

ISSN 0022-9040

ISSN 2412-5660 (Moskva. Online)

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ИЗУЧЕНИЕ. ВНЕДРЕНИЕ. ПРАКТИКА.



РААС – ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ МИШЕНЬ
ДЛЯ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ
С КАЛЬЦИНИРУЮЩИМ АОРТАЛЬНЫМ
СТЕНОЗОМ

SST2 – ДЛЯ ОЦЕНКИ ПРОГНОЗА
И МОНИТОРИРОВАНИЯ БОЛЬНЫХ
ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ СН

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ АКТИВНОСТЬ
ПРЯМЫХ ИНГИБИТОРОВ ФАКТОРА ХА
СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

ДИНАМИКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ
У ПАЦИЕНТОВ С ХСН, ПЕРЕНЕСШИХ СРТ

ВЛИЯНИЕ АГ, ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ
ТЕЛА, ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ
И ИХ СОЧЕТАНИЯ НА СМЕРТНОСТЬ
ПО РЕЗУЛЬТАТАМ 27-ЛЕТНЕГО КОГОРТНОГО
ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

ПОИСК ВОЗМОЖНЫХ
ПОДХОДОВ К ДИАГНОСТИКЕ
ДОКЛИНИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА
У ЛИЦ С ВЫСОКИМ СС РИСКОМ

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ПНЖК
НА СМЕРТНОСТЬ ОТ ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНИ СЕРДЦА. МЕТА-АНАЛИЗ

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
СПОСОБА ОПРЕДЕЛЕНИЯ РАСЧЕТНОЙ
СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ
ФИЛЬТРАЦИИ ПРИ ДЕКОМПЕНСАЦИИ
ХСНФВ: АКЦЕНТ НА ЦИСТАТИН

ТАКТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ
К ЛЕЧЕНИЮ АГ В ЕВРОПЕЙСКОЙ
ЧАСТИ РФ ПО ДАННЫМ АНАЛИЗА ВЫБОРКИ
ИССЛЕДОВАНИЯ ЭПОХА 2017 ГОДА

KARDIOLOGIJA

11S'2019

Том 59

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

Юперิโอ® – основа жизнеспасающей терапии пациентов с ХСН¹



Оптимальный результат
на целевой дозе
200 мг 2 р/сутки⁶

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЮПЕРИО®

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 Юперิโอ составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. •Рекомендуемая начальная доза препарата Юперิโอ составляет 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата Юперิโอ 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 Юперิโอ 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 Юперิโอ возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ингибитора АПФ. •Пожилые пациенты: у пациентов старше 65 лет коррекция режима дозирования не требуется. •Препарат Юперิโอ 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 Юперิโอ 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 умеренным или тяжелым нарушением 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 Юперิโอ 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 Юперิโอ не следует применять одновременно с другими иАПФ в связи с риском развития ангионевротического отека. Применение препарата Юперิโอ возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены иАПФ. Применение иАПФ возможно не ранее, чем через 36 часов после последнего приема препарата Юперิโอ. •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 Юперิโอ следует уменьшить или препарат следует на время отменить. Окончательная отмена препарата обычно не требуется. Перед началом применения препарата Юперิโอ 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 Юперิโอ. При применении препарата Юперิโอ 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 Юперิโอ 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 Юперิโอ следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение и наблюдение пациента до полного и стойкого разрешения всех возникающих симптомов. Повторно назначать препарат Юперิโอ 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, озноб, тошнота, астеня, ортостатическая гипотензия, головокружение. Иногда (0,1–1%): ангионевротический отек, постуральный гипотензивный эффект. Частота неизвестна – гиперчувствительность (включая кожную сыпь, кожный зуд, ангиошок). **Взаимодействие.** •Одновременное применение противопоказано: противопоказано одновременное применение препарата Юперิโอ 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 Юперิโอ 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 Юперิโอ. •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 Юперิโอ 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 Юперิโอ, 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 Юперิโอ®.

000 «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

11S'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 29.11.2019. 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

11S'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:
ПН № 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:

Laykisev 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)

Dzhusipov 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

Костюнин А.Е., Овчаренко Е.А., Барбараш О.Л.
Ренин-ангиотензин-альдостероновая система
как потенциальная мишень для терапии пациентов
с кальцинирующим аортальным стенозом: обзор литературы

Скворцов А.А., Нарусов О.Ю., Муksiнова М.Д.
sST2 – биомаркер для оценки прогноза и мониторингирования
больных декомпенсированной сердечной недостаточностью

Вавилова Т.В.
Антикоагулянтная активность прямых ингибиторов
фактора Ха свертывания крови как инструмент обеспечения
эффективности и безопасности приема препаратов

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Пушкарёв Г.С., Кузнецов В.А., Фишер Я.А.,
Сапожникова А.Д., Солдатова А.М., Енина Т.Н.
Динамика качества жизни у пациентов
с хронической сердечной недостаточностью,
перенесших сердечную ресинхронизирующую терапию

Долгалёв И.В., Бразовская Н.Г., Иванова А.Ю.,
Шипхинева А.Ю., Богайчук П.М.
Влияние артериальной гипертензии,
избыточной массы тела, гипертриглицеридемии
и их сочетания на смертность по результатам
27-летнего когортного проспективного исследования

Погосова Н.В., Юферева Ю.М., Качанова Н.П.,
Метельская В.А., Колтунов И.Е., Воронина В.П.,
Мазаев А.П., Арутюнов А.А., Выгодин В.А.
Поиск возможных подходов к диагностике
доклинического атеросклероза у лиц
с высоким сердечно-сосудистым риском

Плавинский С.А., Баринова А.Н., Данишевский К.Д.
Влияние терапии полиненасыщенными жирными
кислотами на смертность от ишемической
болезни сердца. Мета-анализ

Никифорова Т.А., Щекочихин Д.Ю.,
Манаа Х., Ломоносова А.А., Козловская Н.Л.,
Копылов Ф.Ю., Сыркин А.А.
Прогностическое значение способа определения расчетной
скорости клубочковой фильтрации при декомпенсации
хронической сердечной недостаточности с сохраненной
фракцией выброса левого желудочка: акцент на цистатин С

Бадин Ю.В.
Тактические подходы к лечению артериальной гипертензии
в европейской части Российской Федерации по данным
анализа выборки исследования ЭПОХА 2017 года

Contents

REVIEWS

4 Kostyunin A. E., Ovcharenko E. A., Barbarash O. L.
The renin-angiotensin-aldosterone system
at a potential target for therapy in patients
with calcific aortic stenosis: a literature review

18 Skvortsov A. A., Narusov O. Yu., Muksinova M. D.
Soluble ST2 – biomarker for prognosis
and monitoring in decompensated heart failure

28 Vavilova T. V.
Anticoagulant activity of direct factor Xa
inhibitors as a tool to ensure the effectiveness
and safety of drugs intake

ORIGINAL ARTICLES

36 Pushkarev G. S., Kuznetsov V. A., Fisher Ya. A.,
Sapozhnikova A. D., Soldatova A. M., Enina T. N.
Changes in quality of life in patients
with congestive heart failure after cardiac
resynchronization therapy

44 Dolgalev I. V., Brazovskaya N. G., Ivanova A. Yu.,
Shipkhineeva A. Yu., Bogajchuk P. M.
Impact of hypertension, overweight,
hypertriglyceridemia and their combination
for mortality rate according to the results
of a 27-year cohort prospective study

53 Pogosova N. V., Yufereva Y. M., Kachanova N. P.,
Metelskaya V. A., Koltunov I. Y., Voronina V. P.,
Mazaev A. P., Arutyunov A. A., Vygodin V. A.
An exploration of potential approaches to improve
the diagnosis of subclinical atherosclerosis in
patients with high cardiovascular risk

63 Plavinskii S. L., Barinova A. N., Danishevski K. D.
Association of polyunsaturated
fatty acids treatment with coronary
mortality. A meta-analysis

69 Nikiforova T. A., Shchekochikhin D. Yu.,
Manaa H., Lomonosova A. A., Kozlovskaya N. L.,
Kopylov F. Yu., Syркиn A. L.
The prognostic value of the method for determining
the estimated glomerular filtration rate in chronic
heart failure with a preserved left ventricular
ejection fraction: focus on cystatin C

77 Badin Yu. V.
Tactical approaches to the treatment of arterial
hypertension in the European part of the Russian
Federation. EPOHA study 2017

Костюнин А. Е., Овчаренко Е. А., Барбараш О. Л.

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

РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВАЯ СИСТЕМА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С КАЛЬЦИНИРУЮЩИМ АОРТАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ключевые слова: аортальный стеноз; ренин-ангиотензин-альдостероновая система; кальцификация; патофизиология; консервативная терапия; ингибиторы АПФ

Ссылка для цитирования: Костюнин А. Е., Овчаренко Е. А., Барбараш О. Л.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система как потенциальная мишень для терапии пациентов с кальцинирующим аортальным стенозом: обзор литературы. Кардиология. 2019;59(11S):4–17

РЕЗЮМЕ

Кальцинирующий аортальный стеноз (КАС) представляет собой серьезную социально-экономическую проблему в развитых странах, поскольку является наиболее частым показанием к протезированию аортального клапана. В настоящее время не существует методов неинвазивного лечения этого заболевания. Тем не менее, предполагается, что эффективная фармакотерапия КАС может быть разработана на основе модуляторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), вовлеченной в патогенез этого заболевания. Целью настоящего обзора является обобщение и анализ современной информации о роли РААС в патофизиологии КАС, рассмотрение последних данных по эффективности ингибиторов РААС в лечении данного порока.

Kostyunin A. E., Ovcharenko E. A., Barbarash O. L.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Sosnovy Bulvar 6, Kemerovo, 650002

THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM AT A POTENTIAL TARGET FOR THERAPY IN PATIENTS WITH CALCIFIC AORTIC STENOSIS: A LITERATURE REVIEW

Keywords: aortic stenosis; renin-angiotensin-aldosterone system; calcification; pathophysiology; conservative treatment; ACE inhibitors

For citation: Kostyunin A. E., Ovcharenko E. A., Barbarash O. L. The renin-angiotensin-aldosterone system at a potential target for therapy in patients with calcific aortic stenosis: a literature review. Kardiologiia. 2019;59(11S):4–17

SUMMARY

Calcific aortic valve stenosis (CAVS) is a serious socio-economic problem in developed countries because this disease is the most common indication for aortic valve replacement. Currently, there are no methods for non-invasive treatment of CAVS. Nevertheless, it is assumed that effective drug therapy for CAVS can be developed on the basis of modulators of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), which is involved in the pathogenesis of this disease. The purpose of this paper is to compile and analyze current information on the role of RAAS in the CAVS pathophysiology. Recent data on the effectiveness of RAAS inhibition are reviewed.

Information about the corresponding author: Kostyunin A. E., e-mail: rhabdophis_tigrina@mail.ru

Введение

Кальцинирующий аортальный стеноз (КАС) является наиболее распространенной формой аортального стеноза во всем мире, особенно часто данная патология встречается среди жителей развитых стран [1]. Этот порок поражает лиц преклонного возраста и обнаруживается у 2–7% пациентов старше 65 лет [2]. В связи со сложившейся тенденцией увеличения продолжительности жизни и демографического старения населения развитых стран в ближайшие десятилетия прогнозируют существенный рост числа больных

КАС [3–6]. Поскольку разработка медикаментозной терапии КАС до сих пор не увенчалась успехом [7, 8], единственным способом коррекции этого порока является хирургическое протезирование пораженного нативного клапана [9–11]. Впрочем, в настоящее время активно ведутся исследования, нацеленные на создание эффективных методов неинвазивного лечения КАС. В качестве возможных вариантов рассматривается применение статинов, иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), бисфосфонатов и ряда других препаратов [7].

Важно отметить, что за последние 20 лет произошел прорыв в понимании патофизиологии КАС [1]. Если раньше данный порок считался пассивным дегенеративным заболеванием, то сегодня известно, что патогенез КАС сложен и отчасти напоминает атеросклеротическое поражение сосудов, разделяя с ним общие ФР и гистопатологические события, такие как эндотелиальная дисфункция, воспаление, фиброз и кальцификация [12]. К настоящему времени уже идентифицированы основные молекулярные пути и клеточные агенты, способствующие развитию и прогрессированию КАС [1], намечены главные терапевтические мишени для разработки консервативного лечения [7]. Среди наиболее перспективных мишеней для фармакотерапии КАС выделяется РААС.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система была открыта более века назад. Она представляет собой одну из ключевых гормональных систем организма, которая поддерживает почечный и сердечно-сосудистый гомеостаз посредством регуляции просвета сосудов и водно-электролитного баланса [13]. В последние годы взгляды на РААС как на классическую вазорегулирующую систему в корне изменились. Многочисленные экспериментальные работы показывают, что отдельные ее компоненты проявляют цитокиноподобные свойства и участвуют в таких процессах, как пролиферация и дифференцировка клеток [14–16], синтез внеклеточного матрикса и протеолитических ферментов [16–18], генерация кислородных радикалов [19–21], выброс цитокинов, хемокинов и белков острой фазы воспаления [22–24], экспрессия молекул клеточной адгезии [20, 25] и т. д. Кроме того, сегодня дисрегуляция РААС ассоциируется с различными патологиями. Известно, что она задействована в патогенезе таких заболеваний, как артериальная гипертензия (АГ) [26], атеросклероз [27, 28], рак [29, 30], СД [31, 32] и ХПН [33], причем некоторые из этих состояний тесно связаны с процессами, лежащими в основе патофизиологии КАС. Более того, современные данные свидетельствуют о том, что активация РААС играет значимую роль в самой клапанной кальцификации [1].

Все вышеизложенное позволяет предполагать, что регуляция собственных КАС патологических процессов может хотя бы отчасти осуществляться через модуляцию функций РААС. Это ставит вопрос о потенциальной эффективности фармакотерапии, основанной на использовании иАПФ и БРА для замедления склерозирования и кальцификации аортального клапана (АК). Целью настоящего обзора является обобщение и анализ современной информации, касающейся роли РААС в этиопатогенезе КАС, рассмотрение последних данных по эффективности ингибиторов РААС в лечении КАС.

Основные компоненты РААС и их потенциальная роль в патофизиологии КАС

Ангиотензин II, его рецепторы и физиологические функции

Ангиотензин (АТ) II является центральным компонентом классической РААС и ее главным биоактивным эффектором. Функциональные эффекты АТ II опосредуются рецепторами АТ II типа 1 и 2 (АТ1-Р и АТ2-Р), относящимися к семиспиральным или G-протеин-сопряженным рецепторам [34]. Они имеют гомологичную структуру, но различаются функционально [35]. Классические эффекты АТ II, включающие индукцию вазоконстрикции, пролиферации, воспаления, фиброза и гипертрофии зависят от взаимодействия АТ II с АТ1-Р [34, 36]. В свою очередь вазодилатация, противовоспалительные, антифиброгенные и антигипертрофические эффекты АТ II опосредуются через АТ2-Р [36]. Важно отметить, что здоровые аортальные клапаны, по-видимому, защищены от неблагоприятного воздействия АТ II, что связано с особенностями экспрессии АТ1-Р и АТ2-Р. Так, группой финских ученых показано более чем пятикратное увеличение уровней АТ1-Р в стенозированных клапанах по сравнению с неизмененными, тогда как уровни АТ2-Р оказались ниже предела обнаружения и в пораженных, и в здоровых клапанах [37]. В другом исследовании показано, что уровни экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) АТ1-Р могут существенно не изменяться по мере развития склеротического поражения и кальцификации АК, в то время как уровни мРНК АТ2-Р резко снижаются при прогрессировании болезни [38]. Наконец, еще одно исследование демонстрирует, что экспрессия АТ1-Р обнаруживается лишь в 18% неизмененных, но в 75% стенозированных аортальных клапанов [39]. Однако необходимо учитывать, что эти данные могут и не отражать истинных закономерностей, поскольку получены на очень ограниченной выборке [39]. Также стоит упомянуть, что экспрессия АТ1-Р не типична для вальвулярных фибробластов здоровых клапанов, но отмечается при их активации и переходе к миофибробластическому фенотипу, наблюдаемому при развитии собственных КАС патологических изменений [37, 39].

Таким образом, в неизмененных АК наблюдается низкая экспрессия АТ1-Р, что ограничивает возможности АТ II инициировать воспалительные и фиброзные реакции. Более высокие уровни экспрессии АТ2-Р, вероятно, также защищают здоровый клапан от вредного воздействия АТ II. По мере прогрессирования КАС баланс между АТ1-Р и АТ2-Р постепенно нарушается: наблюдается снижение экспрессии АТ2-Р, тогда как экспрессия АТ1-Р либо увеличивается, либо не изменяется. Так или иначе, равновесие смещается в сторону АТ1-Р, что предраспола-

гает к активации РААС и преобладанию воспалительных и фиброгенных сигналов.

Связывание АТ II с АТ1-Р приводит к трансдукции сигнала внутрь клетки через активацию зависимых и независимых от G-белков сигнальных путей, что в свою очередь активирует множество сигнальных молекул и транскрипционных факторов, включая ERK1/2, JNK, p38 MAPK, JAK/STAT, NF-κB и др. [34]. Эти сигналы индуцируют увеличение экспрессии разнообразных цитокинов, хемокинов и факторов роста, включая интерлейкины 1, 6, 8, фактор некроза опухоли α, трансформирующий фактор роста β1, моноцитарный хемотаксический фактор-1, которые опосредуют различные функциональные эффекты АТ II, такие как усиление синтеза белков матрикса и матрикс-деградирующих ферментов, активацию процессов пролиферации, миграции, дифференцировки и гибели клеток [34, 40].

Особое внимание обращает на себя тесная связь АТ II и окислительного стресса [41]. Известно, что АТ II активирует НАДФН-оксидазу и, следовательно, усиливает окислительный стресс за счет увеличения концентраций кислородных радикалов, таких как перекись водорода и супероксид-анион [34, 41]. В свою очередь, повышение окислительного стресса ассоциируется с различными ССЗ [34, 41], включая КАС [42–44]. Перепроизводство кислородных соединений способствует снижению продукции оксида азота эндотелием и его деактивации, внеклеточному окислению липопротеинов, активации протеолитических ферментов и многочисленных сигнальных молекул и транскрипционных факторов, включая ERK5, JNK, p38 MAPK, MSx2, Runx2, JAK/STAT и NF-κB [34, 41, 44]. Помимо этого, радикалы кислорода провоцируют перекисное окисление липидов, повреждение белков и молекул ДНК, вызывая гибель клеток через апоптоз или некроптоз [45, 46]. Таким образом, способность АТ II индуцировать производство кислородных радикалов и, тем самым, усугублять окислительный стресс является, пожалуй, наиболее значимым его свойством.

Все вышеперечисленные функциональные эффекты АТ II могут иметь важное значение для процессов фиброзно-склеротического ремоделирования и кальцификации АК. Участие АТ II в развитии фиброза и кальцификации клапанов подтверждается рядом экспериментальных работ *in vitro* и *in vivo*. Например, обработка АТ II культивируемых вальвулярных миофибробластов свиньи приводила к их активации и усилению экспрессии α-гладкомышечного актина [47]. Кроме того, добавление в культуру АТ II вызывало повышение экспрессии мРНК костного морфогенетического белка-2 и щелочной фосфатазы, усиленную секрецию морфогена Wnt3a, активацию сигнального каскада Wnt и переход части миофибро-

бластов к остеогенному фенотипу [47]. Стоит отметить, что опосредованная АТ II остеогенная дифференцировка клапанных клеток может происходить и по пути активации сигнала RANKL (лиганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа-β), как это показано на примере культур гладкомышечных клеток сосудов человека и сосудистой кальцификации у мышей [24]. В свою очередь исследование на ApoE-нокаутных мышках демонстрирует, что введение высоких доз АТ II вызывает утолщение створок клапанов, сопровождаемое повреждением эндотелиальных клеток и увеличением количества вальвулярных миофибробластов, причем эти изменения не связаны с индуцируемым АТ II повышением АД [48]. В другом исследовании показано, что введение гиперхолестеринемическим кроликам блокаторов АТ1-Р предотвращает утолщение АК, которое развивается у них на богатой ХС диете [49]. При этом в АК подопытных животных отмечено снижение экспрессии мРНК Runx2 и секреции остеопонтина, уменьшение количества миофибробластов, а также малая интенсивность липидной и лейкоцитарной инфильтрации по сравнению с кроликами в положительном контроле [49]. Эти данные также предполагают центральную роль АТ II в наблюдаемых у кроликов патологических процессах.

