease. This clinical case study describes an example of a good fourteen-year result of balloon angioplasty in a patient with stable angina pectoris. A specific example demonstrates the excellent super-long-distance result of such a procedure on the right coronary artery using an additional method of intravascular visualization – optical coherent tomography. Using the method, the state of the vascular wall in the intervention zone is described in detail, as well as reparative processes in the layers of the artery. Special attention is focused on the progression of atherosclerosis in other previously compromised coronary arteries. The presented clinical observation allows for a new look at the already historical method of minimally invasive restoration of vascular patency of the heart.

Information about the corresponding author: Asadov D. A., e-mail: asadov_djamil@mail.ru

По данным Всемирной организации здравоохранения, ССЗ занимают первое место в структуре смертности населения (31%). В 2018 году от сердечно-сосудистой патологии в мире умерли 17,6 миллионов человек [1].

Тем не менее, следует отметить, что последние два десятилетия наметилась четкая тенденция к снижению инвалидизации и смертности от этих заболеваний. В 2017 г. показатель смертности от ССЗ впервые с начала десятилетия опустился ниже 600 на 100 тыс. населения, а в 2018 г. зафиксировано 584 случая на 100 тыс. населения [2]. В первую очередь это связывают с широким внедрением в клиническую практику лечения ИБС рентгенэндоваскулярных и хирургических методов реваскуляризации миокарда, которые успешно применяются у больных с коронарной болезнью.

Сегодня вряд ли возможно отрицать тот факт, что ангиопластика коронарных артерий заняла одну из лидирующих позиций в лечении ИБС [3–5]. Вначале это был метод баллонной ангиопластики, а несколько позже в клиническую практику было внедрено стентирование сосудов сердца. На сегодняшний день стентирование коронарных артерий практически вытеснило баллонную ангиопластику, как самостоятельного метода лечения стенозирующе-окклюзирующего атеросклероза сосудов сердца, из клинической практики. Произошло это, главным образом, ввиду того, что после стентирования значительно реже наблюдается рестеноз сосуда (повторное сужение просвета сосуда, подвергнутого ангиопластике), чем после баллонной ангиопластики коронарных артерий [6]. В особенности это преимущество отмечается наглядно при использовании стентов, элюирующих лекарственные препараты, когда в разы уменьшилась частота внутрискелетальных стенозов в коронарных артериях [7]. Благодаря этим преимуществам, стентирование коронарных артерий стало доминирующим при ангиопластике сосудов сердца. Справедливости ради следует отметить, что стентирование хоть и снизило частоту рестенозов, но полностью не решило эту проблему. Тем не менее, сегодня в подавляющем большинстве случаев при ангиопластике коронарных артерий используют стентирование, а баллонная ангиопластика используется лишь как промежуточный, предварительный этап перед стентированием [7, 8]. Нам представляется полное отрицание метода баллонной ангиопластики коронарных артерий, как самостоятельного метода восстановления полноценной проходимости сосудов, преждевременным и не совсем справедливым.

Согласно действующим рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) и европейской

ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS) от 2018 г. простая баллонная ангиопластика может рассматриваться для лечения некоторых пациентов, у которых имплантация стентов технически невозможна, например в сосудах малого диаметра, при условии назначения краткосрочной двойной дезагрегантной терапии, идентичной стратегии стентирования [9].

При правильном отборе кандидатов на эту процедуру, с учетом конкретных характеристик бляшки и сосуда в месте стенозирования, а также при адекватном выполнении самой процедуры баллонной ангиопластики результаты могут быть хорошими, сохраняющимися довольно долго. В особенности об этом надо помнить при решении вопроса об ангиопластике коронарных артерий у пациентов с возможной аллергией на материалы [10, 11], из которых изготовлены стенты, а также в тех случаях, когда у пациента в перспективе имеется высокая вероятность хирургического вмешательства на сосудах, ранее подвергшихся ангиопластике. Следует также помнить, что после баллонной ангиопластики полностью сохраняется физиологическая вазомоторика коронарных артерий, тогда как после стентирования она исчезает.

Интересным представляются результаты 12-месячного исследования Basket-small 2, результаты которого были представлены на съезде европейского общества кардиологов в 2018 г. В исследование включено 758 пациентов со стенозами в коронарных артериях малого диаметра (3 мм и меньше), которые были рандомизированы на две группы: в первой группе имплантировались лекарственные стенты второго поколения, во второй группе применялась только изолированная ангиопластика баллонами, элюирующими лекарственный препарат паклитаксель. Спустя год после процедуры оценивалась частота больших кардиальных событий (MACE) (ИМ, прогрессирование СН, любая не кардиальная смерть). Примечательно, что частота неблагоприятных событий была статистически сопоставима между группами (7,6% в группе с ангиопластикой и 7,5% в группе с имплантированными лекарственными стентами, $p=0,918$) [12].

Таким образом, мы считаем, что вопрос о месте и роли баллонной ангиопластики коронарных артерий как самостоятельного метода восстановления адекватного кровотока в коронарных артериях, остается дискуссионным и лишь дальнейшее накопление опыта сможет внести ясность в решение этого вопроса.

Описание клинического случая

В соответствии с этим представляет интерес клиническое наблюдение успешного результата баллонной

ангиопластики правой коронарной артерии (ПКА) сердца спустя 14 лет после процедуры у пациентки с хронической формой ИБС.

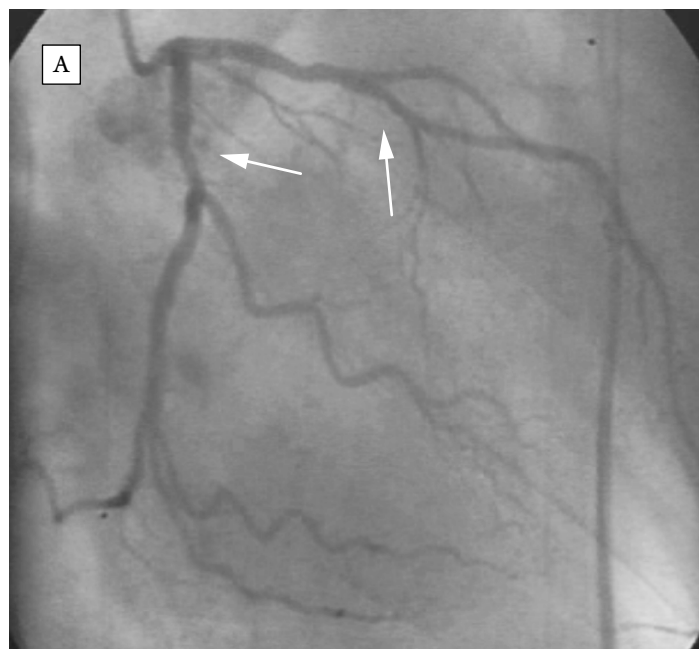
Пациентка П., 65 лет, поступила в ГБУЗ «Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии» (НПЦ ИК) Департамента здравоохранения города Москвы 22.11.2004 г. с жалобами на ощущение жжения и давящих болей за грудиной, иррадиирующих в спину, при незначительных физических нагрузках. Боли такого характера появились с марта 2004 г. Жаловалась также на периодически возникающие «перебои» в работе сердца. Со слов больной, в детстве перенесла ревматический кардит. На учете у ревматолога не состояла. Также известно, что с 16-летнего возраста пациентку беспокоили нарушения ритма сердца, но по этому поводу не обследовалась и специального лечения не получала. В 1980 г. у нее диагностирована пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. В связи с этим получала терапию антиаритмическими препаратами, последнее время находилась на терапии амиодароном. В течение нескольких лет отмечала повышение АД до 180/100 мм рт. ст., адаптирована к АД 120/80 мм рт. ст. В анамнезе также эхинококкоз легких и печени, в связи с чем в 1999 г. больной выполнена эхинококкэктомия с резекцией базальных сегментов правого легкого и находящейся в нем кистой. В связи с имеющимися заболеваниями пациентка

постоянно принимала метопролола тартрат, изосорбида динитрат, каптоприл, амиодарон. Несмотря на проводимую антиангинальную терапию (кардикет 40 мг 2 раза в сутки, верапамил 40 мг 3 раза в сутки, фелодип 5 мг 2 раза в сутки), приступы давящих загрудинных болей возникали до 3–4 раз в день. Для обследования и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения обратилась в НПЦ ИК.

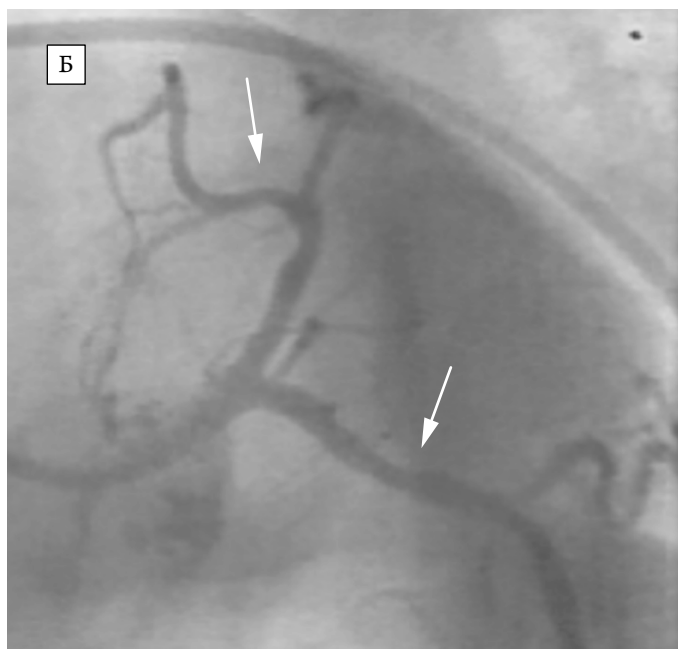
В Центре пациентка была обследована. По данным биохимического анализа крови, была отмечена гиперхолестеринемия и ТГ: общий ХС 6,2 ммоль/л и ТГ 2,1 ммоль/л, а также нормальный уровень мочевины – 6,8 ммоль/л, креатинина – 94 мкмоль/л и калия – 4,41 ммоль/л. По данным суточного мониторинга: синусовый ритм с колебанием ЧСС от 48 уд/мин до 84 уд/мин (в среднем – 60 уд/мин). За сутки наблюдалось 10 пробежек наджелудочковой тахикардии с максимальной частотой до 146 уд/мин и продолжительностью эпизода до 10 сек. Отмечено 618 эпизодов одиночных и 23 парных наджелудочковых экстрасистол, а также 45 одиночных и 1 парный эпизод желудочковых экстрасистол. Пауз продолжительностью более 2 сек не выявлено. Сегмент ST на ЭКГ – без существенных колебаний.