Как уже отмечалось ранее, хроническая гиперактивация РААС, сопровождающаяся повышением уровня АТ II в плазме и тканях, ведет к развитию ряда сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. Наличие таких патологий, как АГ и почечная недостаточность, не только связано с более неблагоприятным клиническим прогнозом у больных КАС [50, 51], но и может становиться причиной появления или ускорения прогрессии этой болезни [52, 53]. Например, АГ часто сопутствует КАС, а ее основное влияние на прогрессирование клапанной кальцификации объясняется повышением механической нагрузки на створки клапана вследствие воздействия на них аномальной гемодинамики [54]. Кроме того, считается, что АГ может выступать в качестве триггера КАС, способствуя повреждению эндотелиального слоя створок [55]. В свою очередь ХПН дополнительно ускоряет и усиливает процессы кальцификации АК, поскольку провоцирует нарушения кальций-фосфорного обмена и метаболизма ингибиторов минерализации, таких как фетуина-А и матриксного Gla-белка [56]. Поскольку АТ II задействован в патофизиологии этих заболеваний, можно говорить, что РААС оказывает не только прямое влияние на прогрессию КАС, провоцируя усиление воспалительных, фиброгенных и остеогенных реакций непосредственно в клапане, но и способствует развитию порока через изменение гемодинамических и биохимических параметров внутренней среды организма.

Механизмы образования и накопления АТ II в пораженных клапанах

Ангиотензин II образуется в ходе каскада реакций, включающих активацию ренина, расщепление ангиотензиногена до АТ I и переход АТ I в АТ II. Ренин представляет собой фермент из класса гидролаз, он образуется из проренина, синтезируемого в почках [13]. Активация проренина может происходить двумя способами, включающими необратимое протеолитическое отщепление 43-аминокислотного просегмента и обратимое изменение конформации при связывании с (про) рениновым рецептором (ПРР), в ходе которого просегмент выходит из каталитического центра фермента, но не отделяется от него [34]. Предположительно, опосредуемый ПРР непротеолитический механизм образования ренина может локально активировать РААС в тканях пораженных клапанов [35]. ПРР способен связываться и с проренином, и с ренином [34, 35], причем это взаимодействие увеличивает ферментативную активность последнего в 4–5 раз [34]. Поскольку одной из основных функций ренина является гидролиз продуцируемого печенью ангиотензиногена до АТ I, активация этого фермента в клапане будет способствовать локальному накоплению АТ I. В свою очередь АТ I, как считается, не обладает биологической активностью и служит субстратом для АПФ, химазы или катепсина G, под действием которых он превращается в АТ II [35]. Существует и альтернативный путь получения АТ II из недавно открытых промежуточных пептидов АТ (1-12) и АТ (1-25), причем ренин и АПФ не участвуют в этом каскаде. АТ (1-12) и АТ (1-25), вероятно, образуются из ангиотензиногена под действием неопознанных ферментов и далее преобразуются химазой в АТ II [57–59]. Важно отметить, что опосредованный химазой переход АТ (1-12) в АТ II, по-видимому, является основным путем образования АТ II в тканях сердца [60, 61].

Примечательно, что в стенозированных АК наблюдается повышенное содержание основных компонентов РААС и в частности всех трех АТ II-образующих ферментов [37, 39, 62]. Накопление последних тесно связано с липидной и лейкоцитарной инфильтрацией, сопровождающих воспалительные процессы на ранних стадиях КАС. Показано, что в тканях пораженных клапанов формируются плотные клеточные инфильтраты, состоящие преимущественно из макрофагов, Т-лимфоцитов и тучных клеток [63–65]. При этом макрофаги продуцируют АПФ [39], тогда как тучные клетки высвобождают химазу и катепсин G [37, 62]. Еще одним важнейшим источником АПФ в тканях клапанов, по-видимому, становятся циркулирующие в крови липопротеины, к которым прикрепляется фермент. Давно известно, что липидная инфильтрация имеет место у больных КАС [66, 67]

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

и сегодня отложение липопротеинов в матриксе клапана считается ключевым звеном этого заболевания [68]. Иммуногистохимические исследования демонстрируют колокализацию АТ II, АПФ и внеклеточного аполипопротеина в тканях хирургически удаленных АК [39]. Кроме того, посредством метода вестерн-блоттинга выявлена ассоциация между АПФ и ЛПНП в плазме крови [39].

Таким образом, уже на ранних стадиях КАС в клапане присутствуют все компоненты, необходимые для активации РААС: осаждение в матриксе створок липопротеинов с последующим их окислением провоцирует развитие интенсивной воспалительной реакции и фиброза, вследствие чего клапан инфильтрируется иммунными клетками [69], причем и липопротеины, и лейкоциты являются источниками АТ II-образующих ферментов. По мере активации РААС эти взаимосвязи, вероятно, начинают работать по принципу положительной обратной связи. Как известно, АТ II может усиливать синтез клетками протеогликанов [70]. Благодаря способности последних связывать липопротеины [71, 72], а также свойству АТ II увеличивать продукцию клетками кислородных радикалов, процессы аккумуляции и окисления липопротеинов в пораженном клапане постепенно усиливаются, что в свою очередь ведет к усилению воспаления и еще большему увеличению липидной и лейкоцитарной инфильтрации. Другими словами, формируется порочный круг: чем больше АТ II накапливается в тканях пораженного клапана, тем активнее протекают воспалительные и фиброзные реакции; в свою очередь усиление этих процессов приводит к увеличению концентрации АТ II (рис. 1).

Прочие компоненты РААС

и их возможная роль в клапанной кальцификации

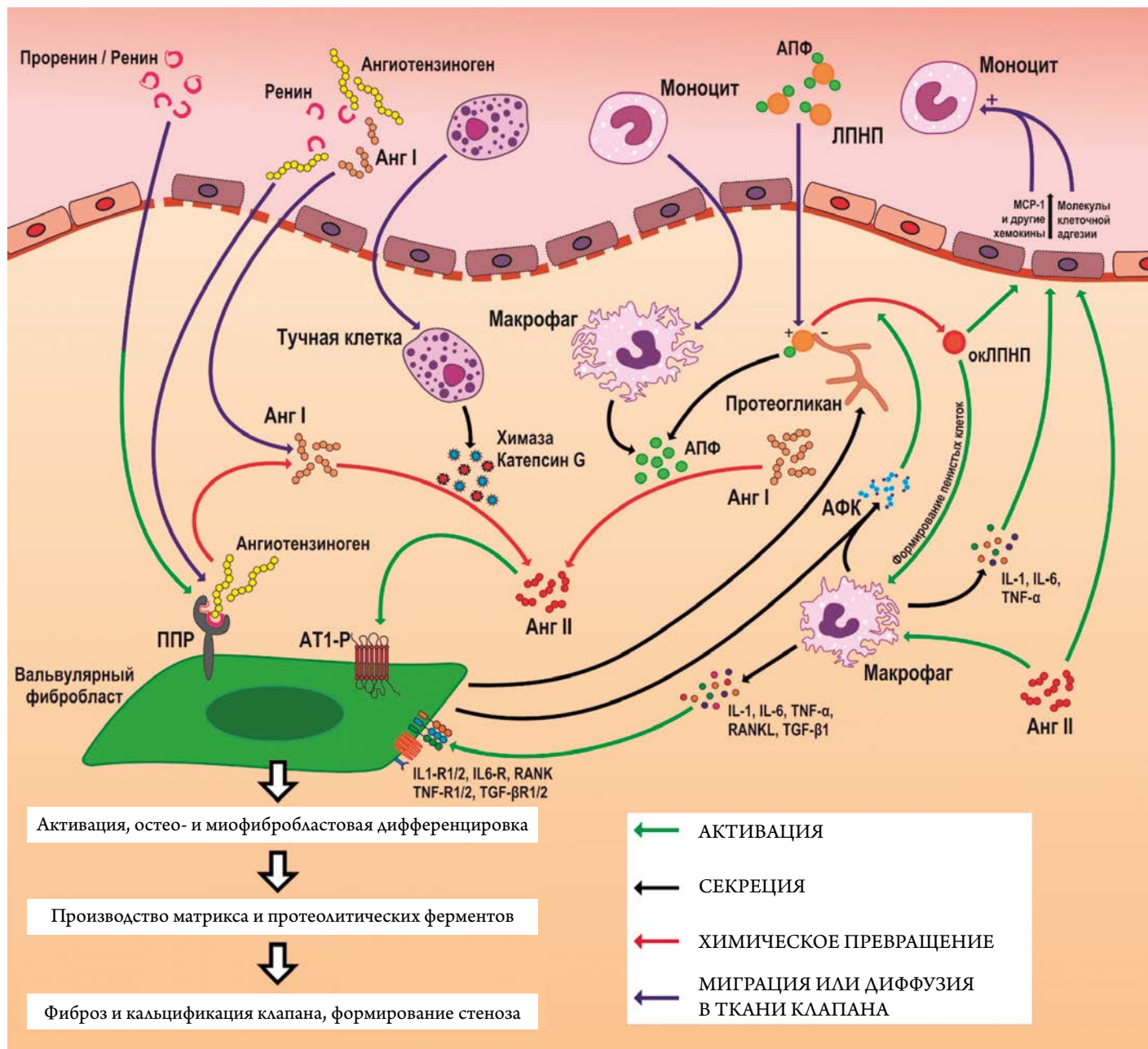
В соответствии с современными взглядами, РААС включает значительно больше компонентов, чем предполагалось изначально. Помимо ренина, проренина, альдостерона, АТ I/II, АПФ, АТ1-Р и АТ2-Р, а также ранее упомянутых АТ (1-12) и АТ (1-25), в состав РААС входит множество пептидов, таких как АТ А/(1-5)/(1-7)/(1-9)/(2-8)/(3-8), аламандин, ангиотектин и др. [34, 35, 41]. В целом их физиологические функции изучены хуже, чем таковые АТ II. Предполагается, что часть АТ-пептидов представляет собой биологически инертные продукты деградации ангиотензиногена, АТ I и АТ II [41]. Тем не менее постепенно накапливаются доказательства того, что большинство этих соединений все же являются биоактивными и могут участвовать в модуляции функций РААС. Таким образом, они могут вносить определенный вклад в процессы клапанной кальцификации. Далее кратко рассматриваются функции наи-

более изученных АТ-пептидов. Сводная информация по основным рассматриваемым соединениям приведена на схеме (рис. 2).

Ангиотензин (1-7). Среди других недавно выявленных АТ-пептидов функциональные эффекты АТ (1-7) изучены наиболее подробно. АТ (1-7) образуется при деградации АТ II или АТ (1-9) [34]. Преобразование АТ II в АТ (1-7) происходит при участии открытого в 2000 году АПФ2 [73], тогда как переход АТ (1-9) в АТ (1-7) катализируется АПФ [34]. Считается, что физиологические функции АТ (1-7) противоположны функциям АТ II [74, 75]. АТ (1-7) взаимодействует с Mas-рецепторами (Mas-R) и передает сигналы, активирующие эндотелиально-протективные, кардиопротективные, вазодилатирующие, противовоспалительные, антипролиферативные и антифиброзные реакции [34, 35, 41]. Важное значение АТ (1-7) и Mas-R в поддержании сердечно-сосудистого гомеостаза продемонстрировано на Mas-R-нокаутных мышцах, подверженным развитию АГ и нарушению функции эндотелия, связанной с уменьшением экспрессии синтазы оксида азота и снижением производства оксида азота и увеличением концентрации радикалов кислорода [76]. Помимо прочего, система АПФ2/АТ (1-7)/Mas-R не только активирует сигналы, противодействующие таковым системы АПФ/АТII/АТ1-Р, но и препятствует действию АТ II за счет усиления его деградации ферментом АПФ2 [74]. Важная роль последнего подтверждается результатами исследований на АПФ2-дефицитных мышцах [77, 78] и гипертензивных крысах [79], демонстрирующими развитие патологических изменений в сердцах животных при недостатке АПФ2.

Примечательно, что в пораженных АК наряду с активацией АПФ/АТII/АТ1-Р наблюдается резкое снижение экспрессии компонентов системы АПФ2/АТ (1-7)/Mas-R [80]. Таким образом, усиление неблагоприятного воздействия АТ II и гиперактивация РААС в тканях пораженных клапанов могут быть отчасти связаны со снижением уровней АПФ2 и АТ (1-7), а также пониженной экспрессией Mas-R и АТ2-Р [80]. Это открытие предполагает, что система АПФ2/Анг (1-7)/Mas-R может стать перспективной терапевтической мишенью у больных КАС, поскольку она является естественным ингибитором АТ II [35]. С другой стороны, не все эксперименты демонстрируют положительное влияние АТ (1-7) на сердечно-сосудистую систему и его антагонизм с АТ II [81–83]. Так, инфузии АТ (1-7) или его антагониста А-779 не оказывали влияния на индуцированное АТ II хроническое повышение АД у крыс [81]. Кроме того, особенности функционирования системы АПФ2/АТ (1-7)/Mas-R все еще не изучены должным образом и имеются данные, что АТ (1-7) также может участвовать в ряде патологических процессов. Например, введение

Рисунок 1. Потенциальная роль РААС в патофизиологии КАС



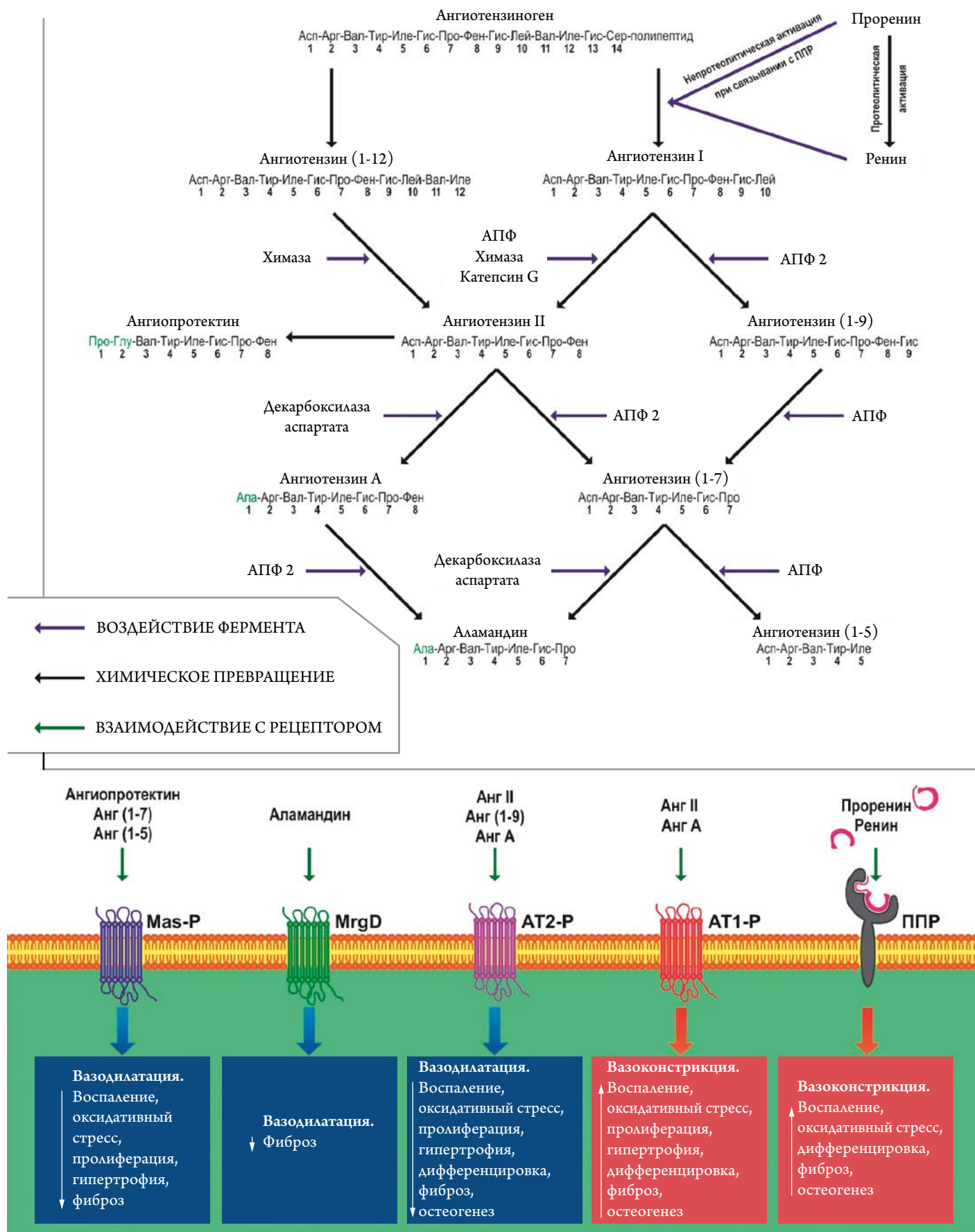
AngI/II – ангиотензины I и II, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, AT1-R – рецептор ангиотензина II типа 1, АФК – активные формы кислорода, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, окЛПНП – окисленные липопротеины низкой плотности, PRR – (про)ренниновый рецептор, IL-1/6 – интерлейкины-1 и -6, MCP-1 – моноцитарный хемотаксический белок-1, RANKL – лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-β, TGF-β – трансформирующий ростовой фактор бета, TNF-α – фактор некроза опухоли альфа, IL1-R1/2 – рецепторы интерлейкина-1 типа 1 и 2, IL6-R – рецептор интерлейкина-6, RANKL – рецептор-активатор ядерного фактора каппа-β, TGF-βR1/2 – рецепторы трансформирующего ростового фактора бета типа 1 и 2, TNF-R1/2 – рецепторы фактора некроза опухоли типа 1 и 2.

подвергнутым субтотальной нефрэктомии крысам АТ (1-7) приводит к увеличению АД, фиброзу и гипертрофии сердца, на основании чего сделан вывод о возможном пагубном воздействии АТ (1-7) на сердечно-сосудистую систему при наличии почечной недостаточности [82]. В другом исследовании показано, что инфузия АТ (1-7) заметно ускоряет прогрессирующую диабетическую нефропатию у диабетических крыс, причем введение АТ (1-7) подопытным животным сопровождается явной

дисрегуляцией РААС, связанной с резким снижением экспрессии мРНК АПФ2, Mas-Р и AT2-Р, и увеличением уровней мРНК АПФ и AT1-Р [83].

Ангиотензин (1-9). Данный пептид образуется при катализируемом АПФ2 расщеплении АТ I [73], его выявленные физиологические функции во многом аналогичны таковым АТ (1-7) [84, 85]. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* указывают на то, что АТ (1-9) обладает выраженными антигипертензивными, антиокислительными,

Рисунок 2. Основные компоненты РААС и их физиологические функции



Анг – ангиотензин, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, AT1-P – рецептор ангиотензина II типа 1, AT2-P – рецептор ангиотензина II типа 2, Mas-P – mas-рецептор, MrgD – mas-зависимый G-белок-связанный рецептор типа D, PRR – (про)рениновый рецептор.

антипролиферативными, антифибротическими и антигипертрофическими свойствами [86–88]. Также показано, что АТ (1-9) подавляет активность АПФ и снижает циркулирующие уровни АТ II у гипертензивных крыс [87]. В отличие от АТ (1-7), функциональные эффекты АТ (1-9) опосредуются не через Mas-R, а через АТ2-R [87–90].

Ангиотензин (1-5). АТ (1-5) является продуктом деградации АТ (1-7) и образуется при взаимодействии последнего с АПФ [91]. Сообщается, что АТ (1-5) стимулирует продукцию предсердного натрийуретического пептида у крыс через взаимодействие с Mas-R и активацию сигнального каскада PI3K/Akt/NOS, причем его секреторный эффект аналогичен таковому АТ (1-7) и АТ (1-9) [91]. Хотя функции АТ (1-5) изучены слабо, судя по всему, они во многом подобны таковым АТ (1-7) и АТ (1-9).

Аламандин. По своим физиологическим функциям аламандин сходен с АТ (1-7) и АТ (1-9), однако функциональные эффекты данного пептида опосредуются через его собственный специфический рецептор MrgD [92–94]. Эксперименты на животных показывают, что аламандин обладает вазодилатирующими и гипотензивными свойствами, а также препятствует фиброзу [93, 95]. В то же время он не влияет на процессы пролиферации в культивируемых опухолевых клетках человека [93]. Аламандин образуется при катализируемой АПФ2 деградации АТ А, а также из АТ (1-7) путем ферментативного декарбоксилирования аспарагиновой кислоты [34, 93]. Стоит отметить, что он не взаимодействует с Mas-R и АТ2-R [93].

Ангиопротектин. Ангиопротектин представляет собой еще один пептид РААС, образующийся из АТ II ферментативным путем [96]. Его функции практически не изучены. Известно, что он вызывает вазодилатацию через взаимодействие с Mas-R [96].

Ангиотензин А. Данный пептид открыт в 2007 году [97]. Установлено, что он присутствует в плазме здоровых людей в концентрации, составляющей порядка 20% концентрации АТ II. При этом у людей, страдающих почечной недостаточностью на конечной стадии, отношение АТ А к АТ II резко увеличивается [97]. По всей видимости, АТ А образуется из АТ II путем декарбоксилирования аспарагиновой кислоты декарбоксилазой аспартата, выделяемой мононуклеарными лейкоцитами [97]. Накопившаяся к настоящему моменту информация свидетельствует о том, что функциональная роль АТ А может быть сходна с таковой его предшественника [34, 92]. Как и АТ II, АТ А индуцирует вазоконстрикцию и стимулирует повышение АД, хотя и со значительно меньшей эффективностью [95, 97–99]. Также АТ А усиливает процессы клеточной пролиферации, причем он оказывает более выраженный эффект, чем АТ II [92]. Считается,

что основные эффекты АТ А опосредуются через АТ1-R [92], хотя некоторые исследователи предполагают существование еще неоткрытого рецептора для данного пептида [99]. Также АТ А может связываться с АТ2-R, а его аффинность к этому рецептору аналогична [98] или даже выше таковой АТ II [97]. Тем не менее, физиологическая роль взаимодействия АТ А с АТ2-R не изучена [92].