По данным ультразвукового исследования сердца, отмечена удовлетворительная глобальная функция миокарда ЛЖ, без нарушения локальной сократимости. Фракция выброса ЛЖ составила 66%.

Рисунок 1. Селективная коронароангиограмма левой коронарной артерии в двух проекциях пациентки П.



А – правая передне-косая проекция 20°
с каудальным склонением 20°.



Б – левая передне-косая проекция 20°
с каудальным склонением 30°.

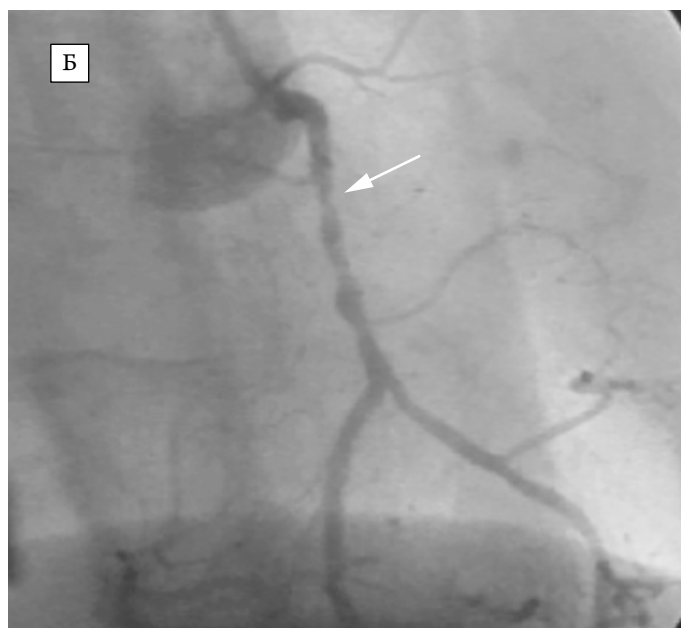
Отмечаются незначительные неровности контуров без существенных стенозирующих изменений сосудов.

Стрелками указаны места в коронарных артериях, где спустя 14 лет при селективной коронароангиографии обнаружены стенозирующие изменения коронарных артерий (ПМЖВ и ОВ).

Рисунок 2. Селективная коронароангиограмма правой коронарной артерии в двух проекциях пациентки П.



А – левая косая проекция 50°.



Б – правая косая проекция 45°.

Стрелками указано тандемное поражение правой коронарной артерии в проксимальной трети до 80% и 85%.

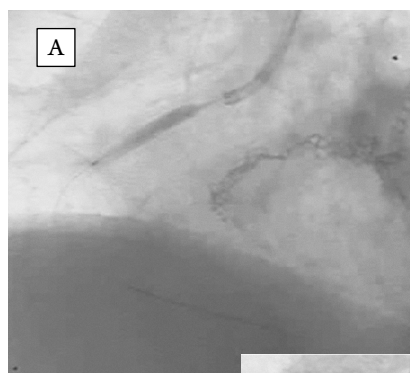
По результатам клинико-инструментальных и лабораторных исследований убедительных данных о постоянной или транзиторной гипоксии миокарда получено не было. Однако, учитывая наличие у пациентки приступов давящих загрудинных болей, схожих со стенокардией, было решено выполнить ей селективную коронароангиографию. Исследование выполнено в плановом порядке доступом через правую бедренную артерию. По результатам коронароангиографии: правый тип коронарного кровотока, ствол левой коронарной артерии обычно развит, не изменен, передняя межжелудочковая ветвь с неровностью контуров в проксимальном сегменте, без локальных стенозирующих изменений, огибающая ветвь диффузно изменена, в проксимальном отделе со слабо выраженной неровностью контуров, также без гемодинамически значимого стенозирования (рис. 1). В ПКА в проксимальном отделе выявлено тандемное сужение до 80 и 85% соответственно (рис. 2).

По результатам клинико-лабораторного и инструментального обследования, больной поставлен диагноз: ИБС. Атеросклероз коронарных артерий с диффузным поражением магистральных артерий. Стеноз более 75% ПКА на двух уровнях в проксимальной трети. Атеросклеротический и постмиокардитический кардиосклероз. Стенокардия напряжения. Недостаточность кровообращения 0.

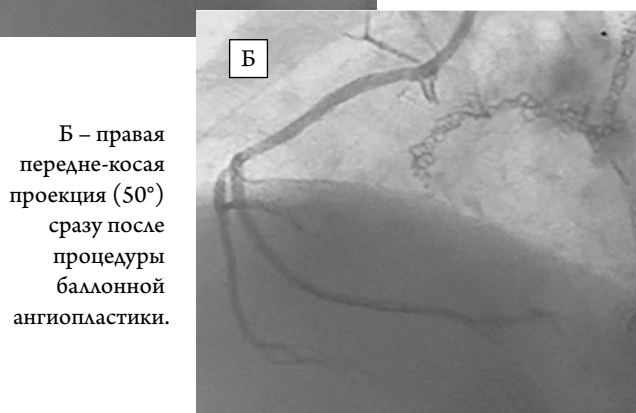
Учитывая жалобы пациентки на давящие боли, ощущение жжения за грудиной и данные селективной

коронарографии, принято решение о проведении эндоваскулярной процедуры баллонной ангиопластики стенозированного сегмента ПКА. По данным ангиометрии, референтный диаметр проксимальнее стеноза составил 3,2 мм, дистальнее стеноза 3,1 мм,

Рисунок 3. Процедура баллонной ангиопластики правой коронарной артерии у пациентки П.



А – правая передне-косая проекция (50°) во время раздувания баллона.



Б – правая передне-косая проекция (50°) сразу после процедуры баллонной ангиопластики.

Ангиографически хороший результат процедуры, т.н. «Stent-like effect».

АТТЕНТО®

амлодипин + олмесартана медоксомил

Фиксированная комбинация:



Эффективное снижение АД^{1,2}



Кардио- и ангиопротективный эффект^{3*}



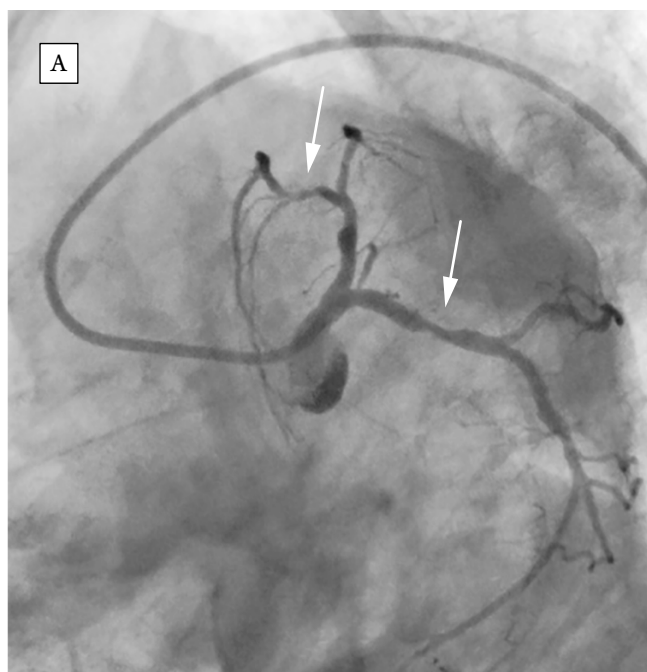
Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Аттендо®. Показания к применению: эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии олмесартана медоксомилом или амлодипином). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к олмесартану медоксомилу, амлодипину и другим производным дигидропиридина или к другим компонентам препарата; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); обструкция желчевыводящих путей и холестаза; тяжелая артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт. ст.); шок (включая кардиогенный); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин, опыт клинического применения отсутствует); состояние после трансплантации почки (опыт клинического применения отсутствует); состояния, сопровождающиеся выраженным нарушением оттока крови из левого желудочка (например, стеноз устья аорты тяжелой степени); беременность; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); одновременное применение с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела). **С осторожностью:** стеноз аортального и митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; одновременное применение с препаратами лития; гиперкалиемия, гипонатриемия; гиповолемия (в том числе вследствие диареи, рвоты или одновременного применения диуретиков), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением потребления поваренной соли; почечная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (КК 20–60 мл/мин); первичный альдостеронизм; вазоренальная гипертензия (двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки); прочие состояния, сопровождающиеся активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (III–IV функциональный класс по классификации NYHA); хронические формы ишемической болезни сердца; острые формы ишемической болезни сердца (острый инфаркт миокарда, в т.ч. в течение одного месяца после него; нестабильная стенокардия); синдром слабости синусового узла; артериальная гипотензия; цереброваскулярные заболевания; печеночная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); возраст старше 65 лет; применение у пациентов негроидной расы. **Способ применения и дозы:** ежедневно по 1 таблетке препарата Аттендо®, при отсутствии адекватного снижения АД на фоне монотерапии олмесартана медоксомилом или амлодипином. **Побочное действие:** ниже приведены наиболее часто встречающиеся побочные эффекты. Комбинация амлодипина и олмесартана медоксомила. **Со стороны нервной системы:** головокружение, головная боль; **Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** фарингит, ринит, бронхит, кашель; **Со стороны органов пищеварения:** диарея, диспепсия, гастроэнтерит, боль в животе, тошнота; **Со стороны печени и желчевыводящих путей:** повышение активности «печеночных» ферментов; **Со стороны опорно-двигательного аппарата:** боль в спине, боль в костях, артрит; **Со стороны почек и мочевыводящих путей:** гематурия, инфекции мочевых путей; **Общие нарушения:** боль в грудной клетке, периферические отеки, гриппоподобные симптомы, повышенная утомляемость, боль неуточненной локализации; **Со стороны лабораторных показателей:** повышение концентрации мочевины в плазме крови, повышение активности креатинфосфокиназы. Амлодипин (монотерапия) **Со стороны нервной системы:** головокружение, головная боль, сонливость; **Со стороны сердечно-сосудистой системы:** «приливы» крови к лицу, ощущение сердцебиения; **Со стороны органов пищеварения:** боль в животе, тошнота; **Со стороны опорно-двигательного аппарата:** отек в области лодыжек; **Общие нарушения:** повышенная утомляемость, отеки. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Аттендо® ЛП-003818 от 01.09.2016

* Олмесартан продемонстрировал способность предотвращать или замедлять темпы прогрессирования поражения органов-мишеней.

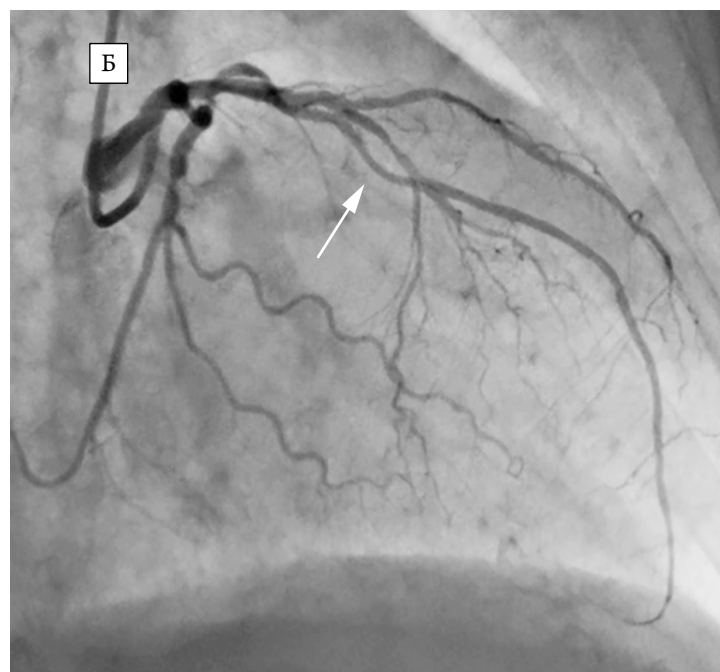
Адрес компании: ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 121317, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10 БЦ «Башня на набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>
АД - артериальное давление

1. Redon J, Fabia MJ. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2009 Sep;10(3):147-56.
2. Chrysant SG et al. Clin Ther. 2008 Apr;30 (4):587-604
3. De la Sierra A, Volpe M. J Hypertens. 2013 Mar;31 Suppl 1:S13-7

Рисунок 4. Селективная коронароангиограмма левой коронарной артерии в двух проекциях пациентки П.



А – левая передне-косая проекция 20°
с каудальным наклоном 20°



Б – правая передне-косая проекция 20°
с каудальным наклоном 30°.

Стрелками указаны места прогрессирования стенозирующего процесса по сравнению с данными четырнадцатилетней давности в ПМЖВ и ОВ.

общая протяженность суженного участка артерии составила 19 мм. На основании данных расчетов и с целью профилактики угрожающей диссекции процедура баллонной ангиопластики выполнялась с помощью баллонного катетера U-pass размером 3х23 мм. Выполнена серия дилатаций с максимальным давлением в баллоне 12 атм и максимальным временем экспозиции 120 сек. По результатам контрольной коронарографии, эффект баллонной ангиопластики оценен как оптимальный, остаточный стеноз отсутствовал, контуры дилатированного участка артерии выглядели ровными, без признаков диссекции (рис. 3).

Процедура ангиопластики, как и ближайший период после нее, протекали без осложнений. Выписана в удовлетворительном состоянии на 3-й день под наблюдением врачей по месту жительства. Рекомендованная медикаментозная терапия на момент выписки: кардикет 40 мг 2 р./д., верапамил 40 мг 3 р./д., кордарон 200 мг утром, тромбо Асс 50 мг в обед, плавикс 75 мг 1 р./д., фелодип 5 мг 2 р./д., розувастатин 10 мг/сут.

Спустя 14 лет (08.10.2018 г.) пациентка поступает в НПЦ ИК с возобновлением клиники стенокардии в течение последних нескольких месяцев. За весь период, прошедший после стентирования ПКА, приступы стенокардии не беспокоили. При поступлении жалобы на приступообразные сжимающие боли за грудиной при незначительных физических нагруз-

ках с иррадиацией в левую руку и плечо. Накануне поступления в стационар (07.10.2018 г.) пациентка вызывала бригаду скорой медицинской помощи с жалобами на сердцебиение. Бригадой диагностирован очередной пароксизм фибрилляции предсердий, который купирован внутривенным введением амиодарона. Госпитализацию пациентке не предлагали.

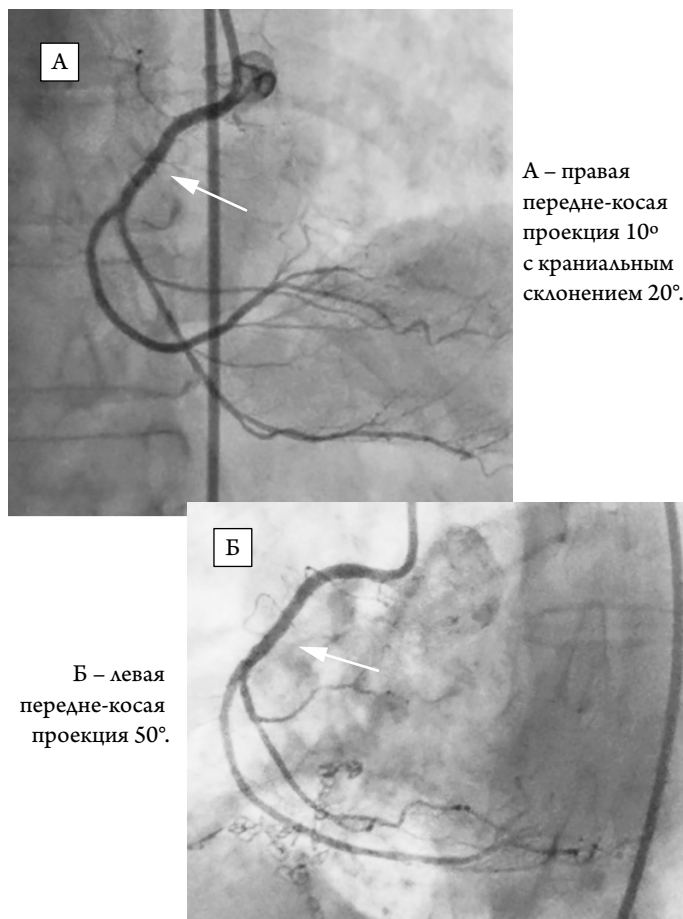
По данным биохимического анализа крови, несмотря на постоянный прием статинов уровень общего ХС составил 7,2 ммоль/л и ТГ – 2,4 ммоль/л.

По результатам суточного мониторинга ЭКГ: за сутки было выявлено 10 пробежек наджелудочковой тахикардии с ЧСС до 146 уд./мин с продолжительностью эпизода 10 сек. Наблюдали также 618 наджелудочковых изолированных и 23 парных экстрасистол. Зарегистрировано 45 одиночных и 1 эпизод парных желудочковых экстрасистол. Пауз продолжительностью более 2 сек не выявлено. Динамики сегмента ST не зарегистрировано.

По данным ЭхоКГ ФВ ЛЖ составила 62%, нарушений локальной сократимости ЛЖ не выявлено, размеры полостей сердца и толщина миокарда были в пределах нормы. Диастолическая функция ЛЖ не нарушена. Выявлено уплотнение стенки аорты, митральная регургитация 1-й степени и трикуспидальная регургитация 1-й степени.

Учитывая в анамнезе у пациентки эндоваскулярное вмешательство на коронарной артерии, а также

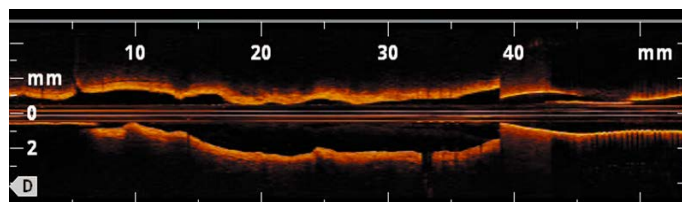
Рисунок 5. Селективная коронароангиограмма правой коронарной артерии пациентки П. спустя 14 лет после баллонной ангиопластики в ее проксимальном отделе



На обоих снимках можно видеть ангиографически хороший результат баллонной ангиопластики в проксимальном сегменте. Нет никаких ангиографических признаков рестеноза или существенного прогрессирования стенозирующего процесса.

жалобы на интенсивные давящие боли за грудиной при умеренных физических нагрузках, пациентке 16.10.2018 г. выполнена селективная коронарография доступом через правую бедренную артерию. По данным коронарографии: тип коронарного кровообращения правый. Ствол левой коронарной артерии обычно развит, диффузно изменен без гемодинамически значимого стенозирования. По сравнению с коронарографией от 2004 г. отмечено прогрессирование атеросклеротического процесса в передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) и огибающей ветви (ОВ) левой коронарной артерии: ПМЖВ диффузно изменена с признаками пристеночного кальциноза, в средней трети стенозирована на 75%, дистальные отделы с неровностью контуров без гемодинамически значимого стенозирования (рис. 4). ОВ диффузно изменена со стенозирующими изменениями в проксимальной трети до 80% и в средней трети – до 60% (рис. 5). ПКА с диффузными умеренными изменениями на всем протяжении. Состояние арте-

Рисунок 6. Данные оптической когерентной томографии продольного сканирования правой коронарной артерии пациентки П. спустя 14 лет после баллонной ангиопластики

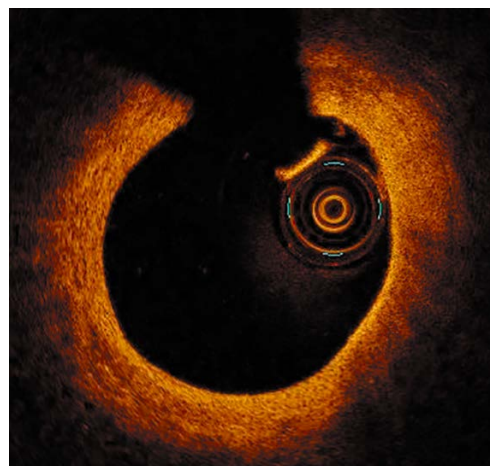


Просвет сосуда без существенных стенозирующих изменений, нет признаков перенесенной диссекции стенки сосуда.