Итак, основываясь на вышесказанном, следует подчеркнуть, что РААС не является простым линейным каскадом и включает множество сложно взаимодействующих компонентов. Учитывая слабую изученность большинства Анг-пептидов, трудно сделать однозначный вывод касательно их потенциальной роли в патогенезе КАС. Тем не менее, с учетом того, что многие из них биоактивны и оказывают заметное влияние на ремоделирование тканей сердца и функции сердечно-сосудистой системы в целом, имеется сильное основание предполагать их участие в патофизиологии клапанной кальцификации. Судя по всему, такие пептиды, как АТ II и, возможно, АТ А, ускоряют фиброзно-склеротическое ремоделирование и минерализацию створок, в то время как другие компоненты РААС, включая АТ (1-5)/(1-7)/(1-9) и аламандин, могут им противодействовать, однако эта гипотеза нуждается в экспериментальной проверке.

Модуляция активности РААС в управлении патогенезом КАС

Влияние ингибиторов АПФ и антагонистов АТ1-R на прогрессию КАС

Сегодня РААС остается главной терапевтической мишенью в поиске медикаментозного лечения КАС [35]. Результаты экспериментальных работ на животных показывают, что ингибирование РААС способствует уменьшению неблагоприятных гистопатологических событий, включающих развитие эндотелиальной дисфункции и фиброза, накопление липидов и формирование лейкоцитарных инфильтратов [49, 100, 101]. Кроме того, использование иАПФ способствует замедлению гемодинамической прогрессии КАС у подопытных кроликов [100].

В свою очередь результаты клинических исследований по эффективности иАПФ в замедлении прогрессирования КАС остаются спорными. К настоящему моменту проведено три маломасштабных рандомизированных контролируемых испытания, оценивающих безопасность и эффективность иАПФ [102–104] в терапии КАС. Результаты исследований свидетельствуют о том, что иАПФ хорошо переносятся пациентами даже с тяжелым стенозом, а их применение способствует улучшению гемодинамических параметров и замедлению гемодинамической прогрессии КАС. Тем не менее, для подтверж-

дения этих выводов и определения их клинической значимости требуются крупные проспективные испытания, которые пока еще не проводились.

В настоящее время опубликованы три ретроспективных исследования, согласно которым при терапии КАС могут быть полезны блокаторы АТ1-Р [105–107]. Важно отметить, что согласно данным одного из исследований именно БРА, а не иАПФ замедляют прогрессию КАС и уменьшают вероятность неблагоприятных клинических исходов [105]. Эти выводы подтверждаются результатами другого ретроспективного исследования, которое также указывает на неэффективность иАПФ в лечении КАС [108]. С другой стороны, ретроспективный анализ 123 пациентов, которым дважды с интервалом в 2,5 года выполнялась электронно-лучевая компьютерная томография, показал, что у принимавших иАПФ пациентов скорость кальцификации АК оказалась значительно ниже, чем у пациентов, не получавших такого лечения [109]. Кроме того, результаты недавнего наблюдательного исследования [110], включающие анализ более 2 117 пациентов с аортальным стенозом, показывают, что терапия иАПФ и БРА связана с лучшей выживаемостью и меньшим риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных КАС.

Итак, как уже было отмечено выше, результаты приведенных клинических исследований довольно противоречивы. Следует учесть, что они проведены на небольших выборках и этого явно недостаточно, чтобы сделать однозначные выводы. Только крупные долгосрочные рандомизированные исследования помогут разобраться в имеющихся противоречиях и четко установить терапевтические эффекты иАПФ и БРА на прогрессию КАС.

Терапия сопутствующих КАС патологий через модуляцию РААС

Несмотря на то, что сегодня не разработано методов неинвазивного лечения КАС, медикаментозная терапия играет большую роль в коррекции сопутствующих патологий у пациентов с этим заболеванием. Фактически, большая часть неблагоприятных клинических исходов у пациентов с КАС связана с гипертрофией и дисфункцией ЛЖ, которые возникают в ответ на стенозирование аортального отверстия и усиливаются системной АГ. Таким образом, потенциальные цели консервативного лечения, направленного на улучшение клинических исходов у пациентов с КАС, должны включать не только контроль за развитием патологических изменений в самом клапане, но и терапию ряда других патологических состояний сердечно-сосудистой системы, таких как АГ и гипертрофия ЛЖ.

Известно, что ингибирование РААС способствует снижению АД и уменьшению гипертрофии ЛЖ, что позволяет улучшить показатели выживаемости и другие важные

клинические события у пациентов с СН и сниженной ФВ ЛЖ [7]. Также при снижении АД и уменьшении массы ЛЖ уменьшаются и механические нагрузки на створки, что теоретически может способствовать замедлению процессов кальцификации АК. Известно, что активация вальвулярных интерстициальных клеток, их переход к миофибробластическому и остеобластическому фенотипам, а также начало процессов неадаптивного ремоделирования тканей отчасти регулируются свойствами матрикса и интенсивностью механического воздействия [111, 112]. Эксперимент *ex vivo* с растяжением в биореакторе фрагментов створок АК свиньи демонстрирует, что при увеличении механической нагрузки на ткани сверх физиологической нормы повышается экспрессия остеоиндуктивных цитокинов и белков костного матрикса, усиливаются процессы апоптоза и кальцификации [113]. Таким образом, снижение давления крови и уменьшение нагрузок на створки у больных КАС, возможно, будет способствовать снижению интенсивности аналогичных процессов в тканях пораженных клапанов.

Учитывая данные литературных источников, можно сделать следующий вывод: несмотря на то, что ингибирование РААС не может быть рекомендовано в качестве специфического лечения КАС, разработка терапии на основе ее модуляторов кажется наиболее перспективным направлением, поскольку благодаря такому подходу можно воздействовать сразу на несколько патологических процессов, включая клапанную кальцификацию, АГ и гипертрофию ЛЖ. Важно подчеркнуть, что обеспокоенность по поводу риска значительных гипотензивных эффектов у больных КАС, вызванных приемом иАПФ и БРА, по всей видимости, необоснована: большинство пациентов, включая больных с дисфункцией ЛЖ, переносят лечение иАПФ и БРА без значимой гипотензии или иных побочных эффектов [102–104, 110, 114], а прием таких препаратов не связан с увеличением показателей смертности от внезапной сердечной смерти или иных сердечно-сосудистых событий у пациентов с КАС [115]. Таким образом, основываясь на имеющихся данных, можно говорить о высокой степени безопасности ингибиторов РААС при терапии больных КАС, однако, как уже отмечалось выше, для подтверждения этих выводов требуются крупномасштабные исследования.

Пути модуляции активности РААС в лечении КАС

Стоит отметить, что существует несколько путей модуляции активности РААС в сердечных клапанах. В первую очередь сюда относятся препараты, снижающие эффективность передачи сигналов системой АПФ/АТII/АТ1-Р за счет снижения производства АТ II или блокирования АТ1-Р. К ним относятся рассмотренные ранее иАПФ и БРА. Но, вполне возможно, что только лишь иАПФ и БРА недостаточно для управления активацией РААС

ограниченным, а результаты клинических исследований ее ингибиторов весьма неоднозначны. Сегодня модуляция активности РААС посредством применения иАПФ и БРА не может рекомендоваться в качестве лечения КАС, но, вероятно, в будущем эта ситуация может измениться с появлением крупномасштабных проспективных исследований, позволяющих установить точные терапевтические эффекты и оценить клиническую значимость уже существующих модуляторов РААС. С другой стороны, требуются новые фундаментальные исследования для определения роли недавно открытых компонентов РААС в клапанном гомеостазе и процессах кальцификации, которые могут стать ключом к разработке эффективных методов фармакотерапии КАС и других ССЗ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lindman BR, Clavel M-A, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM et al. Calcific aortic stenosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2(1):16006. DOI: 10.1038/nrdp.2016.6
- Authors/Task Force Members, Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European Heart Journal*. 2012;33(19):2451–96. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs109
- d'Arcy JL, Prendergast BD, Chambers JB, Ray SG, Bridgewater B. Valvular heart disease: the next cardiac epidemic. *Heart*. 2011;97(2):91–3. DOI: 10.1136/hrt.2010.205096
- Iung B, Vahanian A. Degenerative calcific aortic stenosis: a natural history. *Heart*. 2012;98(Suppl 4):iv7–13. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-302395
- Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM et al. Aortic Stenosis in the Elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(11):1002–12. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.015
- Thaden JJ, Nkomo VT, Enriquez-Sarano M. The Global Burden of Aortic Stenosis. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2014;56(6):565–71. DOI: 10.1016/j.pcad.2014.02.006
- Marquis-Gravel G, Redfors B, Leon MB, Gènéreux P. Medical Treatment of Aortic Stenosis. *Circulation*. 2016;134(22):1766–84. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023997
- Salas MJ, Santana O, Escolar E, Lamas GA. Medical Therapy for Calcific Aortic Stenosis. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2012;17(2):133–8. DOI: 10.1177/1074248411416504
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2017;38(36):2739–91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391
- Lindman BR, Bonow RO, Otto CM. Current Management of Calcific Aortic Stenosis. *Circulation Research*. 2013;113(2):223–37. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.300084
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135(25):e1159–95. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000503
- Gulyaev N.I., Varavin N.A., Korovin A.E., Kuznetsov V.V., Yakovlev V.V., Gordienko A.V. Modern aspects of pathogenesis of calcification of the aortic valve. *Bulletin of Saint-Petersburg State University*. 2016;3:20–34. [Russian: Гуляев Н. И., Варавин Н. А., Коровин А. Е., Кузнецов В. В., Яковлев В. В., Гордиенко А. В. Современные аспекты патогенеза

Список сокращений

АТ – ангиотензин, АГ – артериальная гипертензия, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, АТ1-Р и АТ2-Р – рецепторы АП типа 1 и 2, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, КАС – кальцинирующий аортальный стеноз, ПРР – (про) рениновый рецептор, Mas-Р – Mas-рецептор.

Конфликт интересов не заявлен.

Работа выполнена в рамках комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН по фундаментальной теме НИИ КПССЗ № 0546-2015-0011 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

- кальциноза аортальных полулуний (обзор литературы). *Вестник СПбГУ*. 2016;3:20-34]. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2016.302
- Pacurari M, Kafoury R, Tchounwou PB, Ndebele K. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Vascular Inflammation and Remodeling. *International Journal of Inflammation*. 2014;2014:689360. DOI: 10.1155/2014/689360
- Cao W, Hu N, Yuan Y, Cheng J, Guo X, Wang Y et al. Effects of Tiliarin on Proliferation, Migration and TGF- β /Smad Signaling in Rat Vascular Smooth Muscle Cells Induced with Angiotensin II: Pharmacological effect of Talinin on rat vascular smooth muscle cells. *Phytotherapy Research*. 2017;31(8):1240–8. DOI: 10.1002/ptr.5846
- Chen T, Li M, Fan X, Cheng J, Wang L. Sodium Tanshinone IIA Sulfonate Prevents Angiotensin II-Induced Differentiation of Human Atrial Fibroblasts into Myofibroblasts. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018;2018:6712585. DOI: 10.1155/2018/6712585
- Wu X, Liu Y, An J, Li J, Lv W, Geng S et al. Piperlongumine inhibits angiotensin II-induced extracellular matrix expression in cardiac fibroblasts. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2018;119(12):10358–64. DOI: 10.1002/jcb.27379
- Barhoumi T, Fraulob-Aquino JC, Mian MOR, Ouerd S, Idris-Khodja N, Huo K-G et al. Matrix metalloproteinase-2 knockout prevents angiotensin II-induced vascular injury. *Cardiovascular Research*. 2017;113(14):1753–62. DOI: 10.1093/cvr/cvx115
- Kong J, Zhang Y, Liu S, Li H, Liu S, Wang J et al. Melatonin attenuates angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm through the down-regulation of matrix metalloproteinases. *Oncotarget*. 2017;8(9):14283–93. DOI: 10.18632/oncotarget.15093
- Guo F, Chen X-L, Wang F, Liang X, Sun Y-X, Wang Y-J. Role of Angiotensin II Type 1 Receptor in Angiotensin II-Induced Cytokine Production in Macrophages. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 2011;31(4):351–61. DOI: 10.1089/jir.2010.0073
- Manuneechi Cholan P, Cartland SP, Dang L, Rayner BS, Patel S, Thomas SR et al. TRAIL protects against endothelial dysfunction in vivo and inhibits angiotensin-II-induced oxidative stress in vascular endothelial cells in vitro. *Free Radical Biology and Medicine*. 2018;126:341–9. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.08.031
- Tian H, Yu D, Hu Y, Zhang P, Yang Y, Hu Q et al. Angiotensin II upregulates cyclophilin A by enhancing ROS production in rat cardiomyocytes. *Molecular Medicine Reports*. 2018;18(5):4349–55. DOI: 10.3892/mmr.2018.9448
- Han C, Liu J, Liu X, Li M. Angiotensin II induces C-reactive protein expression through ERK1/2 and JNK signaling in human aortic endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2010;212(1):206–12. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.020
- Ruiz-Ortega M, Ruperez M, Lorenzo O, Esteban V, Blanco J, Mezzano S et al. Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory

- matory cytokines and chemokines in the kidney. *Kidney International*. 2002;82:S12–22. DOI: 10.1046/j.1523-1755.62.s82.4.x
24. Osako MK, Nakagami H, Shimamura M, Koriyama H, Nakagami F, Shimizu H et al. Cross-Talk of Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand Signaling With Renin-Angiotensin System in Vascular Calcification. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2013;33(6):1287–96. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.301099
25. Pueyo ME, Gonzalez W, Nicoletti A, Savoie F, Arnal JF, Michel JB. Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor-kappaB activation induced by intracellular oxidative stress. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2000;20(3):645–51. DOI: 10.1161/01.atv.20.3.645
26. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cifková R, Dominiczak AF et al. Hypertension. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4(1):18014. DOI: 10.1038/nrdp.2018.14
27. Montecucco F, Pende A, Mach F. The Renin-Angiotensin System Modulates Inflammatory Processes in Atherosclerosis: Evidence from Basic Research and Clinical Studies. *Mediators of Inflammation*. 2009; 2009:752406. DOI: 10.1155/2009/752406
28. Sata M, Fukuda D. Crucial role of renin-angiotensin system in the pathogenesis of atherosclerosis. *The Journal of Medical Investigation*. 2010;57(1–2):12–25. DOI: 10.2152/jmi.57.12
29. George AJ, Thomas WG, Hannan RD. The renin-angiotensin system and cancer: old dog, new tricks. *Nature Reviews Cancer*. 2010;10(11):745–59. DOI: 10.1038/nrc2945
30. Ishikane S, Takahashi-Yanaga F. The role of angiotensin II in cancer metastasis: Potential of renin-angiotensin system blockade as a treatment for cancer metastasis. *Biochemical Pharmacology*. 2018; 151:96–103. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.03.008
31. Chu KY, Leung PS. Angiotensin II in type 2 diabetes mellitus. *Current Protein & Peptide Science*. 2009;10(1):75–84. DOI: 10.2174/138920309787315176
32. Ribeiro-Oliveira AJr, Nogueira AI, Pereira RM, Boas WW, Dos Santos RA, Simões e Silva AC. The renin-angiotensin system and diabetes: An update. *Vascular Health and Risk Management*. 2008;4(4):787–803. DOI: 10.2147/VHRM.S1905
33. Remuzzi G, Perico N, Macia M, Ruggenenti P. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney International*. 2005;99:S57–65. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.09911.x
34. Balakumar P, Jagadeesh G. A century old renin-angiotensin system still grows with endless possibilities: AT1 receptor signaling cascades in cardiovascular physiopathology. *Cellular Signalling*. 2014;26(10):2147–60. DOI: 10.1016/j.cellsig.2014.06.011
35. Peltonen T, Ohukainen P, Ruskoaho H, Rysä J. Targeting vasoactive peptides for managing calcific aortic valve disease. *Annals of Medicine*. 2017;49(1):63–74. DOI: 10.1080/07853890.2016.1231933
36. Karnik SS, Unal H, Kemp JR, Tirupula KC, Eguchi S, Vanderheyden PML et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCIX. Angiotensin Receptors: Interpreters of Pathophysiological Angiotensinergic Stimuli. *Pharmacological Reviews*. 2015;67(4):754–819. DOI: 10.1124/pr.114.010454
37. Helske S, Lindstedt KA, Laine M, Mäyränpää M, Werkkala K, Lommi J et al. Induction of local angiotensin II-producing systems in stenotic aortic valves. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(9):1859–66. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.07.054
38. Peltonen T, Näpänkangas J, Vuolteenaho O, Ohtonen P, Soini Y, Juvenon T et al. Apelin and its receptor APJ in human aortic valve stenosis. *The Journal of Heart Valve Disease*. 2009;18(6):644–52. PMID: 20099713
39. O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, McDonald TO, Olin-Lewis K, Otto CM et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation*. 2002;106(17):2224–30. DOI: 10.1161/01.cir.0000035655.45453.d2
40. Li XC, Zhuo JL. Nuclear factor- κ B as a hormonal intracellular signaling molecule: focus on angiotensin II-induced cardiovascular and renal injury: Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 2008;17(1):37–43. DOI: 10.1097/MNH.0b013e3282f2903c
41. Zablocki D, Sadoshima J. Angiotensin II and Oxidative Stress in the Failing Heart. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2013;19(10):1095–109. DOI: 10.1089/ars.2012.4588
42. Liberman M, Bassi E, Martinatti MK, Lario FC, Wosniak J, Pomerantzeff PMA et al. Oxidant Generation Predominates Around Calcifying Foci and Enhances Progression of Aortic Valve Calcification. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008;28(3):463–70. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.156745
43. Miller JD, Chu Y, Brooks RM, Richenbacher WE, Peña-Silva R, Heistad DD. Dysregulation of Antioxidant Mechanisms Contributes to Increased Oxidative Stress in Calcific Aortic Valvular Stenosis in Humans. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(10):843–50. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.05.043
44. Rajamannan N. Role of Oxidative Stress in Calcific Aortic Valve Disease: From Bench to Bedside - The Role of a Stem Cell Niche. In: *Oxidative Stress and Chronic Degenerative Diseases - A Role for Antioxidants* Morales-Gonzalez JA, editor - Croatia: InTech;2013.
45. Morgan MJ, Liu Z. Reactive oxygen species in TNF α -induced signaling and cell death. *Molecules and Cells*. 2010;30(1):1–12. DOI: 10.1007/s10059-010-0105-0
46. Belhadj Slimei I, Najjar T, Ghram A, Dabbebi H, Ben Mrad M, Abdrabbah M. Reactive oxygen species, heat stress and oxidative-induced mitochondrial damage. A review. *International Journal of Hyperthermia*. 2014;30(7):513–23. DOI: 10.3109/02656736.2014.971446
47. Xie C, Shen Y, Hu W, Chen Z, Li Y. Angiotensin II promotes an osteoblast-like phenotype in porcine aortic valve myofibroblasts. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2016;28(2):181–7. DOI: 10.1007/s40520-015-0408-2
48. Fujisaka T, Hoshiga M, Hotchi J, Takeda Y, Jin D, Takai S et al. Angiotensin II promotes aortic valve thickening independent of elevated blood pressure in apolipoprotein-E deficient mice. *Atherosclerosis*. 2013;226(1):82–7. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.055
49. Arishiro K, Hoshiga M, Negoro N, Jin D, Takai S, Miyazaki M et al. Angiotensin Receptor-1 Blocker Inhibits Atherosclerotic Changes and Endothelial Disruption of the Aortic Valve in Hypercholesterolemic Rabbits. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(13):1482–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.11.043
50. Masuda C, Dohi K, Sakurai Y, Bessho Y, Fukuda H, Fujii S et al. Impact of Chronic Kidney Disease on the Presence and Severity of Aortic Stenosis in Patients at High Risk for Coronary Artery Disease. *Cardiovascular Ultrasound*. 2011;9(1):31. DOI: 10.1186/1476-7120-9-31
51. Rieck ÅE, Cramariuc D, Boman K, Gohlke-Bärwolf C, Staal EM, Lønnebakken MT et al. Hypertension in Aortic Stenosis: Implications for Left Ventricular Structure and Cardiovascular Events. *Hypertension*. 2012;60(1):90–7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194878
52. Perkovic V, Hunt D, Griffin SV, du Plessis M, Becker GJ. Accelerated Progression of Calcific Aortic Stenosis in Dialysis Patients. *Nephron Clinical Practice*. 2004;94(2):c40–5. DOI: 10.1159/000071280
53. Tastet L, Capoulade R, Clavel M-A, Larose É, Shen M, Dahou A et al. Systolic hypertension and progression of aortic valve calcification in patients with aortic stenosis: results from the PROGRESSA study. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2017;18(1):70–8. DOI: 10.1093/ehjci/jew013
54. Liakos CI, Grassos CA, Papadopoulos DP, Dimitriadis KS, Tsioufis CP, Tousoulis D. Arterial hypertension and aortic valve stenosis: Shedding light on a common “liaison”. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2017;58(4):261–6. DOI: 10.1016/j.hjc.2017.03.005
55. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific Aortic Stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(19):1854–63. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.093
56. Rattazzi M, Bertacco E, Del Vecchio A, Puato M, Faggini E, Pauletto P. Aortic valve calcification in chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2013;28(12):2968–76. DOI: 10.1093/ndt/gft310
57. Ahmad S, Varagic J, VonCannon JL, Groban L, Collawn JF, Dell'Italia LJ et al. Primacy of cardiac chymase over angiotensin converting enzyme

- as an angiotensin-(1-12) metabolizing enzyme. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2016;478(2):559–64. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.07.100
58. Nagata S, Hatakeyama K, Asami M, Tokashiki M, Hibino H, Nishiuchi Y et al. Big angiotensin-25: A novel glycosylated angiotensin-related peptide isolated from human urine. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2013;441(4):757–62. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.10.124
59. Nagata S, Kato J, Sasaki K, Minamino N, Eto T, Kitamura K. Isolation and identification of proangiotensin-12, a possible component of the renin-angiotensin system. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2006;350(4):1026–31. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.09.146
60. Ahmad S, Simmons T, Varagic J, Moniwa N, Chappell MC, Ferrario CM. Chymase-Dependent Generation of Angiotensin II from Angiotensin-(1-12) in Human Atrial Tissue. *PLoS ONE*. 2011;6(12):e28501. DOI: 10.1371/journal.pone.0028501
61. Ahmad S, Wei C-C, Tallaj J, Dell'Italia LJ, Moniwa N, Varagic J et al. Chymase mediates angiotensin-(1-12) metabolism in normal human hearts. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2013;7(2):128–36. DOI: 10.1016/j.jash.2012.12.003
62. Helske S, Syväntä S, Kupari M, Lappalainen J, Laine M, Lommi J et al. Possible role for mast cell-derived cathepsin G in the adverse remodelling of stenotic aortic valves. *European Heart Journal*. 2006;27(12):1495–504. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi706
63. Côté N, Mahmut A, Bosse Y, Couture C, Pagé S, Trahan S et al. Inflammation Is Associated with the Remodeling of Calcific Aortic Valve Disease. *Inflammation*. 2013;36(3):573–81. DOI: 10.1007/s10753-012-9579-6
64. Šteiner I, Krbal L, Rozkoš T, Harrer J, Laco J. Calcific aortic valve stenosis: Immunohistochemical analysis of inflammatory infiltrate. *Pathology - Research and Practice*. 2012;208(4):231–4. DOI: 10.1016/j.prp.2012.02.009
65. Šteiner I, Stejskal V, Žáček P. Mast cells in calcific aortic stenosis. *Pathology - Research and Practice*. 2018;214(1):163–8. DOI: 10.1016/j.prp.2017.07.016
66. O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, Kuusisto J, Alpers CE, Otto CM. Apolipoproteins B₁₀₀, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1996;16(4):523–32. DOI: 10.1161/01.atv.16.4.523
67. Olsson M, Thyberg J, Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1999;19(5):1218–22. DOI: 10.1161/01.atv.19.5.1218
68. Parisi V, Leosco D, Ferro G, Bevilacqua A, Pagano G, de Lucia C et al. The lipid theory in the pathogenesis of calcific aortic stenosis. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2015;25(6):519–25. DOI: 10.1016/j.numecd.2015.02.001
69. Mohty D, Pibarot P, Després J-P, Côté C, Arsenault B, Cartier A et al. Association Between Plasma LDL Particle Size, Valvular Accumulation of Oxidized LDL, and Inflammation in Patients with Aortic Stenosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008;28(1):187–93. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.154989
70. Tiede K, Stöter K, Petrik C, Chen WB, Ungefroren H, Kruse ML et al. Angiotensin II AT₁-receptor induces biglycan in neonatal cardiac fibroblasts via autocrine release of TGFβ in vitro. *Cardiovascular Research*. 2003;60(3):538–46. DOI: 10.1016/j.cardiores.2003.08.009
71. Neufeld EB, Zadrozny LM, Phillips D, Aponte A, Yu Z-X, Balaban RS. Decorin and biglycan retain LDL in disease-prone valvular and aortic subendothelial intimal matrix. *Atherosclerosis*. 2014;233(1):113–21. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.038
72. Osman N, Grande-Allen KJ, Ballinger ML, Getachew R, Marasco S, O'Brien KD et al. Smad2-dependent glycosaminoglycan elongation in aortic valve interstitial cells enhances binding of LDL to proteoglycans. *Cardiovascular Pathology*. 2013;22(2):146–55. DOI: 10.1016/j.carpath.2012.07.002
73. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circulation Research*. 2000;87(5):E1-9. DOI: 10.1161/01.res.87.5.e1
74. Ferreira AJ, Santos RAS, Bradford CN, Mecca AP, Sumners C, Katovich MJ et al. Therapeutic Implications of the Vasoprotective Axis of the Renin-Angiotensin System in Cardiovascular Diseases. *Hypertension*. 2010;55(2):207–13. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.140145
75. Iwai M, Horiuchi M. Devil and angel in the renin-angiotensin system: ACE-angiotensin II-AT₁ receptor axis vs. ACE2-angiotensin-(1-7)-Mas receptor axis. *Hypertension Research*. 2009;32(7):533–6. DOI: 10.1038/hr.2009.74
76. Alenina N, Xu P, Rentzsch B, Patkin EL, Bader M. Genetically altered animal models for Mas and angiotensin-(1-7): Transgenic animal models for Mas and angiotensin-(1-7). *Experimental Physiology*. 2008;93(5):528–37. DOI: 10.1113/expphysiol.2007.040345
77. Kassiri Z, Zhong J, Guo D, Basu R, Wang X, Liu PP et al. Loss of Angiotensin-Converting Enzyme 2 Accelerates Maladaptive Left Ventricular Remodeling in Response to Myocardial Infarction. *Circulation: Heart Failure*. 2009;2(5):446–55. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.840124
78. Zhong J, Basu R, Guo D, Chow FL, Byrns S, Schuster M et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2 Suppresses Pathological Hypertrophy, Myocardial Fibrosis, and Cardiac Dysfunction. *Circulation*. 2010;122(7):717–28. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.955369
79. Trask AJ, Groban L, Westwood BM, Varagic J, Ganten D, Gallagher PE et al. Inhibition of Angiotensin-Converting Enzyme 2 Exacerbates Cardiac Hypertrophy and Fibrosis in Ren-2 Hypertensive Rats. *American Journal of Hypertension*. 2010;23(6):687–93. DOI: 10.1038/ajh.2010.51
80. Peltonen T, Näpänkangas J, Ohtonen P, Aro J, Peltonen J, Soini Y et al. (Pro)renin receptors and angiotensin converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis in human aortic valve stenosis. *Atherosclerosis*. 2011;216(1):35–43. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.018
81. Collister JP, Nahey DB. Simultaneous administration of Ang(1-7) or A-779 does not affect the chronic hypertensive effects of angiotensin II in normal rats. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2010;11(2):99–102. DOI: 10.1177/1470320309359928
82. Velkoska E, Dean RG, Griggs K, Burchill L, Burrell LM. Angiotensin-(1-7) infusion is associated with increased blood pressure and adverse cardiac remodelling in rats with subtotal nephrectomy. *Clinical Science*. 2011;120(8):335–45. DOI: 10.1042/CS20100280
83. Shao Y, He M, Zhou L, Yao T, Huang Y, Lu L. Chronic angiotensin (17) injection accelerates STZ-induced diabetic renal injury 1. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2008;29(7):829–37. DOI: 10.1111/j.1745-7254.2008.00812.x
84. Mendoza-Torres E, Oyarzún A, Mondaca-Ruff D, Azocar A, Castro PF, Jalil JE et al. ACE2 and vasoactive peptides: novel players in cardiovascular/renal remodeling and hypertension. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2015;9(4):217–37. DOI: 10.1177/1753944715597623
85. Westermeier F, Bustamante M, Pavez M, García L, Chiong M, Ocaranza MP et al. Novel players in cardioprotection: Insulin like growth factor-1, angiotensin-(1-7) and angiotensin-(1-9). *Pharmacological Research*. 2015;101:41–55. DOI: 10.1016/j.phrs.2015.06.018
86. Ocaranza MP, Lavandero S, Jalil JE, Moya J, Pinto M, Novoa U et al. Angiotensin-(1-9) regulates cardiac hypertrophy in vivo and in vitro. *Journal of Hypertension*. 2010;28(5):1054–64. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328335d291
87. Ocaranza MP, Moya J, Barrientos V, Alzamora R, Hevia D, Morales C et al. Angiotensin-(1-9) reverses experimental hypertension and cardiovascular damage by inhibition of the angiotensin converting enzyme/Ang II axis. *Journal of Hypertension*. 2014;32(4):771–83. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000094
88. Zheng H, Pu S-Y, Fan X-F, Li X-S, Zhang Y, Yuan J et al. Treatment with angiotensin-(1-9) alleviates the cardiomyopathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biochemical Pharmacology*. 2015;95(1):38–45. DOI: 10.1016/j.bcp.2015.03.009

89. Cha SAh, Park BM, Gao S, Kim SH. Stimulation of ANP by angiotensin-(1-9) via the angiotensin type 2 receptor. *Life Sciences*. 2013;93(24):934–40. DOI: 10.1016/j.lfs.2013.10.020
90. Flores-Munoz M, Work LM, Douglas K, Denby L, Dominiczak AF, Graham D et al. Angiotensin-(1-9) Attenuates Cardiac Fibrosis in the Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rat via the Angiotensin Type 2 Receptor. *Hypertension*. 2012;59(2):300–7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177485
91. Yu L, Yuan K, Phuong HTA, Park BM, Kim SH. Angiotensin-(1-5), an active mediator of renin-angiotensin system, stimulates ANP secretion via Mas receptor. *Peptides*. 2016;86:33–41. DOI: 10.1016/j.peptides.2016.09.009
92. Hrenak J, Paulis L, Simko F. Angiotensin A/Alamandine/MrgD Axis: Another Clue to Understanding Cardiovascular Pathophysiology. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(7):1098. DOI: 10.3390/ijms17071098
93. Lautner RQ, Villela DC, Fraga-Silva RA, Silva N, Verano-Braga T, Costa-Fraga F et al. Discovery and Characterization of Alamandine: A Novel Component of the Renin-Angiotensin System. *Circulation Research*. 2013;112(8):1104–11. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301077
94. Villela DC, Passos-Silva DG, Santos RAS. Alamandine: a new member of the angiotensin family. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2014;23(2):130–4. DOI: 10.1097/01.mnh.0000441052.44406.92
95. Habiakare B, Alsaadon H, Mathai ML, Hayes A, Zulli A. Reduction of angiotensin A and alamandine vasoactivity in the rabbit model of atherogenesis: differential effects of alamandine and Ang(1-7). *International Journal of Experimental Pathology*. 2014;95(4):290–5. DOI: 10.1111/iep.12087
96. Jankowski V, Tölle M, Santos RAS, Günthner T, Krause E, Beyersmann M et al. Angioprotectin: an angiotensin II-like peptide causing vasodilatory effects. *The FASEB Journal*. 2011;25(9):2987–95. DOI: 10.1096/fj.11-185470
97. Jankowski V, Vanholder R, van der Giet M, Tölle M, Karadogan S, Gobom J et al. Mass-Spectrometric Identification of a Novel Angiotensin Peptide in Human Plasma. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2007;27(2):297–302. DOI: 10.1161/01.ATV.0000253889.09765.5f
98. Yang R, Smolders I, Vanderheyden P, Demaegeht H, Van Eeckhout A, Vauquelin G et al. Pressor and Renal Hemodynamic Effects of the Novel Angiotensin A Peptide Are Angiotensin II Type 1A Receptor Dependent. *Hypertension*. 2011;57(5):956–64. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.161836
99. Coutinho DC, Foureaux G, Rodrigues KD, Salles RL, Moraes PL, Murça TM et al. Cardiovascular effects of angiotensin A: A novel peptide of the renin-angiotensin system. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2014;15(4):480–6. DOI: 10.1177/1470320312474856
100. Ngo DT, Stafford I, Sverdlow AL, Qi W, Wuttke RD, Zhang Y et al. Ramipril retards development of aortic valve stenosis in a rabbit model: mechanistic considerations: Ramipril retards development of aortic valve stenosis. *British Journal of Pharmacology*. 2011;162(3):722–32. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.01084.x
101. Simolin MA, Pedersen TX, Bro S, Mäyränpää MI, Helske S, Nielsen LB et al. ACE inhibition attenuates uremia-induced aortic valve thickening in a novel mouse model. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2009;9(1):10. DOI: 10.1186/1471-2261-9-10
102. Bull S, Loudon M, Francis JM, Joseph J, Gerry S, Karamitsos TD et al. A prospective, double-blind, randomized controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril In Aortic Stenosis (RIAS trial). *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2015;16(8):834–41. DOI: 10.1093/ehjci/jev043
103. Chockalingam A, Venkatesan S, Subramaniam T, Jagannathan V, Elango S, Alagesan R et al. Safety and efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in symptomatic severe aortic stenosis: symptomatic cardiac obstruction-pilot study of enalapril in aortic stenosis (SCOPE-AS). *American Heart Journal*. 2004;147(4):740. DOI: 10.1016/j.ahj.2003.10.017
104. Dalsgaard M, Iversen K, Kjaergaard J, Grande P, Goetze JP, Clemmensen P et al. Short-term hemodynamic effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with severe aortic stenosis. *American Heart Journal*. 2014;167(2):226–34. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.11.002
105. Capoulade R, Clavel M-A, Mathieu P, Côté N, Dumesnil JG, Arsenault M et al. Impact of hypertension and renin-angiotensin system inhibitors in aortic stenosis. *European Journal of Clinical Investigation*. 2013;43(12):1262–72. DOI: 10.1111/eci.12169
106. Côté N, Couture C, Pibarot P, Després J-P, Mathieu P. Angiotensin receptor blockers are associated with a lower remodelling score of stenotic aortic valves. *European Journal of Clinical Investigation*. 2011;41(11):1172–9. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2011.02522.x
107. Yamamoto K, Yamamoto H, Yoshida K, Kisanuki A, Hirano Y, Ohte N et al. Prognostic factors for progression of early- and late-stage calcific aortic valve disease in Japanese: The Japanese Aortic Stenosis Study (JASS) Retrospective Analysis. *Hypertension Research*. 2010;33(3):269–74. DOI: 10.1038/hr.2009.225
108. Rosenhek R, Rader F, Loh N, Gabriel H, Heger M, Klaar U et al. Statins but Not Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Delay Progression of Aortic Stenosis. *Circulation*. 2004;110(10):1291–5. DOI: 10.1161/01.CIR.0000140723.15274.53
109. O'Brien KD, Probstfield JL, Caulfield MT, Nasir K, Takasu J, Shavelle DM et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Change in Aortic Valve Calcium. *Archives of Internal Medicine*. 2005;165(8):858–62. DOI: 10.1001/archinte.165.8.858
110. Nadir MA, Wei L, Elder DHJ, Libianto R, Lim TK, Pauriah M et al. Impact of Renin-Angiotensin System Blockade Therapy on Outcome in Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(6):570–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.01.063
111. Chen J-H, Simmons CA. Cell-Matrix Interactions in the Pathobiology of Calcific Aortic Valve Disease: Critical Roles for Matricellular, Matricrine, and Matrix Mechanics Cues. *Circulation Research*. 2011;108(12):1510–24. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.234237
112. Yip CYY, Simmons CA. The aortic valve microenvironment and its role in calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Pathology*. 2011;20(3):177–82. DOI: 10.1016/j.carpath.2010.12.001
113. Balachandran K, Sucosky P, Jo H, Yoganathan AP. Elevated Cyclic Stretch Induces Aortic Valve Calcification in a Bone Morphogenic Protein-Dependent Manner. *The American Journal of Pathology*. 2010;177(1):49–57. DOI: 10.2353/ajpath.2010.090631
114. Helske-Suihko S, Laine M, Lommi J, Kaartinen M, Werkkala K, Kovanen PT et al. Is Blockade of the Renin-angiotensin System Able to Reverse the Structural and Functional Remodeling of the Left Ventricle in Severe Aortic Stenosis? *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2015;65(3):233–40. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000182
115. Bang CN, Greve AM, Køber L, Rossebø AB, Ray S, Boman K et al. Renin-angiotensin system inhibition is not associated with increased sudden cardiac death, cardiovascular mortality or all-cause mortality in patients with aortic stenosis. *International Journal of Cardiology*. 2014;175(3):492–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.06.013
116. Dell'Italia LJ, Collawn JF, Ferrario CM. Multifunctional Role of Chymase in Acute and Chronic Tissue Injury and Remodeling. *Circulation Research*. 2018;122(2):319–36. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310978
117. Ahmad S, Ferrario CM. Chymase inhibitors for the treatment of cardiac diseases: a patent review (2010–2018). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2018;28(11):755–64. DOI: 10.1080/13543776.2018.1531848
118. Nguyen G, Muller DN. The Biology of the (Pro)Renin Receptor. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;21(1):18–23. DOI: 10.1681/ASN.2009030300
119. Cruciat C-M, Ohkawara B, Acebron SP, Karaulanov E, Reinhard C, Ingelfinger D et al. Requirement of Prorenin Receptor and Vacuolar H⁺-ATPase-Mediated Acidification for Wnt Signaling. *Science*. 2010;327(5964):459–63. DOI: 10.1126/science.1179802

Статья поступила 03.12.18 (Received 03.12.18)

Скворцов А. А., Нарусов О. Ю., Муксимова М. Д.

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

sST2 – БИОМАРКЕР ДЛЯ ОЦЕНКИ ПРОГНОЗА И МОНИТОРИРОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Ключевые слова: ОДЧН; биомаркеры; sST2

Ссылка для цитирования: Скворцов А. А., Нарусов О. Ю., Муксимова М. Д. sST2 - биомаркер для оценки прогноза и мониторинга больных декомпенсированной сердечной недостаточностью. Кардиология. 2019;59(11S):18–22

РЕЗЮМЕ

Обзорная статья посвящена значению определения концентраций нового биомаркера растворимого ST2 рецептора (sST2) для оценки прогноза и мониторинга эффективности лечения больных с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (ОДЧН) во время эпизода декомпенсации и при длительном наблюдении после выписки из стационара. В статье детально проанализирована целесообразность определения концентраций sST2 у больного с ОДЧН во время госпитализации, при поступлении и выписке из стационара, показано значение изменения уровня биомаркера за период активного лечения для стратификации риска пациентов, представлены оптимальные пороговые значения sST2, на которые следует ориентироваться при выделении больных высокого и очень высокого риска. Подчеркнута важность последующего мониторинга концентрации маркера при длительном наблюдении для предопределения риска развития смерти, повторной декомпенсации/госпитализации из-за СН, показаны потенциальные преимущества выбора sST2 в качестве наиболее оптимального маркера для серийного измерения при длительном наблюдении, так же как и оценки эффективности проводимого лечения больных СН по сравнению с «классическим» вариантом – натрийуретическими пептидами.

Skvortsov A. A., Narusov O. Yu., Muksimova M. D.

FSBO National Medical research center of cardiology

of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, 3rd Cherepkovskaya 15a, Moscow 121552

SOLUBLE ST2 – BIOMARKER FOR PROGNOSIS AND MONITORING IN DECOMPENSATED HEART FAILURE

Keywords: ADHF; biomarkers, sST2

For citation: Skvortsov A. A., Narusov O. Yu., Muksimova M. D.

Soluble ST2 – biomarker for prognosis and monitoring in decompensated heart failure. Kardiologiia. 2019;59(11S):18–22

SUMMARY

The review aims to appraise the value of determining the concentrations of the new biomarker sST2 for assessing prognosis and monitoring treatment effectiveness of patients with decompensated heart failure during an episode of decompensation and during long-term follow-up after discharge from the hospital. The article analyses in detail the expedience of sST2 measurement in a patient with ADHF on admission and discharge from the hospital and the changes in the biomarker level during the period of active treatment for risk-stratification in patients, presents the optimal threshold values of sST2, which should be oriented when selecting patients with high and very high risk. The importance of subsequent monitoring of the marker concentration during long-term observation is emphasized to predict the risk of death, HF re-decompensation / HF rehospitalization. The potential benefits of choosing sST2 as the optimal marker for serial measurement during long-term follow-up, as well as evaluating the treatment effectiveness in patients with HF, compared to the “classical” variant - natriuretic peptides are shown.