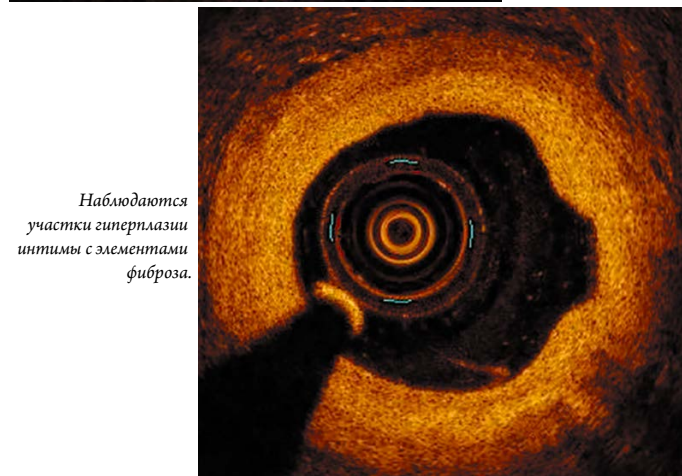
рии в месте ранее выполненной баллонной ангиопластики без существенной динамики и рестенозирования по сравнению с данными четырнадцатилетней давности.

Для более детального изучения результатов баллонной ангиопластики ПКА, выполненной 14 лет тому назад, больной проведена оптическая когерентная томография (ОКТ) ПКА. Сканирование выполняли с помощью оптической когерентной системы Piumen, St.Jude, США с помощью оптического датчика

Рисунок 7. Данные оптической когерентной томографии поперечного сканирования правой коронарной артерии пациентки П. спустя 14 лет после баллонной ангиопластики

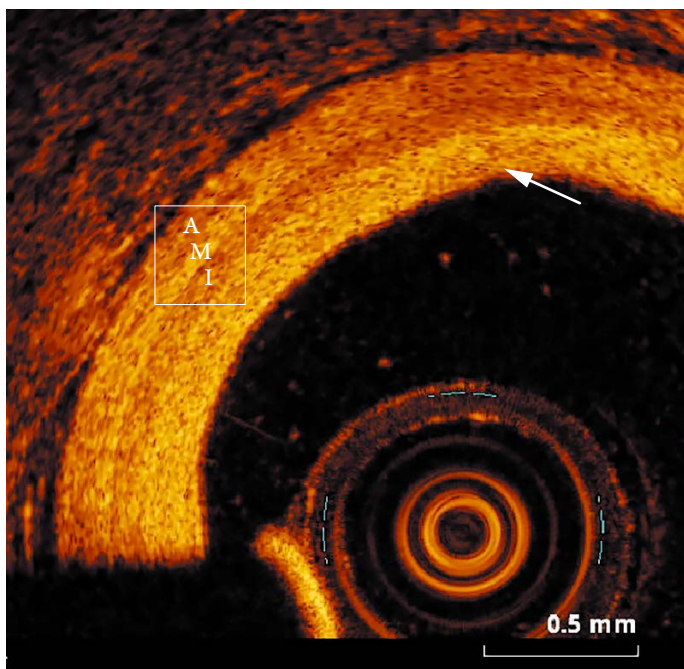


Отмечается хорошая геометрия сосуда с адекватным просветом.



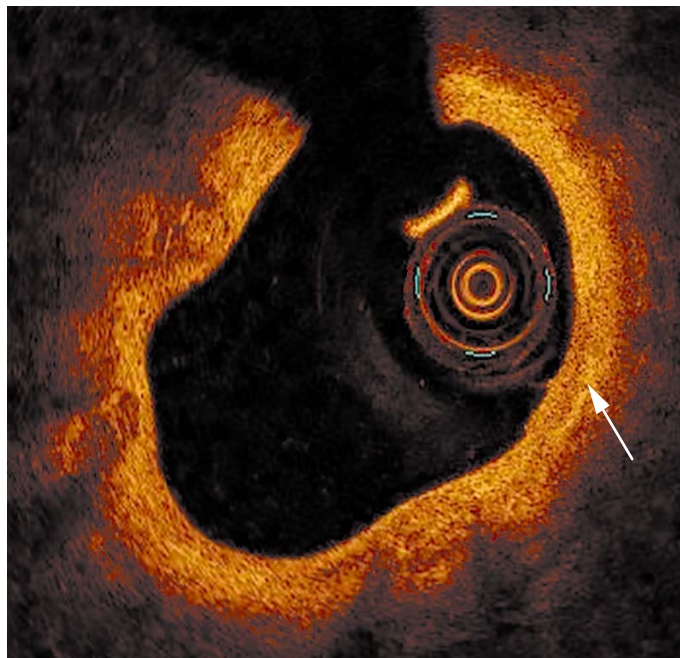
Наблюдаются участки гиперплазии интимы с элементами фиброза.

Рисунок 8. Данные оптико-когерентной томографии поперечного сканирования правой коронарной артерии пациентки П. спустя 14 лет после баллонной ангиопластики



Можно наблюдать участок с хорошей визуальной дифференцировкой интимы (I), меди (M) и адвентиции (A). Стрелкой отмечен единственный яркий депозит холестерина.

Рисунок 9. Данные оптико-когерентной томографии поперечного сканирования правой коронарной артерии пациентки П. спустя 14 лет после баллонной ангиопластики



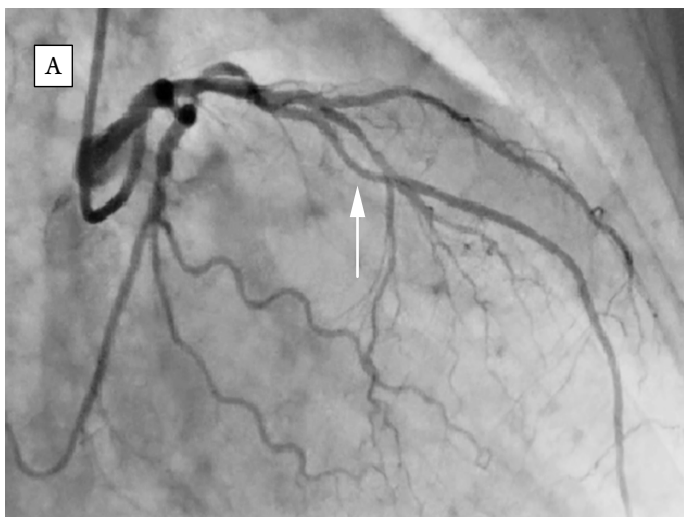
Вверху справа видны элементы фиброза с единичными включениями липидов и кальция. Циркулярная фибро-атерома со скоплением макрофагов (указано стрелкой).

DragonFly C7 с одновременным введением рентген-контрастного препарата автоматическим инжектором Medrad Provis Mark 5 в объеме 15 мл со скоростью 3 мл/с. В результате исследования получена продольная реконструкция изображения сосуда, просвет которого визуализировался в полном объеме без какой-либо существенной деформации его стенки. Профиль просвета артерии смотрелся со слабо

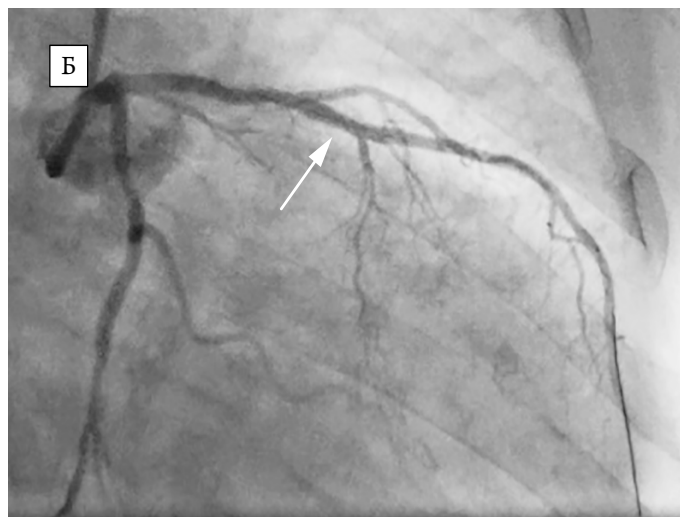
выраженной неровностью контуров, без признаков ее диссекции. Анализ данных сканирования осуществляли от дистального отдела ПКА к проксимальному (рис. 6).