Information about the corresponding author: Skvortsov A.A., e-mail: skvortsov00@yandex.ru

Введение

Сердечная недостаточность (СН) является одной из важнейших проблем общественного здравоохранения [1–7]. По мере старения населения растет распространенность СН, что напрямую связано с расширением арсенала эффективных методов лечения СН, увеличением выживаемости пациентов после ИМ, возрастанием частоты сердечно-сосудистых (СС) ФР среди населения в целом.

Несмотря на самые последние достижения в диагностике и лечении, внедрение в повседневную практику новых лекарственных препаратов и передовых технологий, у больных СН сохраняется высокий уровень смертности и повторных госпитализаций и в настоящее время, что особенно характерно для пациентов, перенесших острую декомпенсацию СН (ОДЧН) [2, 8–10].

Пациенты после перенесенной декомпенсации СН имеют наиболее высокий риск смерти/повторной госпи-

тализации на протяжении всего первого года после выписки из стационара. Годичная смертность у этих больных составляет 16,4–23,2%, достигая 29% при учете госпитальной летальности [4, 8–11]. Особенно высокая частота повторных обращений по поводу декомпенсации и госпитализаций из-за СН пациентов после ОДСН наблюдается в течение первых 30 дней после выписки из стационара – до 20–25% [10].

Этот факт определяет актуальность поиска новых, современных маркеров оценки прогноза и эффективности терапии. Точность оценки риска развития неблагоприятного СС события и эффективности проводимых лечебных мероприятий у конкретного больного является ключевым моментом, позволяет персонализировать подходы к его лечению, выбирать наиболее рациональную и оправданную тактику ведения пациента.

В этой связи за последнее десятилетие значительно вырос интерес к использованию для этих целей биомаркеров. Согласно современным представлениям, определение значений мозгового натрийуретического пептида (BNP) и N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) рекомендовано для подтверждения диагноза и уточнения прогноза больных СН [6, 12]. Однако хорошо известно, что натрийуретические пептиды (НУП) отражают лишь одно из многих важных звеньев патогенеза СН, и интерпретация результатов определения концентрации этих пептидов зачастую бывает значительно затруднена из-за доказанной зависимости концентрации BNP и NT-proBNP от функции почек, ИМТ, возраста и пола, наличия выраженной биологической вариации [13–17].

Для успешного использования в клинической практике, в том числе и у больных СН, любой современный биомаркер должен соответствовать определенным требованиям [18]. Основными из них являются следующие: значения биомаркера должны находиться в прямой взаимосвязи с наиболее важными патофизиологическими механизмами развития и прогрессирования СН; результаты измерения не должны дублировать значения измерения других биомаркеров, а концентрации биомаркера должны иметь важное клиническое значение, позволяющее врачу более точно и достоверно или подтвердить/исключить диагноз СН, или оценить прогноз, или эффективность проводимой терапии; необходима высокая аналитическая точность измерения уровня биомаркера.

Из многочисленных новых биомаркеров, изученных за последние годы, одним из самых перспективных для расширения наших возможностей в оценке риска и эффективности проводимого лечения у больных СН является «растворимый» ST2 рецептор (sST2).

Как показали проведенные исследования, в том числе выполненные и нами, этот маркер показал свой потенциал и превосходство над другими новыми биомаркерами в стратификации риска и оценке эффективности лечения больных с острой декомпенсированной и ХСН, что явилось основанием для введения измерения концентрации sST2 в рекомендации по СН Американской ассоциации сердца и Американского колледжа кардиологии для уточнения стратификации риска пациентов с ОДСН и ХСН [19]. Наша статья посвящена рассмотрению вопросов, связанных не только с применением биомаркера для уточнения прогноза, но и возможности использования sST2 в качестве инструмента оценки эффективности проводимого лечения у больных с ОДСН.

Биология sST2

Биология системы ST2 достаточно сложна, всестороннее рассмотрение сложного пути взаимодействия интерлейкина (IL) – 33/ST2 выходит за рамки нашего обзора, и более подробно информация представлена в ранее опубликованных статьях, специально посвященных этому вопросу [20].

Белок ST2 является членом суперсемейства Toll-like рецепторов IL-1. Ген ST2, обнаруженный в хромосоме 2q12, экспрессируется в 4 изоформах, включая трансмембранную форму (ST2-лиганд, или ST2L) и растворимую, циркулирующую форму (sST2) [20].

Первые исследования, проведенные в 1989 г., показали, что ST2-рецептор является важным медиатором воспалительных процессов с участием тучных клеток и CD4+ Т-хелперов 2 типа и продуцированием Th2-ассоциированных цитокинов [21, 22]. Впоследствии ST2 длительное время ассоциировался исключительно с различными заболеваниями, преимущественно воспалительного характера, связанными с преобладающим Th2-ответом, такими как бронхиальная астма, легочный фиброз, ревматоидный артрит, коллагеновые сосудистые заболевания, септический шок, злокачественные новообразования и язвенные колиты [23–26].

Значение ST2 при заболеваниях СС системы впервые было предположено в 2002 г., после того как Weinberg E. O. с коллегами в экспериментальном исследовании с помощью модели *in vitro* идентифицировали экспрессию sST2 и ST2L при развитии механического стресса кардиомиоцитов (КМЦ) [27].

Последующее определение в 2005 г. рецепторного лиганда ST2 (IL-33) позволило уточнить пути проведения сигнала в системе ST2/IL-33 и подтвердило важность этой системы при сердечной патологии [28]. В неповрежденном сердце IL-33, продуцируемый сердечными фибробластами и КМЦ, связывается с ST2L, и этот комплекс активирует ряд внутриклеточных сигналь-

ных каскадов, что в свою очередь приводит к активации нуклеарного фактора (NF) – κ B и предотвращению развития фиброза и гипертрофии [29, 30].

При СН растворимый sST2, изоформа, измеряемая современными тест-системами, выступает в качестве ловушки-рецептора для IL-33. Анализ неонатальных КМЦ крысы и сердечных фибробластов показал, что введение sST2 сопровождалось блокадой благоприятных антигипертрофических и антифибротических эффектов IL-33 дозозависимым образом, что также было подтверждено в исследованиях *in vivo* [29–31]. Повышенная экспрессия sST2-рецептора и его последующее взаимодействие с IL-33 не сопровождается кардиопротективным эффектом, блокирующим развитие неблагоприятного ремоделирования сердца, так как sST2 представляет собой свободную, растворимую форму и не имеет ни трансмембранного, ни внутриклеточного доменов, что лишает его способности индуцировать клеточный ответ и снижает вероятность кардиопротективных эффектов лиганд-рецепторного взаимодействия ST2L–IL-33 [29].

Экспрессия гена sST2-рецептора существенно увеличивается в КМЦ и фибробластах, подвергшихся механической деформации, в том числе при увеличении степени напряжения миокарда камер сердца у больных СН [27]. Аналогичные изменения происходят и с IL-33, повышенная концентрация которого выявляется в условиях миокардиального стресса [28]. В этой связи уровень концентрации sST2 у больных СН может выступать в качестве суррогатного маркера выраженности фиброза, ремоделирования, воспаления и объемной нагрузки на сердце, что объясняет его широкие возможности для применения в стратификации риска и оценки эффективности проводимого лечения больных ОДСН и ХСН.

Крайне важный вопрос об источнике (-ах) циркулирующего sST2 в системе кровообращения остается на сегодняшний день открытым. Согласно результатам проведенных исследований, повышение экспрессии РНК ST2 в КМЦ при миокардиальном стрессе не сопровождается увеличением концентрации маркера в крови коронарного синуса, и транскардиальный градиент остается без изменения [32–34], что предполагает наличие в том числе миокардиальных источников этого биомаркера. Не исключено, что этим важным источником может являться как сосудистая сеть, так и легкие [34–36].

Последние исследования с созданием экспериментальной модели ишемической СН вследствие острого ИМ показали, что альвеолярные эпителиальные клетки потенциально представляют собой важнейший источник продукции sST2, и в ответ на механический стресс регистрируется значимая и устойчивая легочная продукция sST2. Также легочной генез происхождения циркулирующего sST2 при сердечной патологии подтверждается наличием мар-

кера в аспирате бронхов у больных с кардиогенным отеком легких [36].

Тем не менее для окончательного суждения об основном источнике sST2 у больных с СН данных на сегодняшний день недостаточно, что требует проведения дополнительных исследований.

Способы определения sST2

В ранних исследованиях у больных СН для определения sST2 использовались неточные форматы иммуноферментного анализа (ELISA). Несмотря на предоставление полезной прогностической информации в условиях исследования, такие тест-системы были ограничены низкой чувствительностью к концентрациям sST2, особенно у здоровых лиц, имели низкую аналитическую точность наряду с высокими коэффициентами вариации. Как следствие, только повышенные значения sST2 могли быть обнаружены с любой степенью точности. В последующем были разработаны новые высокочувствительные количественные тесты измерения активности ST2 (Presage ST2®), которые разрешены контролирующими органами Европейского Союза и Соединенных Штатов для клинического применения, в том числе и для оценки прогноза больных СН.

Метод Presage ST2® обладает высокой точностью (коэффициент вариации <5%) даже при определении очень низких концентраций аналита [37], что позволяет определить уровни биомаркера у 100% обследуемых [38]. На сегодняшний день известно, что концентрация sST2 зависит от пола (выше у мужчин), повышается с возрастом, увеличена у больных с СД и гипертонией [38], но такое заболевание, как астма, не влияет на концентрацию биомаркера, несмотря на его участие в патогенезе аллергических и иммунологических заболеваний [25]. Важно, что в отличие от НУП, на концентрацию sST2 не оказывают значительного влияния ИМТ или наличие почечной недостаточности, что является основным недостатком определения значений BNP или NT-proBNP [15, 17, 39, 40]. Верхним контрольным пределом для этого метода определения ST2 установлено значение, равное 35 нг/мл – 95% здоровых людей имеют значение ниже этого порогового уровня [18].

Недавно в клиническую практику вошел количественный экспресс-метод измерения sST2 в плазме человека, позволяющий проводить тестирование у постели больного [Aspect-PLUS ST2 (Critical diagnostics, Сан-Диего, Калифорния, США)]. В настоящее время данный метод одобрен для применения в странах Европы.

Значение sST2 при ОДСН

Значение определения концентраций sST2 у больного с ОДСН во время госпитализации

На сегодняшний день ST2 не является признанным диагностическим маркером СН [41, 42], и наибольшую цен-

ность измерение концентраций sST2 у больных с ОДЧН и ХСН имеет для определения прогноза и стратификации риска. Причем у больных с этой патологией sST2 является независимым предиктором развития нежелательных СС событий, улучшая прогностическую силу моделей дополнительно к известным клинико-инструментальным и биологическим маркерам, включая НУП [18, 43–47].

Первоначально прогностическое значение sST2 было установлено у больных с внезапно возникшей одышкой в исследовании PRIDE, в котором более высокие концентрации были связаны с развитием острой СН и прогнозировали значительный риск смерти больного на протяжении 1 года наблюдения по сравнению с выжившими ($p < 0,001$) [41].

В этом же исследовании, также как и в клиническом испытании Q. Henry-Okafor с соавт., уровни sST2 имели определенное диагностическое значение и были выше в группе больных с ОДЧН по сравнению с пациентами с одышкой иной этиологии ($p < 0,001$) [41, 42]. При проведении ROC-анализа для верификации диагноза ОДЧН площадь под кривой (AUC) составляла соответственно 0,62 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,56–0,69) (PRIDE) и 0,74 (95% ДИ: 0,70–0,78) (Q. Henry-Okafor). Однако эти значения по своей значимости уступали соответствующим кривым для концентраций NT-proBNP в сравниваемых когортах пациентов с ОДЧН.

Тем не менее и исследование PRIDE, и проведенные в последующем другие многочисленные работы подтвердили высокую ценность данного маркера в определении прогноза и стратификации риска больных СН. Недавно опубликованные результаты мета-анализов исследований при ОДЧН и ХСН подтвердили значимость sST2 как независимого маркера прогноза больных СН [48, 49].

На основании результатов проведенных исследований было установлено пороговое значение sST2 для больных ОДЧН, равное 35 нг/мл (Presage ST2 assay). При анализе группы больных с ОДЧН с использованием референсного на сегодняшний день метода определения концентрации sST2, Presage ST2 assay, предполагается, что средние значения маркера должны быть выше 35 нг/мл у больных на момент поступления в клинику с симптомами ОДЧН [18].

В то же время больные с ОДЧН со значительным превышением порогового уровня маркера имеют более высокий риск развития смерти, повторной декомпенсации и госпитализации при длительном наблюдении после выписки из стационара. В исследовании PRIDE средняя концентрация sST2 на момент поступления составила 42,7 нг/мл (от 26,3 до 78,9 нг/мл), и у умерших больных в течение 1-го года наблюдения исходные значения маркера существенно превышали концентрации пептида, определенные у выживших пациентов (67,4 и 35,8 нг/мл; $p < 0,001$) [18, 41].

На сегодняшний день больные со значениями маркера ~ 70 нг/мл и выше при поступлении в стационар с симптомами ОДЧН должны быть отнесены к пациентам очень высокого риска наступления смерти в течение первых 30 дней и при длительном наблюдении после выписки из стационара [11, 50–52]. В то же время, согласно результатам недавно опубликованного мета-анализа с включением баз данных 10 исследований 4835 пациентов с ОДЧН и средним периодом наблюдения 13,5 месяцев, если для стратификации риска смерти больного с ОДЧН по любой или СС причине для краткосрочного или долгосрочного прогноза концентрации sST2 имеют практически равную ценность, независимо от времени их определения (поступление или выписка), то для определения вероятности развития повторной декомпенсации/госпитализации из-за СН необходимо ориентироваться на значения маркера у больного только при выписке из стационара [48].

Согласно результатам нашего исследования, в которое было включено 159 пациентов с ОДЧН (без острой СН de novo) и сниженной ФВ ЛЖ (ФВ ЛЖ) $< 40\%$, риск развития комбинированной конечной точки (ККТ) исследования – смерти по СС причине, повторной декомпенсации/госпитализации из-за СН при краткосрочном и длительном наблюдении больного после перенесенной декомпенсации СН был значимо выше при наличии у пациента отрезных значений sST2 $\geq 60,2$ нг/мл (относительный риск (ОР) 3,97; 95% ДИ: 1,65–9,55, $p = 0,002$) и $\geq 37,8$ нг/мл (ОР 6,755; 95% ДИ: 3,026–15,082, $p < 0,0001$) соответственно при поступлении и выписке из стационара [11]. Следует отметить справедливость выделения пограничного значения sST2 ~ 70 нг/мл, определяемого при поступлении, и предлагаемого на сегодняшний день для выделения больных с ОДЧН очень высокого риска: уровень sST2 в группе больных, имевших хотя бы 1 эпизод развития СС события, в нашем исследовании находился именно в этих пределах – 72,06 (59,27–117,75) нг/мл против 53,64 (37,04–72,36) нг/мл у пациентов без наличия эпизодов ККТ при длительном наблюдении.

Важно подчеркнуть, что для определения ККТ – смерти по СС причине, повторной декомпенсации/госпитализации из-за СН – наибольшую прогностическую ценность имело измерение значений sST2 непосредственно при выписке больного из клиники после перенесенной декомпенсации СН, что было отмечено и авторами других исследований и является крайне оправданным при проведении только однократного определения концентрации маркера за период госпитализации больного ОДЧН. Закономерно, что в зависимости от обследованного контингента больных были найдены отличные от определенного нами (37,8 нг/мл) отрезные значения sST2 (от 33,2 до 36,3 нг/мл), которые мы должны принимать во внимание

при стратификации риска больного после перенесенной декомпенсации СН [18, 44, 53].

Также важную дополнительную информацию для прогноза больного с ОДЧН может дать выраженность изменения уровня sST2 при серийном измерении значений маркера за время госпитализации. Такой контроль может быть крайне важен у больных с ОДЧН с длительным анамнезом СН, выраженным ремоделированием, гипертрофией и фиброзом ЛЖ, имеющих исходно очень высокие значения sST2, и в лечении которых мы можем опираться только на степень снижения концентрации маркера за период госпитализации в связи со сложностью достижения необходимого обозначенного выше порогового значения маркера при выписке из стационара. Также степень изменения концентраций sST2 за период госпитализации может быть важна и актуальна у пациентов с ОДЧН, имеющих исходно при поступлении низкие значения маркера, менее чем 35 нг/мл (~10% больных с ОДЧН [54]).

В одном из первых исследований по оценке значимости изменения концентраций sST2 при их серийном измерении (S. Voisot с соавт.) была продемонстрирована способность sST2 быстро реагировать в ответ на проводимое лечение при определении значений маркера в первые 4 дня госпитализации из-за ОДЧН. Для снижения риска смерти за период в 90 дней наблюдения было необходимо достичь 15,5% уменьшения концентрации sST2 за первые 4 дня госпитализации. В то же время наиболее негативный прогноз и высокую вероятность смерти через 6 месяцев наблюдения имели пациенты с увеличением значений sST2 на фоне проводимой терапии и концентрацией маркера более 46 нг/мл, определенной на 4-й день лечения [55].

В клиническом испытании T. Breidthardt с соавт., наиболее благоприятный прогноз имели пациенты ОДЧН со снижением концентрации sST2 более чем на 25% (медиана –33%) за первые 48 часов лечения. В этом исследовании у умерших при длительном наблюдении пациентов снижение концентрации маркера составило 25% против 42% у выживших больных ($p < 0,01$) [56].

Согласно нашим данным, шанс развития у больных смерти по СС причине/госпитализации из-за СН при годичном наблюдении в 3,68 раза выше у пациентов с ОДЧН, имеющих недостаточную степень снижения концентрации sST2 за период госпитализации (менее -28,3%). Результаты, полученные нашей группой, согласуются с данными Llibre C. С соавт. [57], в котором дельта sST2 являлась независимым предиктором плохого прогноза у больных при годичном наблюдении после выписки из стационара. Медиана изменения концентрации этого маркера за период лечения в стационаре составила в этой работе -28,4%, что было крайне близко по своему значению к результатам нашей группы: -30,13% (-42,07; -17,64)% [11]. Обращает

на себя внимание, что эта цифра фактически соответствует референсной биологической вариабельности маркера, составляющей 30% и значительно превышает его интраиндивидуальную вариабельность (10–11%) [37, 58].

В исследовании ASCEND-HF ($n=858$) было показано, что быстрое снижение концентрации sST2 >30% (у 55% пациентов) в первые 48–72 часа от начала проведения инфузии неситрита ассоциировалось с улучшением прогноза больных при длительном наблюдении (180 дней) [59]. В то же время больные с недостаточной степенью снижения маркера и постоянно высоким (> 60 нг/мл) уровнем sST2 во время проведения инфузии неситрита и через 30 дней после ее прекращения при последующем наблюдении имели наиболее высокий 180-дневный уровень смертности (ОР 2,91, $p=0,04$) по сравнению с остальными пациентами с ОДЧН [59].

Таким образом, ориентируясь на результаты проведенных на сегодняшний день исследований, целевым уровнем снижения концентрации sST2 у больного с ОДЧН за период лечения в стационаре при его серийном контроле необходимо рассматривать значение, близкое к ~30% и более, сопровождающееся параллельным улучшением стандартных клинических и гемодинамических параметров, свидетельствующих о готовности больного к выписке из стационара.

Мониторирование концентрации sST2 у больных после перенесенной ОДЧН

Мониторирование концентрации маркера при длительном наблюдении может быть также крайне важно для предопределения риска развития СС событий у конкретного больного. Наиболее принципиальными моментами возможного выбора sST2 в качестве наиболее оптимального маркера для серийного измерения при длительном наблюдении, так же как и оценки эффективности проводимого лечения больных СН по сравнению с «классическим» вариантом – НУП, являются следующие: sST2 гораздо менее зависим по сравнению с НУП от функции почек, на его активность не влияет ИМТ, маркер имеет несопоставимо более низкую нежели NT-proBNP (BNP в этом случае даже не рассматривается) интраиндивидуальную (11% против 33%) и референсную (30% против 92%) вариабельность, а также индекс индивидуальности (0,25 против 0,92), свидетельствующий о гораздо более высокой степени информативности последовательных определений маркера при серийном измерении [37, 38, 40, 58].