Последовательное детальное изучение всех сканированных поперечных срезов показало отсутствие сужения просвета артерии, в том числе, и в месте выполнения 14 лет назад баллонной ангиопласти-

Рисунок 10. Селективная коронароангиография передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии больной П. спустя 14 лет после первой селективной коронароангиографии



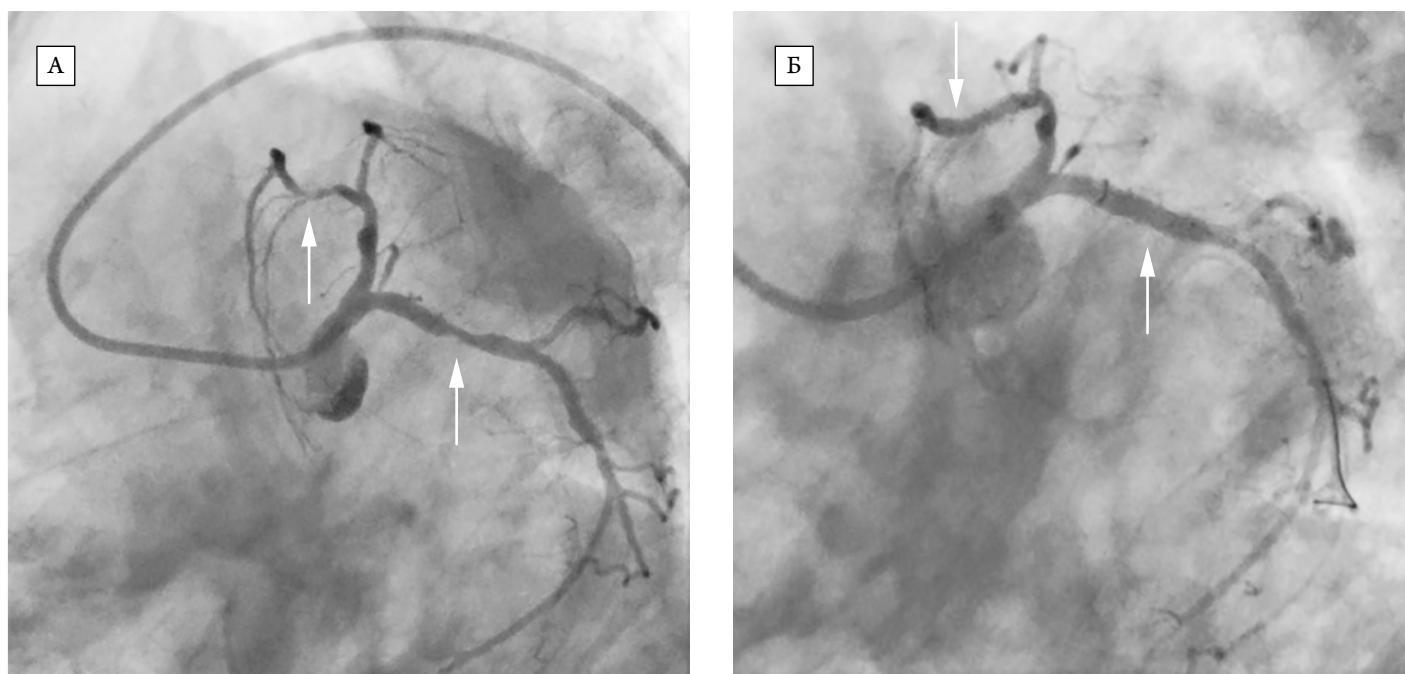
А – до имплантации стента.



Б – после имплантации стента.

Стрелкой указано место имплантации стента.

Рисунок 11. Селективная коронароангиография огибающей ветви левой коронарной артерии больной П. спустя четырнадцать лет после первой селективной коронароангиографии



А – до имплантации стента.

Б – после имплантации стента.

Стрелкой указано место имплантации стента.

ки. На всем протяжении исследуемой части артерии выявлена умеренная гиперплазия интимы, частично замещенная фиброзной тканью с единичными кристаллами холестерина (рис. 7). В большей части артерии наблюдалась картина неизменной сосудистой стенки с четкой дифференцировкой всех слоев (рис. 8).

В проксимальных участках сосуда, примерно в месте воздействия баллона на стенку артерии визуализировались элементы фиброзной, а также местами кальцинированной бляшки, как и циркулярно расположенных фибро-атероматозных включений (липидных бляшек) с покрывкой из фиброза и интимы. В единичных сегментах отмечалось скопление макрофагальных клеток, которые были отделены от окружающих тканей и формировали четко выраженную тень с выраженными краевыми линиями (рис. 9).

После тщательного анализа клинико-лабораторных и инструментальных данных, с учетом появления у пациентки клиники стенокардии, а также картины прогрессирования стенозирующего атеросклероза в ПМЖВ и ОВ с образованием гемодинамически значимых изменений просвета сосудов, было принято решение о проведении стентирования пораженных участков ПМЖВ и ОВ (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). По стандартной методике выполнено стентирование ПМЖВ с имплантацией стента, выделяющего лекарственное вещество, разме-

ром 2,25 x 18 мм с максимальным давлением в баллоне 16 атм (рис. 10) и стентирование ОВ с имплантацией стента, элюирующего лекарственный препарат размером 3,5 x 18 мм с максимальным давлением в баллоне 14 атм (рис. 11). Общий объем введенного контраста составил 250 мл. Интраоперационный и ближайший постпроцедурный период протекали без осложнений.

Выводы

Анализ полученных результатов представленного клинического наблюдения позволяет сделать следующие выводы. Во-первых, основываясь на полученных данных, можно с полной уверенностью утверждать, что баллонная ангиопластика коронарных артерий в определенных случаях позволяет добиться хороших непосредственных и отдаленных клинико-коронароангиографических результатов у больных с ИБС и стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий. Спустя 14 лет после эндоваскулярной процедуры баллонной ангиопластики ПКА коронароангиографическая картина сосуда не претерпела какой-либо существенной отрицательной динамики в виде рестенозирования, что получило подтверждение при внутрисосудистой визуализации места ангиопластики с помощью ОКТ. Проведенное ОКТ сканирование показало хорошее состояние просвета артерии и сосудистой стенки в зоне ангиопластики, а также сохраненный просвет, хорошую гео-

метрию и минимальную внутрисегментную потерю просвета артерии в отдаленном периоде наблюдения. Полученные результаты служат подтверждением того, что при технически правильно выполненной баллонной ангиопластике коронарной артерии (отсутствие остаточного стеноза и диссекции стенки сосуда, выбор оптимального размера дилатационного баллона и времени раздувания баллона и т. д.) можно предполагать положительный долговременный эффект после вмешательства. Важное значение для конечного результата имеет правильная оценка анатомо-морфологических характеристик бляшки и сосуда, на котором предстоит провести процедуру ангиопластики. По мнению авторов, хороший отдаленный результат баллонной ангиопластики можно ожидать в тех случаях, когда процедуру предполагается провести на так называемой «старой» атеросклеротической бляшке, «завершившей свой рост». Подтверждением завершения роста бляшки, в какой-то степени, может служить наличие кальциноза бляшки. В таких случаях, при условии оптимально проведенной баллонной ангиопластики (без остаточного стеноза и диссекции), существует высокая вероятность того, что бляшка не будет больше расти, увеличиваясь в размере, а если при этом во время процедуры удавалось избежать значительной диссекции стенок сосуда, то весьма высока вероятность того, что в отдаленные сроки сохранится хороший результат ангиопластики, в особенности, если больной будет соблюдать все рекомендации по приему медикаментозной терапии и отказу от вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем и т. д.). Второй вывод, который можно сделать на основании полученных результатов, это то, что необходимо принимать эффективные меры по предупреждению дальнейшего прогрессирования атеросклероза. На примере данного клинического наблюдения продемонстрировано значительное прогрессирование стенозирующего атеросклероза в коронарных артериях, приведшее к необходимости повторной реваскуляризации. При сравнительном анализе двух коронароангиограмм пациентки, выполненных с разницей в 14 лет, стало понятно, что именно там, где ранее наблюдали некоторые неровности контуров сосудов, в результате прогрессирования атеросклеротического процесса сформировались стенозирующие просвет коронарной артерии бляшки. При ретроспективном анализе выяснилось, что пациентка после эндоваскулярной процедуры баллонной ангиопластики ПКА получала статины в недостаточной дозе, так как показатели общего ХС и ТГ оставались высокими. В связи с гиперхолестеринемией и ТГ увеличена доза розувастатина до 20 мг/сут. Исходя

из этого наблюдения можно предположить, что всем пациентам, у которых при селективной коронарографии выявляют неровности контуров артерии с незначительными сужениями просвета, целесообразно отслеживать уровень общего ХС, а также назначение статинов с целью предупреждения дальнейшего прогрессирования атеросклероза.

Заключение

Учитывая хороший отдаленный результат изолированной баллонной ангиопластики коронарной артерии, эта методика может рассматриваться как самостоятельный метод лечения неосложненных дискретных стенозов. В случае многососудистого поражения коронарных артерий и высокой вероятности последующего аорто-коронарного шунтирования, изолированная коронарная ангиопластика может стать своеобразным промежуточным этапом, или «мостом», к дальнейшей хирургической реваскуляризации миокарда, а существующая доказательная база по баллонной ангиопластике стенозирующего поражения артерий малого диаметра позволит устранять стенозы в недоступных для шунтирования дистальных отделах коронарных артерий. В литературе можно встретить исследования, посвященные переносимости пациентами металлов и сплавов [10, 11], которые проявляются отторжениями металлических имплантов или чрезмерно агрессивным рестенозированием стентированных сегментов. Не исключено, что изолированная ангиопластика сосудов в данной ситуации сможет стать эффективной и безопасной альтернативой для пациентов.

И наконец, авторы считают, что роль баллонной ангиопластики как самостоятельной процедуры восстановления просвета коронарных артерий должна быть пересмотрена и, по всей вероятности, в определенных случаях она может быть с успехом использована в лечении стенозирующего поражения коронарных артерий. А вот вопрос о том, в каких именно случаях это надо делать, является предметом дальнейшего накопления опыта и тщательного сравнительного анализа ближайших и отдаленных результатов после процедур баллонной ангиопластики, в особенности при сопоставлении с результатами стентирования коронарных артерий в сопоставимой когорте пациентов. При этом надо помнить о том, что в настоящее время существует множество разнообразных по своим характеристикам баллонов, включая баллоны, элюирующие лекарственный препарат.

Потенциальных конфликтов интересов нет.

Моксонитекс

моксонидин

селективный агонист
11-имидазолиновых рецепторов¹



Гипотензивное средство центрального действия, рекомендованное как для экстренного снижения АД, так и для длительного применения.^{2,3}



**ОБЕСПЕЧИВАЕТ
РЕФЛЕКТОРНЫЙ
КОНТРОЛЬ**
над симпатической
нервной системой¹



**УМЕНЬШАЕТ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ
ТКАНЕЙ К ИНСУЛИНУ НА 21%**
у пациентов с ожирением
и инсулинорезистентных
пациентов с умеренной
степенью тяжести АГ¹

Моксонитекс
моксонидин

ДОПОЛНИТЕЛЬНО СНИЖАЕТ АД
в комбинированной терапии АГ
у пациентов **С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ
СИНДРОМОМ**⁴

КОНТРОЛИРУЕТ АД,
значительно улучшая
качество жизни пациенток
В ПЕРИМENOПАЗЕ⁵



Инструкция по медицинскому применению препарата Моксонитекс

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Моксонитекс. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: моксонидин. Регистрационный номер: ЛСР-000084/10. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,2 мг, 0,4 мг. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: артериальная гипертензия. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к моксонидину или любому другому компоненту препарата; наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; выраженные нарушения ритма сердца (выраженная брадикардия [менее 50 уд/мин в покое], синдром слабости синусового узла или синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада II и III степени); хроническая сердечная недостаточность (III-IV функциональный класс по классификации NYHA); тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин, концентрация креатинина в сыворотке крови > 160 мкмоль/л) и проведение гемодиализа; одновременное применение с трициклическими антидепрессантами; возраст до 18 лет; период грудного вскармливания. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ: достоверных исследований применения моксонидина у беременных не проводилось. Исследования на животных показали эмбриотоксический эффект. Клинических данных о негативном влиянии на течение беременности нет. Однако следует применять препарат Моксонитекс беременным только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода. Моксонидин проникает в грудное молоко; женщинам в период лечения рекомендуется прекратить грудное вскармливание или отменить препарат. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: моксонитекс принимают внутрь, независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости. Режим дозы подбирается индивидуально. При отсутствии иных предписаний Моксонитекс следует назначать в следующих дозах: в качестве начальной дозы – 0,2 мг препарата утром. При недостаточном терапевтическом эффекте дозу через 3 недели увеличивают до 0,4 мг/сут однократно или в 2 приема. Максимальная суточная доза – 0,6 мг, максимальная однократная доза – 0,4 мг. У пациентов с умеренно выраженными поражениями функции почек (КК 30–60 мл/мин) однократная доза не должна превышать 0,2 мг, а максимальная суточная доза – 0,4 мг. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: головокружение (вертиго), головная боль, сонливость, бессонница, сухость слизистой оболочки полости рта, диарея, тошнота, рвота, диспепсия, кожный зуд, кожная сыпь, боль в спине, астения. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: во время лечения необходим регулярный контроль АД, ЧСС и выполнение ЭКГ. При необходимости отмены одновременно принимаемых бета-адреноблокаторов и препарата Моксонитекс первыми отменяют бета-адреноблокаторы, и лишь спустя несколько дней – препарат Моксонитекс. ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЕНИЯ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ: влияние препарата Моксонитекс на способность к вождению транспортных средств или управлению техникой изучено не было. Однако принимая во внимание возможность возникновения головокружения и сонливости, больным следует соблюдать осторожность при занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Моксонитекс[®] в сравнении с плацебо. 2. Руксин В. В. и др. «Особенности неотложных состояний, связанных с повышением артериального давления, и дифференцированный подход к оказанию скорой медицинской помощи.» Скорая медицинская помощь. 10.2 (2009): 11–21. 3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Москва. 2013. – 63 с. 4. Abellán, José, et al. «Efficacy of moxonidine in the treatment of hypertension in obese, noncontrolled hypertensive patients.» Kidney International 67 (2005): S20–S24. Описание исследования: открытое, мультицентровое наблюдательное исследование; 112 пациентов (61 мужчина, 51 женщина) с артериальной гипертензией и избыточной массой тела; возраст 61,2 ± 10,6 года, окружность талии 111,7 ± 14,1 см; 0,4 мг моксонидина добавляли к предшествующей антигипертензивной терапии. Продолжительность лечения 6 месяцев. Снижение САД было на 23 мм рт. ст., ДАД – 12,9 мм рт. ст. (p < 0,05).

5. Подзолков В. И., Брагина А. Е. и Макалкин В. И. «Патогенетическая роль моксонидина при лечении артериальной гипертензии у женщин в перименопаузе.» Кардиология 11 (2002): 32–35.

RU1901952422

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) РАБОТНИКОВ.

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский просп., д. 72, корп. 3. Тел.: +7 (495) 660-75-09. www.sandoz.ru

25
ЛЕТ
ДОВЕРИЯ

SANDOZ A Novartis
Division

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs. 2018. ISBN 978-92-4-156558-5
2. Surinov A.E. Russia in numbers. Statistical compendium. – М.: Росстат;2018. – 522 p. [Russian: Суринов А.Е. Россия в цифрах. Краткий статистический сборник. – М.: Росстат, 2018. – 522с]. ISBN 978-5-89476-450-4
3. Schumacher HC, Meyers PM, Higashida RT, Derdeyn CP, Lavine SD, Nesbit GM et al. Reporting Standards for Angioplasty and Stent-assisted Angioplasty for Intracranial Atherosclerosis. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2009;20(7 Suppl):S451–73. DOI: 10.1016/j.jvir.2009.03.005
4. El-Mourad M, Merveille P, Preumont N. Myocardial ischemia in general medicine and the revolution of coronary stents. *Revue Medicale De Bruxelles*. 2014;35(4):306–11. PMID: 25675635
5. Serruys P. ARTS I-the rapamycin eluting stent; ARTS II-the rosy prophecy. *European Heart Journal*. 2002;23(10):757–9. DOI: 10.1053/euhj.2001.3020
6. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Chiu Wong S et al. Arterial Remodeling After Coronary Angioplasty: A Serial Intravascular Ultrasound Study. *Circulation*. 1996;94(1):35–43. DOI: 10.1161/01.CIR.94.1.35
7. Wang G, Zhao Q, Chen Q, Zhang X, Tian L, Zhang X. Comparison of drug-eluting balloon with repeat drug-eluting stent for recurrent drug-eluting stent in-stent restenosis: Coronary Artery Disease. 2019;Aug 27. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000784
8. Gaspard Ph. The History of Coronary Angioplasty. [Internet] Available at: <https://www.yumpu.com/en/document/read/27878013/the-history-of-coronary-angioplasty>
9. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention*. 2019;14(14):1435–534. DOI: 10.4244/EIJY19M01_01
10. Slodownik D, Danenberg C, Merkin D, Swaid F, Moshe S, Ingber A et al. Coronary stent restenosis and the association with allergy to metal content of 316L stainless steel. *Cardiovascular Journal of Africa*. 2018;29(1):43–5. DOI: 10.5830/CVJA-2017-036
11. Thyssen JP, Menné T. Metal Allergy—A Review on Exposures, Penetration, Genetics, Prevalence, and Clinical Implications. *Chemical Research in Toxicology*. 2010;23(2):309–18. DOI: 10.1021/tx9002726
12. Jeger RV, Farah A, Ohlow M-A, Mangner N, Möbius-Winkler S, Leibundgut G et al. Drug-coated balloons for small coronary artery disease (BASKET-SMALL 2): an open-label randomised non-inferiority trial. *The Lancet*. 2018;392(10150):849–56. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31719-7

Статья поступила 20.12.18 (Received 20.12.18)

Штатолкина М. А.¹, Шипулин В. М.¹, Рябов В. В.^{1,2}, Варваренко В. И.¹,
Затолокин В. В.¹, Соколов А. А.¹, Демьянов С. В.¹, Карпов Р. С.¹

¹ – ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»,

НИИ кардиологии, 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а,

² – ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 634050, Томск, Московский тракт, д. 2

УСПЕШНЫЙ ОПЫТ КОРРЕКЦИИ ПОСТИНФАРКТНОГО ДЕФЕКТА МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

Ключевые слова: постинфарктный дефект межжелудочковой перегородки, осложнение острого инфаркта миокарда, эндоваскулярное лечение

Ссылка для цитирования: Штатолкина М. А., Шипулин В. М., Рябов В. В., Варваренко В. И., Затолокин В. В., Соколов А. А. и др. Успешный опыт коррекции постинфарктного дефекта межжелудочковой перегородки. Кардиология. 2019;59(9S):63–68

РЕЗЮМЕ

Разрыв межжелудочковой перегородки (МЖП), как осложнение острого инфаркта миокарда, является чаще фатальным событием, несмотря на проводимое консервативное или хирургическое лечение. Представлен случай 68-летнего пациента, перенесшего острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, осложнившегося разрывом МЖП. В данной статье обсуждаются трудности ведения пациента с данной патологией и проблема выбора тактики лечения.

Shtatolkina M. A.¹, Shipulin V. M.¹, Ryabov V. V.^{1,2}, Varvarenko V. I.¹,
Zatolokin V. V.¹, Sokolov A. A.¹, Demianov S. V.¹, Karpov R. S.¹

¹ – Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science,

Cardiology Research Institute, Kievskaya 111a, Tomsk 634012,

² – Siberian State Medical University, Moskovsky Trakt 2, Tomsk 634050

SUCCESSFUL EXPERIENCE IN THE CORRECTION OF POST-INFARCTION VENTRICULAR SEPTAL DEFECT

Keywords: postinfarction defect of interventricular septum, complication of acute myocardial infarction, endovascular treatment

For citation: Shtatolkina M. A., Shipulin V. M., Ryabov V. V., Varvarenko V. I., Zatolokin V. V., Sokolov A. A. et al.

Successful experience in the correction of post-infarction ventricular septal defect. Kardiologiia. 2019;59(9S):63–68

SUMMARY

Rupture of the interventricular septum (MVP) as a complication of acute myocardial infarction is a rare event and associated with high mortality without timely surgical treatment. We present a case of a 68-year-old patient who had an acute myocardial infarction with ST-segment elevation complicated by a rupture of MVP. In this article we discuss the difficulties of patient management with this pathology and the problem of choice of treatment tactics.