Одним из важных крупных исследований, проведенных с этой целью, было недавно опубликованное клиническое испытание TRIUMPH, в которое было включено 496 пациентов с ОДЧН. Контроль активности sST2 проводился после выписки больных из стационара на про-

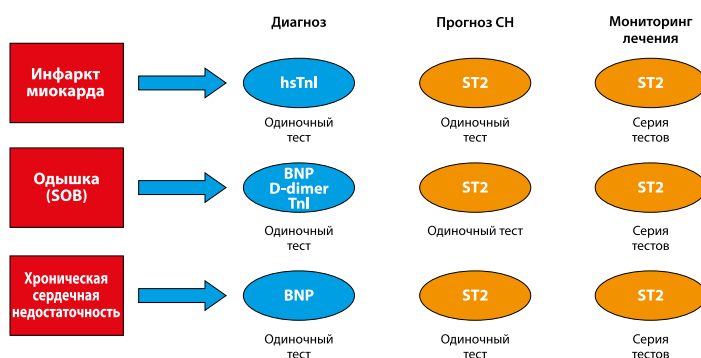
тяжении 1 года наблюдения, что позволило выявить факт повышения уровня этого маркера у больных за несколько недель до наступления СС события [54]. Согласно результатам L. Van Vark с соавт., характер изменения кривой концентрации sST2 при серийном измерении в ходе длительного наблюдения может выступать в качестве дополнительного независимого предиктора развития основной конечной точки исследования – смерти по любой причине/повторной госпитализации из-за СН. В этом случае U-кривая изменения уровня sST2 при серийном определении, отражающая повторное повышение концентрации маркера после первоначального снижения, является негативным прогностическим признаком риска развития нежелательных СС событий по сравнению с больными, имеющими J-кривую изменения значений sST2 и, как следствие, благоприятный прогноз при длительном наблюдении. Также результаты этого исследования показали, что повторные измерения уровня sST2 предоставляют дополнительную, независимую прогностическую информацию к исходному и повторным показателям измерения значений NT-proBNP. Наиболее вероятно, это связано с тем фактом, что по сравнению с НУП sST2 отражает различные основные патофизиологические процессы СН.

Результаты дополнительного анализа нашего исследования, о котором уже упоминалось в этом обзоре, были представлены на последнем Европейском конгрессе по СН в Афинах в 2019 г. и полностью согласуются с данными клинического испытания TRIUMPH, несмотря на имеющиеся отличия по обследованному контингенту пациентов [60]. Анализ концентрации sST2 и NT-proBNP проводился при поступлении, в день выписки и далее серийно на 90-й, 180-й и 365-й дни амбулаторного наблюдения и показал средний прирост концентрации sST2 на 35,65% ($p=0,02$) при определении значений маркера даже за несколько недель до развития ККТ исследования (декомпенсация/госпитализация из-за СН/смерть по СС причине). Согласно результатам нашей работы, у больных при предшествующем развитию нежелательного СС события измерении уровня маркеров концентрации sST2 были значимо выше, как по сравнению с последним определением концентрации маркера, проведенном у пациента, находившегося в стабильном состоянии [51,79 (41,32; 87,45) нг/мл против 34,50 (27,59; 48,40) нг/мл, $\Delta = +35,65\%$, $p=0,02$], так и при сопоставлении с больными, не имевшими эпизодов развития ККТ в исследовании [51,79 (41,32; 87,45) нг/мл против 30,36 (21,21; 39,98) нг/мл, $p<0,0001$]. Более того, рост концентрации маркеров при последнем измерении перед наступлением СС события выше найденного нами отрезного значения (соответственно sST2 $>37,8$ нг/мл и NT-proBNP $>1553,8$ пг/мл), в разы увели-



ST2 – новый маркер сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых заболеваний

- **ST2** – маркер ремоделирования желудочков и фиброза сердца
- Прогноз развития неблагоприятных исходов и смерти пациентов с подтвержденным диагнозом сердечной недостаточности (СН)
- Стратификация риска развития СН у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ)
- Прогноз развития ССЗ в будущем в популяции в целом
- Мониторинг эффективности лечения СН
- Клиническое преимущество в прогнозировании СН по сравнению с BNP и NT-proBNP
- Экономическая эффективность при длительном лечении
- **ST2** входит в национальные стандарты США по ведению пациентов с СН (с 2013 года)
- Уровень **ST2** не зависит от пола пациента, острых состояний, сопутствующих заболеваний
- Тест-системы в ИФА и экспресс форматах



ЗАО БиоХимМак
119192, г. Москва, Ленинские горы, МГУ
телефон (495) 647-27-40, 663-94-69, факс (495) 663-94-69
e-mail: info@biochemmack.ru
www.biochemmack.ru



чивал риск его развития: ОР 5,79; 95% ДИ: 2,97–11,28 и ОР 4,81, 95% ДИ: 2,61–8,87 соответственно, $p < 0,0001$ для sST2 и NT-proBNP [60].

Таким образом, результаты исследования TRIUMPH так же, как и наши собственные данные, свидетельствуют о важности мониторинга концентрации sST2 на амбулаторном этапе у больных после ОДЧН, и повышение значений маркера при серийном измерении является сильным предиктором грядущего наступления нежелательных СС событий. Изменение концентрации sST2 у пациентов, перенесших декомпенсацию СН, при серийном измерении в амбулаторных условиях может выступать в качестве важнейшего критерия оценки эффективности проводимого лечения.

Возможности применения sST2 для оценки эффективности терапии больных после ОДЧН

Определение концентрации sST2 у больного с ОДЧН при поступлении/выписке из стационара для уточнения исходного риска позволяет нам выделить пациентов, которые будут требовать более пристального наблюдения и лечения на амбулаторном этапе. В этом случае важно иметь четкое представление о достижении необходимого уровня снижения концентрации этого маркера в результате проводимой терапии, который должен свидетельствовать об успешности или неуспешности проводимых лечебных мероприятий и переходе пациента из высокого риска развития возможной декомпенсации/госпитализации/смерти в более низкий риск наступления этих нежелательных СС событий.

Согласно литературным сведениям, таких исследований на сегодняшний день с sST2 было проведено крайне ограниченное количество, в этой связи представленные ниже данные важны как для их использования при планировании клинических испытаний, так и для применения в качестве ориентира при лечении больных после ОДЧН.

С этой целью нами было проведено клиническое испытание, в которое было включено 100 пациентов с ОДЧН и ФВ ЛЖ $< 40\%$, концентрацией NT-proBNP > 1400 пг/мл на момент выписки из стационара, что предполагало наличие у больного высокого риска развития повторной декомпенсации, госпитализации из-за СН и смерти при длительном наблюдении. Дальнейшее наблюдение и лечение (средний период наблюдения составил 10,5 месяцев) проводилось под контролем мониторинга концентрации NT-proBNP или же в соответствии с существующими рекомендациями (группа стандартной терапии). Эффективность лечения оценивалась на основании изменения концентрации различных современных биомаркеров: sST2, копептина, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL), галектина-3, высокочувствительного тропонина Т (hsTn-T) и NT-proBNP. В итоге, помимо NT-proBNP, только изменение значений

sST2 при серийном измерении могло быть использовано и было информативным в отношении изменения риска больных при длительном интенсивном лечении и наблюдении после ОДЧН, а частота развития СС событий была напрямую связана со степенью снижения и/или повышения концентрации этих биомаркеров [61]. Согласно полученным результатам, у больных после перенесенной декомпенсации СН для значимого снижения риска развития СС событий через 6 месяцев амбулаторного наблюдения и лечения необходимо достичь снижения концентрации sST2 более чем на $-24,9\%$ (Δ), или до уровня < 30 нг/мл (ОР 0,1; 95% ДИ: 0,02–0,5, $p = 0,004$). У больных, имевших минимальный риск смерти/декомпенсации/госпитализации к концу периода наблюдения, снижение значений sST2 $-34,0\%$ (до 22,09 (10,48; 32,5) нг/мл) при длительном лечении после перенесенной декомпенсации СН [61].

Важно отметить тот факт, что по степени необходимого снижения концентрации маркера результаты нашей работы практически совпадают с итогами более раннего протокола Bayés-Genís A с соавт. В своем исследовании авторы показали, что для достижения благоприятного прогноза при длительном наблюдении было необходимо достичь минимум 25% снижения концентрации sST2 через 2 недели лечения после выписки пациента из стационара после перенесенной декомпенсации СН [62].

С другой стороны, полученный нами результат, свидетельствующий о необходимости снижения концентрации sST2 до уровня < 30 нг/мл у больных после перенесенной декомпенсации СН, также имеет свою высокую значимость в свете итогов последнего мета-анализа Emdin M с соавт. с использованием индивидуальных баз данных 4268 больных стабильной ХСН и ФВ ЛЖ $< 40\%$, у которых в различных исследованиях были однократно определены концентрации sST2, hsTn-T и NT-proBNP. Авторы этого мета-анализа установили, что sST2 является независимым от hsTn-T и NT-proBNP предиктором наступления смерти больных ХСН по любой/СС причине и повторной госпитализации из-за СН, а отрезное значение маркера, равное 28 нг/мл, следует рассматривать в качестве пограничного ориентира повышенного риска развития этих нежелательных СС событий [49].

Одной из первых работ, в которых был проведен анализ серийного изменения концентраций sST2 у больных стабильной ХСН в ответ на проводимую терапию, было исследование PROTECT, в котором тестировался вопрос возможности лечения больных ХСН под контролем NT-proBNP, однако поиска отрезного значения маркера в этом протоколе не проводилось [63]. Наряду с sST2 в этом исследовании также проводилось серийное измерение концентраций hsTnT и дифференцирующего фактора роста-15 (GDF-15). Если исходно все маркеры являлись независимыми предикторами (в том числе

с поправкой на NT-proBNP) времени наступления нежелательных событий, то только изменения концентраций sST2 за период 9 месяцев наблюдения несли в себе дополнительную информацию по развитию ККТ в исследовании. В этом случае изменение уровня sST2 с ≤ 35 нг/мл на ≥ 35 нг/мл в ходе наблюдения было связано с увеличением риска развития СС событий (ОР 3,64; $p=0,009$). Тем не менее было показано, что лучший прогноз имели пациенты со снижением значений пептида, превышавших его биологическую вариабельность (т.е. более 30%) за средний период наблюдения в 10,5 месяцев после перенесенной декомпенсации [63].

В исследовании PARADIGM также проводилось изучение влияния изменения концентраций sST2 на прогноз у больных ХСН на фоне терапии эналаприлом или сакубитрил/валсартаном через 1 и 8 месяцев наблюдения. Несмотря на относительно небольшое изменение уровня маркера в этих группах лечения (-7% и -5%), sST2 оказался независимым предиктором развития нежелательных СС событий при наличии линейной зависимости между изменением концентрации sST2 и прогнозом больных СН [47].

Заключение

Таким образом, sST2 является новым современным биомаркером, в отличие от НУП обладающим менее

выраженной биологической вариабельностью и гораздо менее зависимым от функции почек и массы тела, готовым для клинического использования и применения в качестве маркера оценки прогноза и мониторинга эффективности проводимого лечения у больных с ОДСН.

Являясь мощным маркером для стратификации риска, обладая способностью быстро и четко реагировать изменением концентрации в ответ на лечение декомпенсированного больного СН, заблаговременно до наступления СС события предопределять его развитие, имея низкий уровень вариации и высокую информативность повторного определения, на наш взгляд, sST2 на сегодняшний день является маркером выбора для ведения больных во время и после ОДСН.

Располагая на сегодняшний день значительной доказательной базой, а также результатами собственных исследований, необходимо планирование и проведение дальнейших клинических испытаний, направленных на изучение возможности использования sST2 в качестве маркера-ориентира для принятия решений при длительном лечении больных высокого и очень высокого риска после перенесенной декомпенсации СН.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Writing Group Members, Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2012 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(1):188–97. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182456d46
- Blecker S, Paul M, Taksler G, Ogedegbe G, Katz S. Heart failure—associated hospitalizations in the United States. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(12):1259–67. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.12.038
- Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC et al. Forecasting the Impact of Heart Failure in the United States: A Policy Statement from the American Heart Association. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(3):606–19. DOI: 10.1161/HHF.0b013e318291329a
- Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozdz 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
- Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KKL et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2002;347(18):1397–402. DOI: 10.1056/NEJMoa020265
- 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
- Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Babin Yu.V., Galyavich A.S. et al. Prevalence of CHF in European part of the Russian Federation: data from EPOCH-CHF. *Russian Heart Failure Journal*. 2006;7(1):4–7. [Russian: Фомин И. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Бадин Ю. М., Галевич А. С. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в европейской части Российской Федерации. Данные ЭПОХА-ХСН. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2006;7(1):4–7.]
- Harjola V-P, Follath F, Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H et al. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2010;12(3):239–48. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq002
- Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozdz J et al. EURObservational Research Programme: The Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European Journal of Heart Failure*. 2010;12(10):1076–84. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq154
- Krumholz HM, Merrill AR, Schone EM, Schreiner GC, Chen J, Bradley EH et al. Patterns of Hospital Performance in Acute Myocardial Infarction and Heart Failure 30-Day Mortality and Readmission. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2009;2(5):407–13. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.883256
- Skvortsov A.A., Protasov V.N., Narusov O.Yu., Koshkina D.E., Nasonova S.N., Masenko V.P. et al. Soluble suppression of tumorigenicity 2 increases opportunities in patients long-term risk stratification after acute heart failure decompensation. *Kardiologiia*. 2017;57(1):48–58. [Russian: Скворцов А.А., Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., Кошкина Д.Е., Насонова С.Н., Масенко В.П. и др. Определение концентрации растворимого рецептора

- подавления туморогенности 2-го типа расширяет возможности в стратификации риска больных после перенесенной декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2017;57(1):48–58]. DOI: 10.18565/cardio.2017.1.48–58
12. Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, de Boer RA, Felker GM et al. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(22):e1054–91. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000490
13. Luchner A, Behrens G, Stritzke J, Markus M, Stark K, Peters A et al. Long-term pattern of brain natriuretic peptide and N-terminal pro brain natriuretic peptide and its determinants in the general population: contribution of age, gender, and cardiac and extra-cardiac factors. *European Journal of Heart Failure*. 2013;15(8):859–67. DOI: 10.1093/eurjhf/hft048
14. Januzzi JL. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: The International Collaborative of NT-proBNP Study. *European Heart Journal*. 2005;27(3):330–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi631
15. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PWF et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation*. 2004;109(5):594–600. DOI: 10.1161/01.CIR.0000112582.16683.EA
16. Wu AHB, Smith A, Wiecek S, Mather JF, Duncan B, White CM et al. Biological variation for N-terminal pro- and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. *The American Journal of Cardiology*. 2003;92(5):628–31. PMID: 12943894
17. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R et al. Renal Function, Congestive Heart Failure, and Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Measurement. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(1):91–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.08.051
18. Januzzi JL, Mebazaa A, Di Somma S. ST2 and Prognosis in Acutely Decompensated Heart Failure: The International ST2 Consensus Panel. *The American Journal of Cardiology*. 2015;115(7):26B–31B. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.037
19. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137–61. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000509
20. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2008;7(10):827–40. DOI: 10.1038/nrd2660
21. Tominaga S. A putative protein of a growth specific cDNA from BALB/c-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor. *FEBS letters*. 1989;258(2):301–4. PMID: 2532153
22. Klemenz R, Hoffmann S, Werenskiold AK. Serum- and oncoprotein-mediated induction of a gene with sequence similarity to the gene encoding carcinoembryonic antigen. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1989;86(15):5708–12. PMID: 2527364
23. Brunner M, Krenn C, Roth G, Moser B, Dworschak M, Jensen-Jarolim E et al. Increased levels of soluble ST2 protein and IgG1 production in patients with sepsis and trauma. *Intensive Care Medicine*. 2004;30(7):1468–1473. DOI: 10.1007/s00134-004-2184-x
24. Trajkovic V, Sweet MJ, Xu D. T1/ST2—an IL-1 receptor-like modulator of immune responses. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2004;15(2–3):87–95. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2004.02.004
25. Oshikawa K, Kuroiwa K, Tago K, Iwahana H, Yanagisawa K, Ohno S et al. Elevated Soluble ST2 Protein Levels in Sera of Patients with Asthma with an Acute Exacerbation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;164(2):277–81. DOI: 10.1164/ajrccm.164.2.2008120
26. Kuroiwa K, Arai T, Okazaki H, Minota S, Tominaga S. Identification of Human ST2 Protein in the Sera of Patients with Autoimmune Diseases. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2001;284(5):1104–8. DOI: 10.1006/bbrc.2001.5090
27. Weinberg EO, Shimp M, De Keulenaer GW, MacGillivray C, Tominaga S, Solomon SD et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*. 2002;106(23):2961–6. PMID: 12460879
28. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK et al. IL-33, an Interleukin-1-like Cytokine that Signals via the IL-1 Receptor-Related Protein ST2 and Induces T Helper Type 2-Associated Cytokines. *Immunity*. 2005;23(5):479–90. DOI: 10.1016/j.immuni.2005.09.015
29. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreier ER, McKenzie ANJ, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *Journal of Clinical Investigation*. 2007;117(6):1538–49. DOI: 10.1172/JCI30634
30. Chackerian AA, Oldham ER, Murphy EE, Schmitz J, Pflanz S, Kastelein RA. IL-1 receptor accessory protein and ST2 comprise the IL-33 receptor complex. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*. 2007;179(4):2551–5. DOI: 10.4049/jimmunol.179.4.2551
31. Seki K, Sanada S, Kudinova AY, Steinhauser ML, Handa V, Gannon J et al. Interleukin-33 Prevents Apoptosis and Improves Survival After Experimental Myocardial Infarction Through ST2 Signaling. *Circulation: Heart Failure*. 2009;2(6):684–91. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.873240
32. Pérez-Martínez MT, Lacunza-Ruiz J, García de Lara J, Noguera-Velasco JA, Lax A, Hernández-Vicente Á et al. Noncardiac Production of Soluble ST2 in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(12):1429–30. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.06.062
33. Truong QA, Januzzi JL, Szymoniak J, Thai W, Wai B, Lavender Z et al. Coronary sinus biomarker sampling compared to peripheral venous blood for predicting outcomes in patients with severe heart failure undergoing cardiac resynchronization therapy: the BIOCRT study. *Heart Rhythm*. 2014;11(12):2167–75. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.07.007
34. Bartunek J, Delrue L, Van Durme F, Muller O, Casselman F, De Wiest B et al. Nonmyocardial Production of ST2 Protein in Human Hypertrophy and Failure Is Related to Diastolic Load. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(25):2166–74. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.09.027
35. Demyanets S, Kaun C, Pentz R, Krychtiuk KA, Rauscher S, Pfaffenberger S et al. Components of the interleukin-33/ST2 system are differentially expressed and regulated in human cardiac cells and in cells of the cardiac vasculature. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2013;60:16–26. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2013.03.020
36. Pascual-Figal DA, Pérez-Martínez MT, Asensio-Lopez MC, Sanchez-Más J, García-García ME, Martínez CM et al. Pulmonary Production of Soluble ST2 in Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2018;11(12):e005488. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005488
37. Dieplinger B, Januzzi JL, Steinmair M, Gabriel C, Poelz W, Haltmayer M et al. Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma — The Presage™ ST2 assay. *Clinica Chimica Acta*. 2009;409(1–2):33–40. DOI: 10.1016/j.cca.2009.08.010
38. Coglianese EE, Larson MG, Vasan RS, Ho JE, Ghorbani A, McCabe EL et al. Distribution and Clinical Correlates of the Interleukin Receptor Family Member Soluble ST2 in the Framingham Heart

- Study. *Clinical Chemistry*. 2012;58(12):1673–81. DOI: 10.1373/clinchem.2012.192153
39. Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL. Characteristics of the Novel Interleukin Family Biomarker ST2 in Patients with Acute Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(18):1458–65. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.042
40. Bayes-Genis A, Zamora E, de Antonio M, Galán A, Vila J, Urrutia A et al. Soluble ST2 Serum Concentration and Renal Function in Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2013;19(11):768–75. DOI: 10.1016/j.cardfail.2013.09.005
41. Januzzi JL, Peacock WF, Maisel AS, Chae CU, Jesse RL, Baggish AL et al. Measurement of the Interleukin Family Member ST2 in Patients with Acute Dyspnea. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(7):607–13. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.05.014
42. Henry-Okafor Q, P. Collins S, A. Jenkins C, F. Miller K, J. Maron D, J. Naftilan A et al. Soluble ST2 as a Diagnostic and Prognostic Marker for Acute Heart Failure Syndromes. *The Open Biomarkers Journal*. 2012;5(1):1–8. DOI: 10.2174/1875318301205010001
43. O'Donoghue ML, Morrow DA, Cannon CP, Jarolim P, Desai NR, Sherwood MW et al. Multimarker Risk Stratification in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(5):e002586. DOI: 10.1161/JAHA.115.002586
44. Ky B, French B, McCloskey K, Rame JE, McIntosh E, Shahi P et al. High-Sensitivity ST2 for Prediction of Adverse Outcomes in Chronic Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2011;4(2):180–7. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958223
45. Bayes-Genis A, de Antonio M, Vila J, Peñafiel J, Galán A, Barallat J et al. Head-to-Head Comparison of 2 Myocardial Fibrosis Biomarkers for Long-Term Heart Failure Risk Stratification. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(2):158–66. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.087
46. Gegenhuber A, Struck J, Dieplinger B, Poelz W, Pacher R, Morgenthaler NG et al. Comparative Evaluation of B-Type Natriuretic Peptide, Mid-Regional Pro-A-type Natriuretic Peptide, Mid-Regional Pro-Adrenomedullin, and Copeptin to Predict 1-year Mortality in Patients with Acute Destabilized Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2007;13(1):42–9. DOI: 10.1016/j.cardfail.2006.09.004
47. O'Meara E, Prescott MF, Claggett B, Rouleau JL, Chiang L-M, Solomon SD et al. Independent Prognostic Value of Serum Soluble ST2 Measurements in Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). *Circulation: Heart Failure*. 2018;11(5): e004446. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004446
48. Aimo A, Vergaro G, Ripoli A, Bayes-Genis A, Pascual Figal DA, de Boer RA et al. Meta-Analysis of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 and Prognosis in Acute Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2017;5(4):287–96. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.12.016
49. Emdin M, Aimo A, Vergaro G, Bayes-Genis A, Lupón J, Latini R et al. sST2 Predicts Outcome in Chronic Heart Failure Beyond NT-proBNP and High-Sensitivity Troponin T. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(19):2309–20. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.2165
50. Lassus J, Gayat E, Mueller C, Peacock WF, Spinar J, Harjola V-P et al. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: The Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(3):2186–94. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.01.228
51. Pascual-Figal DA, Manzano-Fernández S, Boronat M, Casas T, Garrido IP, Bonaque JC et al. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T- and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2011;13(7):718–25. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr047
52. Socrates T, DeFilippi C, Reichlin T, Twerenbold R, Breidhardt T, Noveanu M et al. Interleukin family member ST2 and mortality in acute dyspnoea: ST2 as a predictor of mortality in dyspnoeic patients. *Journal of Internal Medicine*. 2010;268(5):493–500. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02263.x
53. Pascual-Figal DA, Ordoñez-Llanos J, Tornel PL, Vázquez R, Puig T, Valdés M et al. Soluble ST2 for Predicting Sudden Cardiac Death in Patients with Chronic Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(23):2174–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.041
54. Van Vark LC, Lesman-Leegte I, Baart SJ, Postmus D, Pinto YM, Orsel JG et al. Prognostic Value of Serial ST2 Measurements in Patients with Acute Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(19):2378–88. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.026
55. Boissot S, Beede J, Isakson S, Chiu A, Clopton P, Januzzi J et al. Serial Sampling of ST2 Predicts 90-Day Mortality Following Destabilized Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2008;14(9):732–8. DOI: 10.1016/j.cardfail.2008.06.415
56. Breidhardt T, Balmelli C, Twerenbold R, Mosimann T, Espinola J, Haaf P et al. Heart Failure Therapy-Induced Early ST2 Changes May Offer Long-Term Therapy Guidance. *Journal of Cardiac Failure*. 2013;19(12):821–8. DOI: 10.1016/j.cardfail.2013.11.003
57. Llibre C, Zamora E, Caballero À, Lupón J, Ros A, Benito N et al. The real-life value of ST2 monitoring during heart failure decompensation: impact on long-term readmission and mortality. *Biomarkers*. 2016;21(3):225–32. DOI: 10.3109/1354750X.2015.1130747
58. Wu AHB, Wians F, Jaffe A. Biological variation of galectin-3 and soluble ST2 for chronic heart failure: Implication on interpretation of test results. *American Heart Journal*. 2013;165(6):995–9. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.02.029
59. Tang WHW, Wu Y, Grodin JL, Hsu AP, Hernandez AF, Butler J et al. Prognostic Value of Baseline and Changes in Circulating Soluble ST2 Levels and the Effects of Nesiritide in Acute Decompensated Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2016;4(1):68–77. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.07.015
60. Protasov V N, Skvortsov A A, Narusov O Y, Muksinova M D, Protasova D E, Masenko V P et al. P1595. Significance of sST2 concentration last measurement in serial determination in patients risk stratification after acute heart failure decompensation. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(Suppl S1):S–592. DOI: 10.1002/ehjhf.1488
61. Skvortsov A A, Narusov O Yu, Muksinova M D, Protasov V N, Protasova D E, Kuznetsova T V et al. Clinical significance of serial biomarkers activity determination after acute heart failure decompensation: sST2 NT-proBNP role during long-term follow-up. *Kardiologiya*. 2018;58(12S):27–41. [Russian: Скворцов А.А., Нарусов О.Ю., Муксимова М.Д., Протасов В.Н., Протасова Д.Е., Кузнецова Т.В. и др. Клиническое значение серийного определения активности современных биомаркеров у больных после декомпенсации сердечной недостаточности: роль sST2 и NT-proBNP при длительном наблюдении. *Кардиология*. 2018;58(12S):27–41]. DOI: 10.18087/cardio.2634
62. Bayes-Genis A, Pascual-Figal D, Januzzi JL, Maisel A, Casas T, Valdés Chávarri M et al. Soluble ST2 monitoring provides additional risk stratification for outpatients with decompensated heart failure. *Revista Espanola De Cardiologia*. 2010;63(10):1171–8. PMID: 20875357
63. Gaggin HK, Szymonifka J, Bhardwaj A, Belcher A, De Berardinis B, Motiwala S et al. Head-to-Head Comparison of Serial Soluble ST2, Growth Differentiation Factor-15, and Highly-Sensitive Troponin T Measurements in Patients with Chronic Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2014;2(1):65–72. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.10.005

Статья поступила 25.07.19 (Received 25.07.19)

Вавилова Т. В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЯМЫХ ИНГИБИТОРОВ ФАКТОРА Ха СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ КАК ИНСТРУМЕНТ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИЕМА ПРЕПАРАТОВ

Ключевые слова: антикоагулянты; ривароксабан; апиксабан; фармакокинетика; фармакодинамика; генерация тромбина

Ссылка для цитирования: Вавилова Т. В. Антикоагулянтная активность прямых ингибиторов фактора Ха свертывания крови как инструмент обеспечения эффективности и безопасности приема препаратов. Кардиология. 2019;59(11S):28–35

РЕЗЮМЕ

В тематическом обзоре представлены современные решения при использовании пероральных антикоагулянтов с фокусом на прямые ингибиторы фактора X свертывания. Содержатся сведения о фармакодинамике и фармакокинетике апиксабана и ривароксабана на фоне отличающихся режимов приема препаратов – двукратном и однократном. Показаны исследования динамики концентраций и соответствующий им функциональный ответ, измеренный с помощью интегрального метода – теста генерации тромбина, который широко используется в научно-исследовательских работах для описания гемостатических процессов на основании объективной количественной оценки формирования ключевой сериновой протеазы коагуляционного каскада – тромбина. Прослежена логическая связь между фармакодинамикой антикоагулянтного действия и клиническим представлением об эффективности и безопасности препаратов. В обзоре даны ссылки на современную литературу и актуальные клинические рекомендации.

Vavilova T. V.

Almazov Federal Medical Research Centre, Akkuratova 2, St. Petersburg 197341

ANTICOAGULANT ACTIVITY OF DIRECT FACTOR Xa INHIBITORS AS A TOOL TO ENSURE THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF DRUGS INTAKE

Keywords: anticoagulants; rivaroxaban; apixaban; pharmacokinetics; pharmacodynamics; thrombin generation

For citation: Vavilova T. V. Anticoagulant activity of direct factor Xa inhibitors as a tool to ensure the effectiveness and safety of drugs intake. Kardiologiya. 2019;59(11S):28–35

SUMMARY

The thematic review presents modern solutions using oral anticoagulants with a focus on direct coagulation factor X inhibitors. It contains information about the pharmacodynamics and pharmacokinetics of apixaban and rivaroxaban against the background of different drug intake regimens – twice and once per day. There are shown studies of concentration dynamics and the corresponding functional response, measured using the integral method – the thrombin generation test, which is widely used in scientific research to describe hemostatic processes based on an *objective* quantitative assessment of the thrombin formation – a key coagulation cascade serine protease. The logical relationship between the pharmacodynamics of anticoagulant action and the clinical presentation of the effectiveness and safety of drugs is traced. The review provides links to actual literature and current clinical guidelines.

Information about the corresponding author: Vavilova T. V., e-mail: vtv.lab.spb@gmail.com

Последнее десятилетие ознаменовалось революционным изменением возможностей антикоагулянтной терапии за счет разработки и внедрения в клиническую практику прямых ингибиторов факторов свертывания крови для перорального приема [1]. Накоплена доказательная база, позволяющая использовать эти лекарственные средства в лечебных и профилактических целях как альтернативу или даже приоритетно относительно

антивитаминов К препаратов, в частности варфарина [2, 3]. В настоящее время в Российской Федерации разрешены к использованию три препарата из группы прямых ингибиторов факторов свертывания крови для перорального приема: апиксабан, дабигатран и ривароксабан. Апиксабан и ривароксабан точно и обратимо ингибируют активную форму фактора X (фактор Ха), а дабигатран инактивирует тромбин.

Многокомпонентный (опосредованный через блокаду активации витамин К-зависимых факторов свертывания) механизм действия варфарина распространяется на несколько фаз активации коагуляционного каскада, начиная со стартовой активации фактора VII при его выделении из поврежденной сосудистой стенки. Это дает варфарину определенные преимущества в проявлении защитных свойств у самых тяжелых с точки зрения тромботической готовности пациентов, имеющих механические искусственные клапаны сердца. Многоуровневая система гемостаза отвечает на прием варфарина снижением генерации тромбина и уменьшением риска патологического тромбообразования. Именно этот универсальный механизм определяет в итоге клиническую эффективность действия антикоагулянтов.

Прямые ингибиторы факторов свертывания «выстреливают» точно, адресуя свои ингибиторные свойства одному из факторов свертывания – тромбину (дабигатран этексيلات) или активированному фактору X – фактору Ха (ривароксабан, апиксабан). Эти фармакодинамические свойства позволяют лекарственным препаратам не зависеть от скорости синтеза факторов свертывания (в отличие от действия варфарина), а работать непосредственно с циркулирующими в кровотоке факторами. Причем, эффект действия препаратов зависит от концентрации в плазме, и это позволяет ориентироваться в их исследовании на фармакокинетические свойства, как результат взаимодействия лекарственного препарата и макроорганизма (освобождение из лекарственной формы, всасывание (абсорбция), распределение, метаболизм, экскреция). Количественные характеристики фармакокинетических свойств представлены широко известными параметрами: C_{max} – максимальная концентрация лекарственного средства в плазме (взятие крови осуществляется в момент достижения предполагаемой максимальной концентрации), C_{min} – минимальная остаточная концентрация и C_{trough} (trough, англ. – провал, корыто), которая соответствует равновесной концентрации перед приемом следующей дозы препарата, AUC – площадь под фармакокинетической кривой. Временной промежуток между C_{max} и C_{trough} зависит от кратности приема препарата – один или 2 раза в сутки. Определение концентрации препаратов, прямо ингибирующих факторы свертывания, в рутинной лабораторной практике затруднено.

Учитывая вполне конкретную задачу снижения активности коагуляционных реакций, параллельно с изучением фармакокинетики антикоагулянтных препаратов, крайне важно исследование функционального ответа на их прием, то есть фармакодинамики. Формируемое снижение активности плазменного гемостаза должно быть достаточным для купирования патологического тромбообразования и защиты от рецидивов (эффективность)

Таблица 2. Средние сывороточные концентрации апиксабана и их соотношения на 7-й день приема различных доз внутрь

Режим дозирования	C_{max} (нг/мл) Среднее геометрическое (коэффициент вариации, %)	C_{min} (нг/мл) Среднее геометрическое (коэффициент вариации, %)	C_{max}/C_{min}
2,5 мг х 2 раза в сутки	62,3 (37)	21,0 (17)	3,0
5 мг х 2 раза в сутки	128,5 (10)	49,6 (20)	2,6
10 мг х 1 раз в сутки	201,4 (15)	26,8 (43)	7,5

и не быть чрезмерным, обеспечивая приемлемый профиль безопасности. Пожалуй, соблюдение такого рода баланса является самой трудной задачей антитромботических воздействий.

Функциональная оценка гемостатических реакций таит в себе много сложностей. К сожалению, для этой цели мало пригодны скрининговые тесты (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген). Только 5% генерации тромбина отражается на результатах этих исследований, и они не могут быть использованы для характеристики гиперкоагуляционного состояния и его купирования [8]. В многочисленных исследованиях показано отсутствие прямой линейной зависимости результатов скрининговых тестов от концентрации ингибиторов факторов свертывания. К тому же результат зависит от используемых реагентов. Оценка функционального результата возможна на основании специальных тестов: для ингибиторов фактора Ха – анти-Ха активности, для дабигатрана – теста разведенного тромбинового времени с использованием автоматического коагулометра [9]. Такие исследования не используются для рутинного мониторинга терапии, но целесообразны в экстренных случаях при необходимости неотложной хирургической помощи. Представленные данные еще раз подтверждают сложность и многокомпонентность системы гемостаза, необходимость использования методов интегральной оценки гемостатических реакций у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, и сопоставления их результатов с фармакокинетическими и клиническими данными.

Одним из интегральных тестов оценки коагуляционного каскада является тест генерации тромбина [10], количественные характеристики которого (Lag time – время инициации свертывания, мин; Peak thrombin – пиковое количество тромбина в образце после активации процесса, нмоль/л; ttPeak – время достижения пикового количества, мин и ETP – эндогенный тромбиновый

потенциал, нмоль/л x мин, измеренный как площадь под кривой генерации тромбина) отражают конечный и наиболее функционально значимый результат – снижение генерации тромбина и последующего фибринообразования под действием антикоагулянтов. Использование теста генерации тромбина для характеристики активности процессов свертывания, в том числе у больных, получающих антикоагулянты, является привлекательным, а подчас и приоритетным перед молекулярными маркерами активации – фрагментами 1+2 протромбина, тромбин-антифibrиновым комплексом, D-димером, фактором Виллебранда, фактором VIII и другими.

У здоровых добровольцев, а также в группах пациентов изучены не только клинические исходы, но и характеристики антикоагулянтного эффекта на фоне прямых ингибиторов факторов свертывания крови. Подтверждена бесполезность рутинного использования скрининговых тестов и отсутствие необходимости постоянного лабораторного мониторинга [11].

Показано, что анти-Ха активность плазмы на фоне стартового приема прямых ингибиторов фактора Ха сопоставима с кривой ее нарастания при введении эноксапарина в лечебной дозе и для ривароксабана, и для апиксабана [12, 13]. Эти данные позволили обосновать возможность применения обоих препаратов с самого первого дня лечения тромбоза глубоких вен без инъекционной фазы.

Кратность приема прямых ингибиторов факторов свертывания крови, а также доза выбирались изначально по фармакокинетическим параметрам, а в дальнейшем правильность выбора подтверждалась в клинических исследованиях. Так, для апиксабана получены одинаковые фармакокинетические кривые в случае приема 5 мг и 10 мг, что позволило сделать выбор в пользу дозировки 5 мг с предположительно меньшим геморрагическим риском по сравнению с 10 мг. Кроме того, при приеме апиксабана в дозе 2,5 мг или 5 мг два раза в сутки здоровыми добровольцами наблюдалось меньшее соотношение пиковая/минимальная концентрация, чем при приеме 10 мг 1 раз в сутки [14]. Результаты исследования представлены в таблице 2.

Логично предположить, что более плавное изменение концентрации препарата в течение 24 часов может обеспечивать более стабильный антикоагулянтный эффект, позволяя избегать как чрезмерной гипокоагуляции, чреватой геморрагическими осложнениями, так и «излишней нормализации» в области наименьшей концентрации (так называемая концентрация «trough» – провал, англ.) перед приемом следующей дозы.

Прямое рандомизированное открытое перекрестное сравнение фармакокинетики и анти-Ха активности ривароксабана (20 мг/сутки однократно) и апиксабана

(2,5 мг x 2 раза/сутки) было проведено в 2 этапа с перерывом для полного выведения первого лекарственного вещества [15]. Несмотря на небольшое количество включенных в исследование добровольцев (n=14), результаты были репрезентативными в связи с хорошо организованным дизайном исследования в соответствии с принципами качественной клинической практики (GCP) и Европейской Директивы для Клинических исследований 2001/20/ЕС. Результаты исследования показали сопоставимые для обоих препаратов значения суточной экспозиции по уровню AUC_{0–24} (1094 нг x час/мл для ривароксабана и 935 нг x час/мл для апиксабана), но различия в 3,6 раза соотношений C_{max}/C_{min} (4,7 для двукратного приема апиксабана и 16,9 для однократного приема ривароксабана). Показатели AUC_{0–24}, C_{max} и C_{min} были более стабильными для апиксабана, демонстрируя коэффициент вариации 20–24% против 29–46% для ривароксабана. В соответствии с высказанным ранее предположением, двукратный прием препарата приводил к меньшим колебаниям показателей анти-Ха активности в течение суток. На фоне приема ривароксабана это соотношение было в 3,5 раза больше. В то же время концентрация «trough» и анти-Ха активность апиксабана были выше. Авторы расценили результаты как проявления более стабильной антикоагуляции при использовании двукратного приема апиксабана, оставив окончательное решение о влиянии таких характеристик за результатами клинических наблюдений.

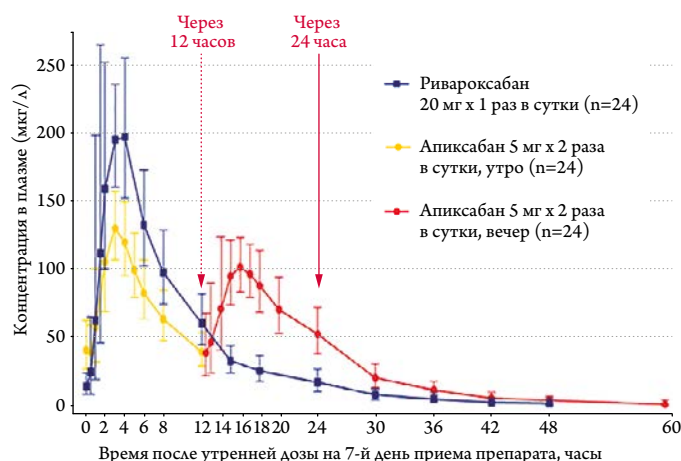
Исследование с похожим дизайном было проведено в 2017 году [16]. Авторы сравнили фармакокинетические и антикоагулянтные эффекты ингибиторов фактора Ха свертывания крови в дозах, принятых для профилактики кардиоэмболического инсульта у больных с неклатанной фибрилляцией предсердий. В открытое перекрестное исследование были включены 24 добровольца. Критериями исключения были состояния и терапия, влияющие на процессы коагуляции и изучаемые лабораторные тесты: указания на геморрагические состояния в анамнезе, нарушения функции щитовидной железы, клиренс креатинина <90 мл/мин, острые заболевания в последние 4 недели, указания на активное курение, употребление наркотиков или злоупотребление алкоголем. Наблюдение включало 3 периода: 7 дней насыщения ривароксабаном в дозе 20 мг однократно или апиксабаном в дозе 5 мг x 2 раза в сутки, прекращение приема препаратов по меньшей мере на 7 дней (период вымывания) и следующие 7 дней – перекрестная смена лекарственного средства. Лабораторные исследования выполнялись в период стабильного насыщения и после прекращения приема лекарства. Измеряли концентрацию ривароксабана в крови в 1-й день (фон включения в исследование)

и на 7-е сутки – перед приемом таблетки (through концентрация), через 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 15, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 60 и 72 часа после последней принятой дозы; концентрацию апиксабана – в 1-й день (фон включения в исследование) и 7-е сутки перед приемом утренней дозы (through концентрация), через 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 часов после утренней дозы и через 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 18, 24, 30, 36, 48 и 60 часов после последней вечерней дозы. Исследование проводили методом жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием (LC–MS/MS). Результаты оценивали по стандартным фармакокинетическим параметрам. В качестве фармакодинамических показателей были выбраны скрининговые тесты коагулограммы – протромбиновое время и активированное частичное тромбoplastиновое время; анти-Ха активность плазмы и тест генерации тромбина. Результаты исследований были представлены по основным параметрам в виде средней геометрической и сопровождалась данными о коэффициенте вариации.

Результаты измерения фармакокинетических параметров подтвердили данные I–II фазы исследований препаратов. Суммарная суточная AUC для ривароксабана и апиксабана существенно не отличались (1830 против 1860 мкг × час/л, $p=0,6334$) так же, как не отличалась AUC после утреннего и вечернего приема апиксабана (944 против 914 мкг × час/л, p не представлено) с коэффициентом вариации в обоих случаях 19,5–22,6%. C_{max} была выше у лиц, принимавших ривароксабан ($p<0,0001$), а C_{trough} перед приемом очередной дозы – при приеме апиксабана. В целом ривароксабан демонстрировал большие перепады концентраций – от 227 мкг/л до 14,4 мкг/л (C_{max} и C_{min}), чем апиксабан – 139 мкг/л и 40,5 мкг/л соответственно. То есть распределение действующего вещества в течение суток при соблюдении режима приема у ингибитора фактора Ха апиксабана было более плавным (рис. 2) [16].