Information about the corresponding author: Shtatolkina M. A., e-mail: ptmakus@yandex.ru

Постинфарктный разрыв (дефект) межжелудочковой перегородки (МЖП) является редким, тяжелым и опасным осложнением острого ИМ, которое приводит к формированию внутрисердечного шунта и сброса крови слева направо. Данное осложнение встречается примерно у 1–4% больных с острым ИМ с подъемом сегмента ST [1], которое впервые было описано Р.М. Latham в 1846 г. [2]. В исследовании SNOCK показано, что 94% таких разрывов возникает, как правило, в первые 16 часов острого ИМ [3]. Ишемический некроз МЖП приводит к формированию дефекта, что ведет к возникновению сброса крови

из ЛЖ в правый и развитию СН. Размер разрыва оказывает непосредственное влияние на объем шунтируемой крови и гемодинамические изменения. Консервативное лечение фактически неэффективно и влечет за собой 90–95% летальность [1, 4]. В то же время смертность при применении хирургических методов остается высокой, но гораздо ниже в сравнении с медикаментозным лечением, варьируя от 25 до 51% на разных сроках после вмешательства [5]. В исследовании М. Rojara с соавт. была показана прямая взаимосвязь между сроками операции и ранней смертностью, т.е. большой процент смертности пациентов с таким осложнением

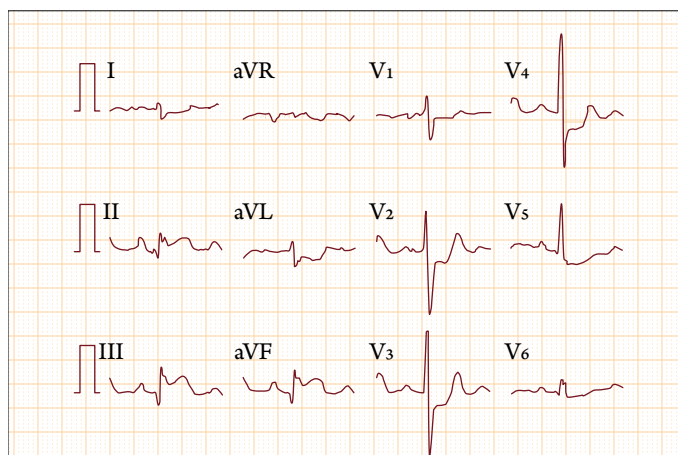
острого ИМ был отмечен в течение первых трех суток от момента операции в раннем постинфарктном периоде [6]. Благодаря инвазивной кардиологии в течение последних лет развитие получил метод эндоваскулярного закрытия дефекта МЖП. Такое вмешательство может быть применено у пациентов как в острой фазе ИМ, так и в подостром периоде. В серии наблюдений была показана высокая госпитальная летальность у пациентов с кардиогенным шоком в случае первичного эндоваскулярного лечения дефекта МЖП [7]. Но при стабильном состоянии пациента имплантация окклюдера сопровождалась положительными ранними и отдаленными результатами [8]. Таким образом, в настоящее время окончательно не решен вопрос относительно оптимального времени и метода вмешательства у обсуждаемой категории больных. А важной задачей врача является попытка «довести» пациента до операции в виде достижения компенсации нарушения кровообращения. Клинических случаев комбинированного (хирургического и эндоваскулярного) лечения постинфарктного разрыва МЖП в литературе практически нет. Поэтому мы решили поделиться своим опытом.

Описание клинического случая

Пациент У., 68 лет, 02.10.2018 г. поступил в отделение неотложной кардиологии НИИ кардиологии г. Томска с диагнозом: Ишемическая болезнь сердца, острый первичный задний Q-ИМ с подъемом сегмента ST от 28.09.18 г., ХСН IIa стадии, ФК III (NYHA).

Из анамнеза известно, что с 28.09.2018 г. пациента стали беспокоить ломящие боли в грудной клетке, в плечах, руках с обеих сторон, которые были расценены как обострение остеохондроза. 02.10.2018 г. при повторном обращении к врачу в поликлинику по месту жительства (проживает в Томской области) с рецидивирующим болевым синдромом, нарастанием одышки смешанного характера была зарегистрирована ЭКГ, на которой выявлены признаки острого заднего ИМ (рис. 1). В порядке скорой медицинской помощи пациент в состоянии средней степени тяжести доставлен в НИИ кардиологии г. Томска с явлениями интерстициального отека легких на 4-е сутки заболевания (02.10.2018 г.). При поступлении предъявлял жалобы на одышку смешанного характера в покое, ангинозные боли купированы на догоспитальном этапе. При объективном осмотре на момент госпитализации обращало внимание следующее: при аускультации легких выслушивалось жесткое дыхание, влажные хрипы с обеих сторон до середины лопаток, частота дыхательных движений 28 в минуту, насыщение крови кислородом 86%, АД 124/80 мм рт. ст., ЧСС 77 уд./мин, границы относительной тупости сердца в пределах нормы, тоны

Рисунок 1. Электрокардиограмма при поступлении



Ритм синусовый, правильный, частота сердечных сокращений 96 в мин. Электрическая ось сердца не отклонена. Признаки острого заднего инфаркта миокарда в виде патологического зубца Q, подъема сегмента ST во II, III, aVF отведениях до 2,0 мм. Реципрокная депрессия сегмента ST в I, aVL, V₁-V₆ до 1,0-3,0 мм.

сердца приглушены, ритмичные, патологические шумы не выслушивались. В остальном – без отрицательных изменений.

При поступлении проведена диагностическая коронароангиография, на которой выявлен атеросклероз коронарных артерий: стеноз проксимального сегмента правой коронарной артерии (ПКА) 70%; окклюзия среднего сегмента ПКА; стеноз дистального сегмента ПКА 70%; стеноз проксимального сегмента передней нисходящей артерии 75%; стеноз I диагональной артерии 50%; стеноз первой ветви тупого края 75%. Выполнено первичное чрескожное коронарное вмешательство: механическая реканализация, баллонная дилатация среднего и проксимального сегментов ПКА, стентирование стентом «Xience Xpeditio» 3,5 x 38 мм из дистального в средний сегмента ПКА; стентирование стентом «Xience Xpeditio» 3,5 x 38 мм из среднего в проксимальный сегмент ПКА, баллонная постдилатация 3,5 x 15 мм. При аускультации сердца на 5-е сутки острого ИМ (03.10.2018 г.) выслушивался грубый систолический шум на верхушке, проводящийся до задней подмышечной линии, и в точке Боткина. По данным ЭхоКГ, выявлен дефект в основании МЖП в задне-перегородочной области 16–18 мм в диаметре, митральная регургитация 1-й степени, трикуспидальная регургитация 1-й степени, систолическое давление в ПЖ 56 мм рт. ст. (СДПЖ), акинез задних сегментов, гипокинез задне-боковых сегментов ЛЖ, ФВ 62%. На фоне стандартного лечения состояние пациента стабилизировалось и было принято решение о хирургической коррекции дефекта МЖП не ранее, чем через неделю (~ 21-е сутки ИМ) – для того, чтобы за этот период времени начала формироваться грануляционная ткань, что приведет к увеличению вероятности



ОСЧН



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

ЮБИЛЕЙНЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
КОНГРЕСС
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ



МОСКВА

06-07.12.2019

Генеральный
спонсор

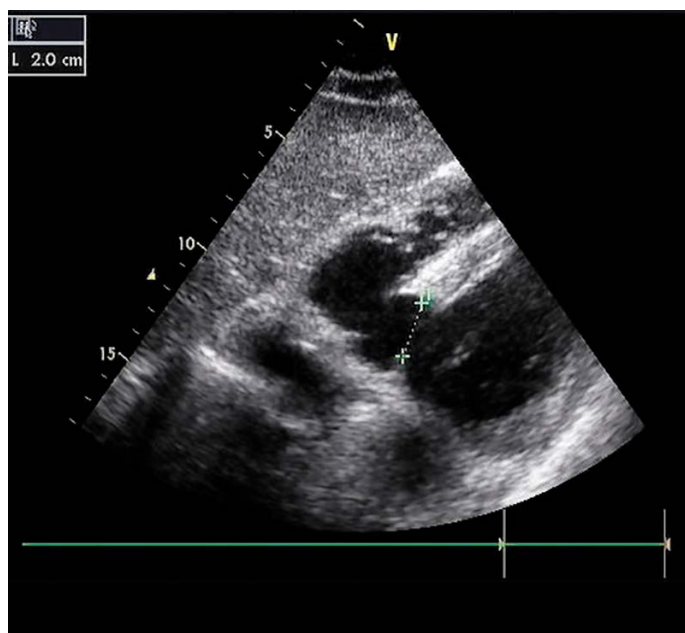


Главные
спонсоры

 NOVARTIS

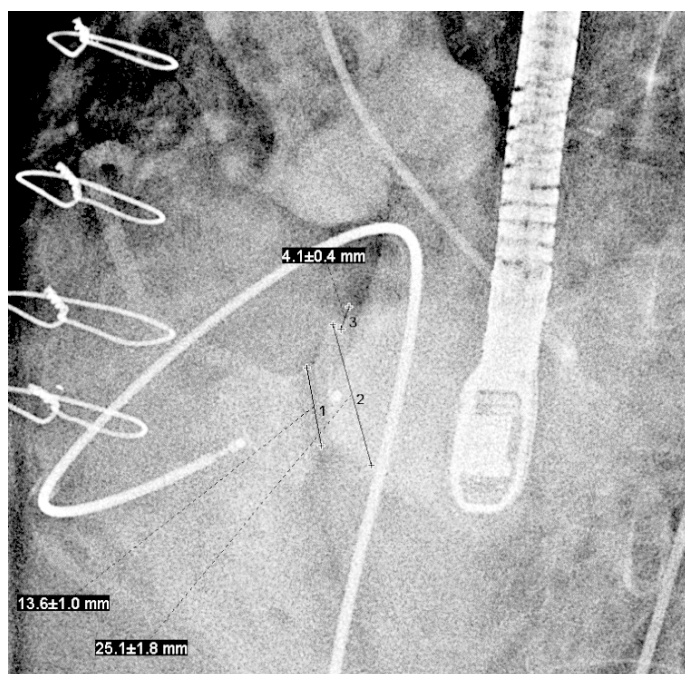
 Abbott

Рисунок 2. Трансторакальная эхокардиография, субкостальный доступ, четырехкамерная позиция



Постинфарктный дефект межжелудочковой перегородки обозначен зелеными крестиками.

Рисунок 3. Эндоваскулярная имплантация окклюдера под контролем чреспищеводной эхокардиографии после аортокоронарного шунтирования



Кадр левой вентрикулографии с краниальным наклоном 25°.

1 – размер «шейки» окклюдера; 2 – размер дистального диска окклюдера в полости левого желудочка; 3 – размер видимого сброса контраста из левого желудочка.

благоприятного исхода операции. На 12-е сутки заболевания (15.10.2018 г.) отмечена отрицательная динамика как клинического состояния пациента (усиление одышки малых нагрузок, появление отеков нижних конечностей, гипотония, тахикардия), так и инструментальных

данных (увеличение размера дефекта МЖП до 22 мм в диаметре с низкоградиентным лево-правым сбросом (рис. 2), повышение СДПЖ до 70 мм рт. ст., увеличение трикуспидальной регургитации до 2-й степени, появление двустороннего гидроторакса).

Это послужило поводом для переноса сроков оперативного лечения. На 13-е сутки (16.10.2018 г.) выполнена операция: пластика постинфарктного дефекта МЖП через правое предсердие двумя аутоперикардиальными заплатами с обеих сторон дефекта МЖП диаметром 1,5 см; маммарокоронарное (a. mammaria sinistra) шунтирование передней нисходящей артерии; аортокоронарное аутовенозное (v. saphena magna sinistra) линейное шунтирование ветви тупого края, диагональной ветви в условиях искусственного кровообращения и антеградной холодовой кардиopleгии раствором «Кустодиол». В раннем послеоперационном периоде по результату чреспищеводной и трансторакальной ЭхоКГ данных за наличие дефекта МЖП не было, расположение заплат было адекватным. Пациент на 6-е сутки (22.10.2018 г.) от момента операции был переведен в общую палату специализированного отделения. На фоне легкой активизации (присаживание в кровати) при аускультации сердца вновь стал выслушиваться систолический шум на верхушке и в точке Боткина, но меньшей интенсивности, чем до операции. На контрольной ЭхоКГ в проекции заднеперегородочных базальных сегментов выявлен повторный дефект МЖП размером до 5–7 мм за счет отслоения заплат. На фоне проводимой терапии состояние пациента оставалось средней степени тяжести, обусловленное явлениями сердечной и дыхательной недостаточности. Пациент регулярно нуждался в инфузионной терапии (диуретики, симпатомиметики). В динамике по данным ЭхоКГ размер дефекта заплат МЖП увеличился до 1,0 см. Врачебным консилиумом принято решение об эндоваскулярном закрытии дефекта МЖП с помощью мышечного окклюдера с учетом технических трудностей из-за подклапанной локализации разрыва. При проведении вентрикулографии выявлен сброс крови слева направо через дефект МЖП размером 14x18 мм и 3x5 мм. На 52-е сутки от острого ИМ (19.11.2018 г.) выполнена имплантация мышечного окклюдера размером 18 мм под контролем чреспищеводной ЭхоКГ (рис. 3, 4, 5).

Сложность операции заключалась в том, что начало дефекта МЖП находилось в подклапанной области трикуспидального клапана с прилеганием трабекул, сосочковых мышц. Был высокий риск повреждения этих структур. На контрольной вентрикулографии определялся резидуальный сброс крови через устройство и рядом расположенный дефект. В послеоперационном периоде осложнений не было. В последующие дни отмечалась положительная динамика клинического

Обсуждение

Постинфарктный разрыв МЖП безусловно является жизнеугрожающим состоянием, требующим неотложного хирургического вмешательства. По данным литературы, неоднократно показано, что хирургическая коррекция такого осложнения в более поздние сроки острого ИМ сопряжена с меньшими риском и летальностью по сравнению с вмешательством в острой стадии заболевания [9]. Связано это с тем, что в зоне дефекта формируется полноценная фиброзная ткань, что способствует плотному прилеганию заплаты. Отсутствие изначально полного благоприятного исхода после хирургического лечения дефекта МЖП у нашего пациента было обусловлено ранними сроками ИМ и отсутствием фибрирования участков некроза миокарда, т.е. края дефекта были «рыхлыми». Такие же результаты были отмечены в раннее описанном случае [10]. В крупном мета-анализе G. Arnaoutakis с соавт. было показано: чем больше интервал между ИМ и операцией, тем меньше вероятность смерти. Смертность среди них составила 54,1% в группе до 7 дней от ИМ и 18,4% в группе пациентов, прооперированных после этого времени [11].

Альтернативой хирургической коррекции может быть эндоваскулярное закрытие дефекта, которое применяется как в остром, так и в подостром периодах ИМ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Latham P.M. Lectures on subjects connected with clinical medicine comprising disease of the heart. – London: Longmans, Brown, Green and Longmans; 168–176 p. [Av. at: <https://archive.org/details/lecturesonsubject02lath/page/n6>]
2. Menon V, Webb JG, Hillis LD, Sleeper LA, Abboud R, Dzavik V et al. Outcome and profile of ventricular septal rupture with cardiogenic shock after myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(3):1110–6. DOI: 10.1016/S0735-1097(00)00878-0
3. Serpytis P, Karvelyte N, Serpytis R, Kalinauskas G, Rucinskas K, Samalavicius R et al. Post-infarction ventricular septal defect: risk factors and early outcomes. *Hellenic journal of cardiology: HJC = Hellenike kardiologike epitheorese*. 2015;56(1):66–71. PMID: 25701974
4. Takahashi H, Arif R, Almashhoor A, Ruhparwar A, Karck M, Kallenbach K. Long-term results after surgical treatment of postinfarction ventricular septal rupture. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2015;47(4):720–4. DOI: 10.1093/ejcts/ezu248
5. Labrousse L, Choukroun E, Chevalier J, Madonna F, Robertie F, Merlicio F et al. Surgery for post infarction ventricular septal defect (VSD): risk factors for hospital death and long term results. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2002;21(4):725–32. DOI: 10.1016/S1010-7940(02)00054-4
6. Pojar M, Harrer J, Omran N, Turek Z, Striteska J, Vojacek J. Surgical treatment of postinfarction ventricular septal defect: risk factors and outcome analysis. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2018;26(1):41–6. DOI: 10.1093/icvts/ivx230
7. Thiele H, Kaulfersch C, Daehnert I, Schoenauer M, Eitel I, Borger M, et al. Immediate primary transcatheter closure of postinfarction ventricular septal defects. *European Heart Journal*. 2008;30(1):81–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn524

В исследовании Н. Thiele с соавт. была показана успешная имплантация окклюдера у 25 (86%) из 29 пациентов, включая пациентов с кардиогенным шоком (16 (55%) из 29 пациентов) [7]. Однако выживаемость в течение 30 дней составила только 35%. Госпитальная летальность в группе пациентов с кардиогенным шоком после успешной имплантации была высокой и составила 93%, в группе без кардиогенного шока – 36%.

Заключение

На сегодняшний день нет однозначного ответа, какой метод лечения постинфарктного разрыва МЖП (хирургический или эндоваскулярный) является наиболее оптимальным. Считаем, что подход должен быть индивидуальным в каждом конкретном случае.

В нашем клиническом случае проведенное в первую очередь хирургическое закрытие постинфарктного дефекта МЖП с помощью заплаты аутоперикарда позволило пациенту стабилизировать состояние, пусть даже и не на значительное время, а также позволило уменьшить размер дефекта МЖП, что дало возможность рассчитывать на положительный результат эндоваскулярного лечения.

Конфликт интересов не заявлен.

8. Khelimskiy D.A., Krestyaninov O.V., Osiev A.G., Shermuk A.A., Grankin D.S., Kretov E.I. et al. Endovascular treatment of postinfarction ventricular septal defects. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2016;20(2):80–6. [Russian: Хелимский Д. А., Крестьянинов О. В., Осиев А. Г., Шермук А. А., Гранкин Д. С., Кретов Е. И. и др. Эндоваскулярное лечение постинфарктных дефектов межжелудочковой перегородки. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2016;20(2):80–6]. DOI: 10.21688/1681-3472-2016-2-80-86
9. Zhdanov I. V., Molochkov A. V., Aksel'rod B. A., Shmyrin M. M., Fedulova S. V., Shabalkin B. V. Surgical treatment of postinfarction ruptures of interventricular septum. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2013;2:35–9. [Russian: Жбанов И. В., Молочков А. В., Аксельрод Б. А., Шмырин М. М., Федуллова С. В., Шабалкин Б. В. Хирургическое лечение постинфарктных разрывов межжелудочковой перегородки. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2013;2:35–9]
10. Andrievskikh S.I., Piskunov S.A., Lukin O.P., Derksen S.A. Case report of combined correction of postinfarction ventricular septal defect. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2013;17(1):87–9. [Russian: Андриевских С. И., Пискунов С. А., Лукин О. П., Дерксен С. А. Случай комбинированной коррекции постинфарктного дефекта межжелудочковой перегородки. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2013;17(1):87–9]
11. Arnaoutakis GJ, Zhao Y, George TJ, Sciortino CM, McCarthy PM, Conte JV. Surgical Repair of Ventricular Septal Defect After Myocardial Infarction: Outcomes from The Society of Thoracic Surgeons National Database. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2012;94(2):436–44. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.04.020

Статья поступила 19.02.19 (Received 19.02.19)

Роксера®

розувастатин

5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг



Верный курс на снижение СС риска

ПРОДЛЕВАЯ
МОЛОДОСТЬ
сосудов



90
таблеток



90
таблеток



90
таблеток



90
таблеток

Показания к применению:* Первичная гиперхолестеринемия или смешанная дислипидемия. Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия. Гипертриглицеридемия. Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете. Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта миокарда, артериальной реваскуляризации).

* Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Роксера®

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

125212, г. Москва, Головинское шоссе, д. 5, корп. 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91. e-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru

 **KRKA**

СТАТИНЫ

ТРАЙКОР



ТРАЙКОР НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНО СНИЖАЕТ ТГ^{1, 2}

[illegible]

ОХ – общий холестерин; ЛНП – липопротеины низкой плотности; ЛВПН – липопротеины высокой плотности; ТГ – триглицериды; СС – сердце.
1. Keating G. M., Croon K. F. Fenofibrate, A Review of its Use in Primary Dyslipidaemia, the Metabolic Syndrome and type 2 Diabetes mellitus. Drug.
2. Feher M. D., Caslake M., Fracton J., Cox A., Packard C. J. Atherogenic lipoprotein phenotype in type 2 diabetes: reversal with micronized fenofibrate.
Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

ООО «Эбботт Лэбораториз», 125171, Москва,
Ленинградское шоссе, д. 16А, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис».
Тел.: (495) 258-4280, факс: (495) 258-42-81, www.ru.abbott