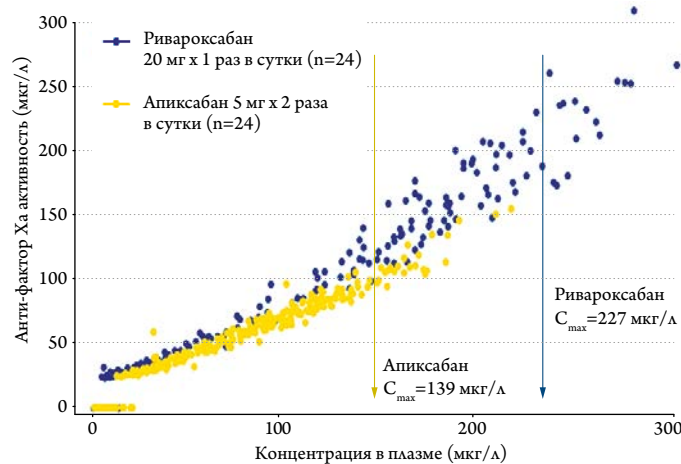
Соотношение концентрации препаратов и анти-Ха активности представлено на корреляционном графике (рис. 3). На графике видно, что в зонах максимальной концентрации (помечено автором) ривароксабан демонстрирует более высокую, но вариабельную анти-Ха активность, что вполне соответствует клинической эффективности препарата. Фармакодинамический параметр анти-Ха активности апиксабана в зоне C_{max} был ниже (84,9 мкг/л против 210 мкг/л для ривароксабана), так же как и AUC ее распределения (1450 мкг × час/л против 1860 мкг × час/л), но дельта между AUC распределения анти-Ха активности в первые 12 часов (AUC0-12) и во второй половине дня (AUC12-24) для апиксабана составила всего 21 мкг × час/л, в то время как для ривароксабана – 833 мкг × час/л. Этот эффект стабильности

Рисунок 2. Фармакокинетическая кривая концентрации прямых ингибиторов фактора Ха ривароксабана и апиксабана в течение 60 часов после последнего дня терапии



Стрелками отмечены уровни концентраций, соответствующие 12 и 24 часам последнего дня терапии (по R. Kreutz с соавт., 2017 в модификации).

Рисунок 3. Корреляционные связи анти-Ха активности от концентрации в плазме крови прямых ингибиторов фактора Ха ривароксабана и апиксабана



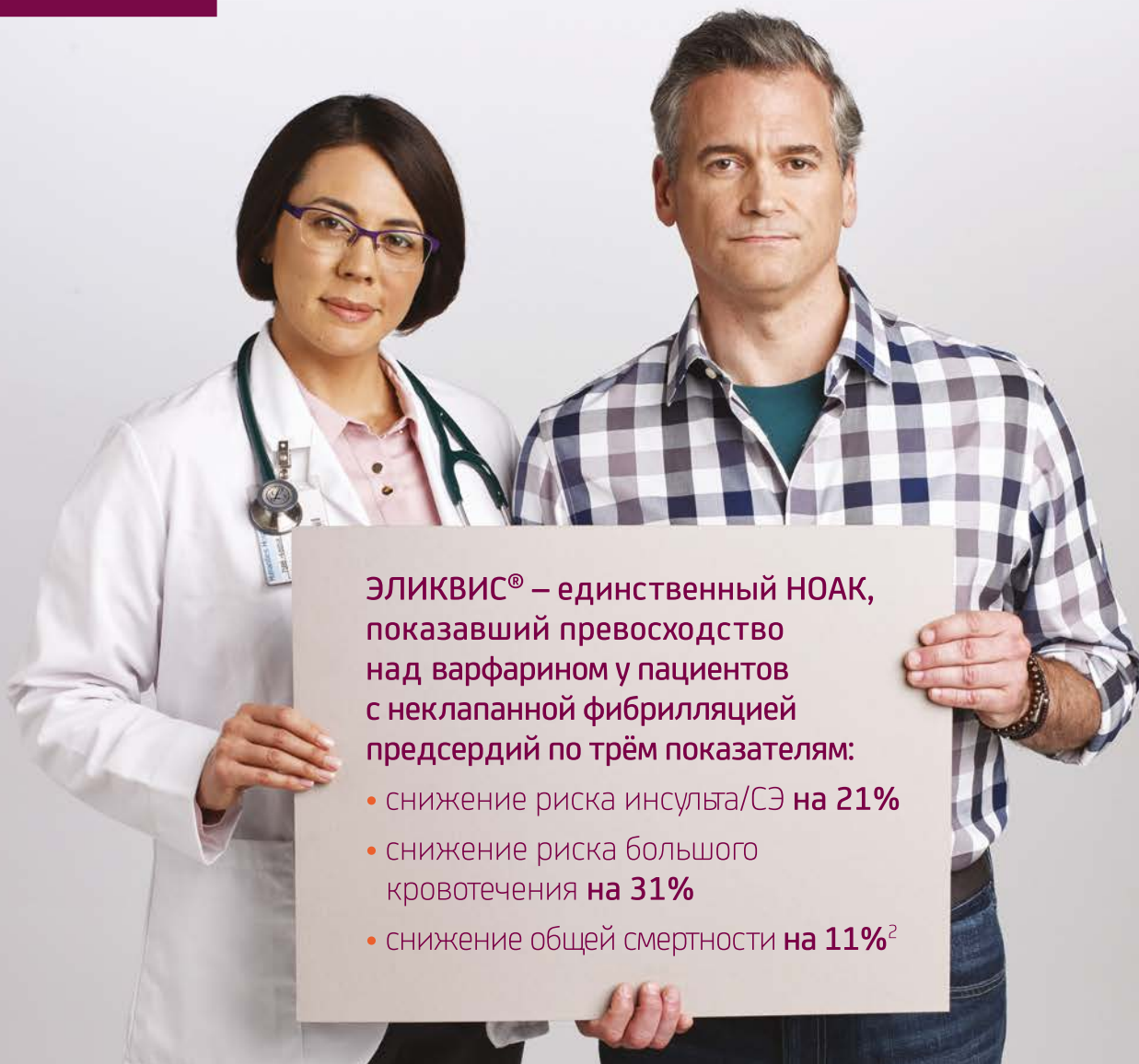
Стрелками отмечены уровни концентраций, соответствующие средним геометрическим значениям C_{max} для каждого препарата (по R. Kreutz et al., 2017 в модификации).

полностью повторил результаты суточной динамики концентрации препаратов.

Результаты измерения теста генерации тромбина как характеристики функционального ответа на прием препаратов представлены авторами в виде сопоставления с базовыми значениями и наглядно демонстрируются на графиках (рис. 4).

Основной показатель ЕТР полностью повторяет динамику изменения концентрации в 24-часовом интервале сопоставления: резкое подавление генерации тромбина ривароксабаном с максимумом, соответствующим фармакокинетическим характеристикам, и плавное двух-

ПРОСТОЙ ПЕРОРАЛЬНЫЙ РЕЖИМ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ВСЕХ ПОКАЗАНИЯХ¹



**ЭЛИКВИС® – единственный НОАК,
показавший превосходство
над варфарином у пациентов
с неклапанной фибрилляцией
предсердий по трём показателям:**

- снижение риска инсульта/СЭ на **21%**
- снижение риска большого
кровотечения на **31%**
- снижение общей смертности на **11%²**

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®

Торговое название: Эликвис®, МНН: аликсабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг аликсабана. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; – Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; – Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбозов легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к аликсабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутрисосудистые или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии аликсабаном или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Частыми нежелательными реакциями были кровотечения различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальные,

кровоотечение из десен, гематурия, гиперемия, кровоизлияния в ткани глазного яблока), кровоизлияние, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре) и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и немедленно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 часов. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу аликсабана – 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение, по крайней мере, 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис, возможно применение нагрузочной дозы аликсабана 10 мг, по крайней мере, за 2 часа до проведения процедуры (последующий прием 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы)). У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбозов легочной артерии (ТЭЛА): По 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбозов легочной артерии (ТЭЛА): По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. **Регистрационные удостоверения:** ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции. Дата версии: 31.05.2019.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС®, Z. Granger C.B. et al. N J Med. 2011; 365: 981–992.



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

Реклама



Служба Медицинской Информации: MedInfo.Russia@Pfizer.com
Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer на интернет – сайте www.pfizermedinfo.ru

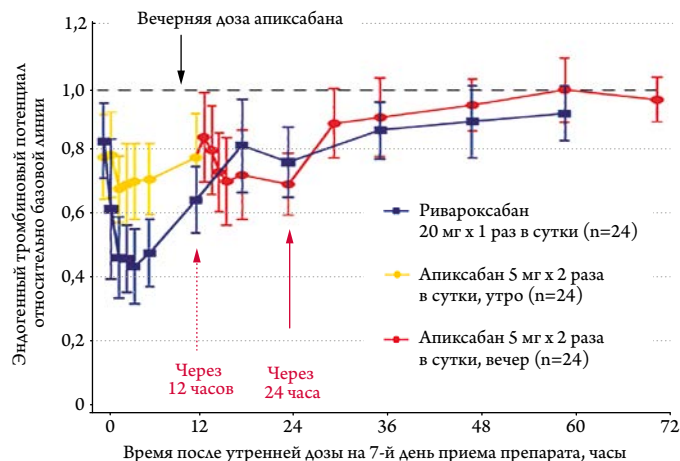
SP-ELI-RUS-0774 19.11.2019

волновое ингибирование апиксабаном, сопоставимое или даже превышающее таковое у ривароксабана в точке 24 часа.

Полученные результаты находят свое отражение в практике использования ингибиторов фактора Ха свертывания крови у разных групп пациентов: эффективность ривароксабана позволяет использовать его у больных с венозными тромбозами с первого дня терапии и предупреждать рецидивы, а также защищать больных с фибрилляцией предсердий от кардиоэмболических событий. Аналогичным эффектом в соответствии с клиническими исследованиями обладает апиксабан; его антикоагулянтного потенциала вполне хватает для решения поставленных клинических задач. Однако выравненная концентрация и фармакодинамические характеристики без резких перепадов и с сохраненным уровнем функционального действия перед приемом очередной дозы (trough зона) позволяет препарату демонстрировать высокие параметры безопасности. Так, в исследовании ARISTOTLE применение апиксабана сопровождалось снижением риска возникновения внутричерепных кровоизлияний на 58% (относительный риск (ОР) 0,42; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,30–0,58; $p=0,001$), уменьшением частоты возникновения фатального кровотечения, включая геморрагический инсульт (ОР 0,27; 95% ДИ: 0,13–0,53) по сравнению с варфарином [17]. Кроме того, апиксабан демонстрирует и уникальную способность уменьшения частоты возникновения больших желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с варфарином (ОР 0,89; 95% ДИ: 0,70–1,15; $p=0,37$). В исследовании AMPLIFY апиксабан показал превосходящую безопасность ($p<0,0001$) со стандартной терапией эноксапаринном/варфарином, снижая относительный риск развития «больших кровотечений» на 69% (ОР 0,31; 95% ДИ: 0,17–0,55), а в исследовании AMPLIFY-EXT – отсутствие увеличения риска больших и клинически значимых небольших кровотечений даже в сравнении с плацебо.

Препараты однократного приема в сутки чрезвычайно привлекательны с точки зрения приверженности больного к лечению. Особенно важно это для лиц молодого возраста, ведущих активный образ жизни, или при использовании одновременно нескольких лекарственных средств. Тем не менее рациональный и взвешенный подход позволяет выбрать в каждой конкретной клинической ситуации препарат или режим дозирования препарата, оптимально обеспечивающий соотношение потенциальной пользы и предполагаемого риска его приема. Так, ранний период терапии венозных тромбоэмболических осложнений потребовал более интенсивной антикоагуляции в связи с большим тромботическим риском и наличием клинических данных о рекуррентных тромбозах именно в это время. Основное исследование по лечению венозных тромбозов ривароксабаном EINSTEIN DVT показало клиническую

Рисунок 4. Динамика эндогенного тромбинового потенциала (ЕТР) в течение 60 часов после последней принятой дозы ривароксабана и апиксабана



Стрелками отмечен уровень ЕТР, соответствующий 12 и 24 часам последнего дня терапии (по R. Kreutz с соавт., 2017 в модификации).

эффективность за счет более интенсивной антикоагуляции при использовании препарата в режиме дозирования 15 мг x 2 раза в сутки с дальнейшим переходом на однократный прием 20 мг [18]. Также на основании исследования III фазы лечение венозных тромбоэмболических осложнений апиксабаном было оптимальным с повышенной дозировкой препарата в течение 1 недели – 10 мг x 2 раза с последующим переходом на дозу 5 мг x 2 раза [14].

Заключение

Клинические исследования и последующий опыт практического использования прямых ингибиторов факторов свертывания крови, предназначенных для перорального приема, в частности ингибиторов фактора Ха, показал их высокую эффективность для профилактики в ситуациях риска патологического тромбообразования и для лечения тромбозов. Целый ряд фармакологических преимуществ делает препараты привлекательными для приема и тем самым увеличивает приверженность больных к лечению: возможность использования фиксированной дозы, отсутствие необходимости лабораторного контроля, более редкое взаимодействие с другими лекарственными средствами и пищевыми продуктами по сравнению с варфарином. Эти же свойства, а также хороший профиль безопасности обеспечивает и большую уверенность врачей в работе с данной группой лекарственных средств, позволяя не отказываться от их применения, а использовать активно в соответствии с международными и отечественными рекомендациями, что особенно актуально для больных с фибрилляцией предсердий. Проблема безопасности и соотношение эффект/нежелательное осложнение выходят в таком случае на первый план. Понимание основных

антикоагулянтных механизмов, их «визуализация» посредством лабораторных исследований имеют большое значение для правильного использования препаратов. В этом отношении важнейшее значение имеют данные о соотношении концентрации препаратов и их функционального действия на гемостаз, а также суточные колебания этих двух параметров. Снижение эндогенной генерации тромбина характерно для ингибиторов фактора Ха и обеспечивает антитромботический эффект. Ривароксабан достоверно в большей степени «всплеском» купирует генерацию тромбина после приема таблетки с последующим закономерным снижением эффекта в течение суток; апиксабан создает гипокоагуляцию более ровную, а меньшие суточные перепады концентраций и функционального эффекта уверенно обеспечивают безопасность препарата с сохранением клинической эффективности, что позволяет рассматривать его

как препарат выбора для пациентов с вероятными геморрагическими проблемами.

Список сокращений

АТ – антитромбин; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ТГТ – тест генерации тромбина; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ЕТР (endogenous thrombin potential) – эндогенный тромбиновый потенциал; РС (protein C) – протеин С; PS (protein S) – протеин S; TFPI (tissue pathway inhibitor) – ингибитор пути тканевого фактора.

Конфликт интересов.

Статья подготовлена при поддержке компании Пфайзер. Факт поддержки не оказал влияние на мнение автора.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Novikova TN. A new era of anticoagulant therapy in patients with non-valvular arterial fibrillation. Effective Pharmacotherapy. 2013; 33:42–50. [Russian: Новикова Т.Н. Новая эра антикоагулянтной терапии при неклапанной фибрилляции предсердий. Эффективная фармакотерапия. 2013; 33:42–50]
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines on management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Russian Journal of Cardiology. 2017;22(7):7–86. [Russian: Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. Российский кардиологический журнал. 2017;22(7):7–86]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-7-7-86
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). European Heart Journal. 2019; ehz405. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405
- Register of medicines of Russia. Dabigatran etexilas – description of the substance, instructions, use, contraindications and formula. [Russian: Регистр лекарственных средств России. Дабигатрана этексيلات – описание вещества, инструкция, применение, противопоказания и формула] [Internet] Available at: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_5498.htm
- Register of medicines of Russia. Rivaroxabanum – description of the substance, instructions, use, contraindications and formula. [Russian: Регистр лекарственных средств России. Ривароксабан – описание вещества, инструкция, применение, противопоказания и формула] [Internet] Available at: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_5514.htm
- Register of medicines of Russia. Apixabanum- description of the substance, instructions, use, contraindications and formula. [Russian: Регистр лекарственных средств России. Апиксабан - описание вещества, инструкция, применение, противопоказания и формула] [Internet] Available at: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_6095.htm
- Mani H, Lindhoff-Last E. New oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a review of pharmacokinetics, safety, efficacy, quality of life, and cost effectiveness. Drug Design, Development and Therapy. 2014; 8:789–98. DOI: 10.2147/DDDT.S45644
- Dolgov V.V., Vavilova T.V., Svirin P.V. Laboratory diagnosis of hemostatic disorders. -Tver: Triada;2019. - 400 p. [Russian: Долгов В.В., Вавилова Т.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нару-
- шений гемостаза. – Тверь: Триада, 2019. – 400с]. ISBN 978-5-94789-877-4
- Douxflis J, Ageno W, Samama C-M, Lessire S, ten Cate H, Verhamme P et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2018;16(2):209–19. DOI: 10.1111/jth.13912
- Tripodi A. Thrombin Generation Assay and Its Application in the Clinical Laboratory. Clinical Chemistry. 2016;62(5):699–707. DOI: 10.1373/clinchem.2015.248625
- Hillarp A, Gustafsson KM, Faxälv L, Strandberg K, Baghaei F, Fagerberg Blixter I et al. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor apixaban on routine coagulation assays and anti-FXa assays. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2014;12(9):1545–53. DOI: 10.1111/jth.12649
- Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Replacement. New England Journal of Medicine. 2010; 363(26): 2487–98. DOI: 10.1056/NEJMoa1006885
- Kubitza D, Becka M, Voith B, Zuehlendorf M, Wensing G. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2005;78(4):412–21. DOI: 10.1016/j.clpt.2005.06.011
- Frost C, Nepal S, Wang J, Schuster A, Byon W, Boyd RA et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects: Apixaban multiple dose safety, PK and PD. British Journal of Clinical Pharmacology. 2013;76(5):776–86. DOI: 10.1111/bcp.12106
- Frost C, Song Y, Barrett YC, Wang J, Pursley J, Boyd R et al. A randomized direct comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban and rivaroxaban. Clinical Pharmacology: Advances and Applications. 2014; 6:179–87. DOI: 10.2147/CPAA.S61131
- Kreutz R, Persson PB, Kubitza D, Thelen K, Heitmeier S, Schwes S et al. Dissociation between the pharmacokinetics and pharmacodynamics of once-daily rivaroxaban and twice-daily apixaban: a randomized crossover study. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2017;15(10):2017–28. DOI: 10.1111/jth.13801
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. New England Journal of Medicine. 2011;365(11):981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
- Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. New England Journal of Medicine. 2010;363(26):2499–510. DOI: 10.1056/NEJMoa1007903

Статья поступила 17.11.19 (Received 17.11.19)

Пушкарёв Г. С., Кузнецов В. А., Фишер Я. А., Сапожникова А. Д., Солдатова А. М., Енина Т. Н.

Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
Тюменский кардиологический научный центр, 625026, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

ДИНАМИКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПЕРЕНЕСШИХ СЕРДЕЧНУЮ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩУЮ ТЕРАПИЮ

Ключевые слова: качество жизни; SF-36; хроническая сердечная недостаточность; сердечная ресинхронизирующая терапия

Ссылка для цитирования: Пушкарёв Г. С., Кузнецов В. А., Фишер Я. А., Сапожникова А. Д., Солдатова А. М., Енина Т. Н. Динамика качества жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших сердечную ресинхронизирующую терапию. Кардиология. 2019;59(11S):36–43

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценка изменений показателей качества жизни (КЖ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), получивших сердечную ресинхронизирующую терапию (СРТ), через один год после проведения операции. **Материалы и методы.** В исследование было включено 82 пациента (68 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 30 до 74 лет (средний возраст 55,8±9,2 лет), которым была выполнена имплантация бивентрикулярного кардиостимулятора для проведения СРТ. В зависимости от ЭхоКГ ответа на СРТ, пациенты были разделены на две группы: 56 человек с положительным ответом (респондеры) и 26 человек с недостаточным ответом (нереспондеры). Для оценки КЖ пациентов использовали опросник SF-36. **Результаты** опросника представлялись в виде оценок в баллах по 8 шкалам: «физическое функционирование (PF)», «ролевое физическое функционирование (RP)», «шкала боли (BP)», «общее состояние здоровья (GH)», «шкала жизнеспособности (VT)», «шкала социального функционирования (SF)», «ролевое эмоциональное функционирование (RE)», «психологическое здоровье (MH)». Проводили оценку показателей КЖ до проведения СРТ и повторно через один год после операции. **Результаты.** У пациентов с ХСН через один год после проведения СРТ, наблюдалась статистически значимое увеличение показателя КЖ PF (до СРТ 46,3±26,2, после СРТ 53,1±27,7, $p=0,023$). Была выявлена тенденция к увеличению показателей КЖ: VT (до СРТ 47,1±20,1, после СРТ 51,8±20,1, $p=0,081$), SF (до СРТ 61,58±25,06, после СРТ 67,07±24,57, $p=0,088$). В группе респондеров через один год после проведения СРТ, наблюдалось статистически значимое увеличение показателей КЖ: PF (с 45,2±26,0 до СРТ 57,1±26,4, $p=0,001$), VT (с 46,5±20,8 до 54,4±19,7, $p=0,010$), SF (с 60,9±26,4 до СРТ 70,8±20,8, $p=0,012$). Была выявлена тенденция к увеличению показателей КЖ: BP (с 57,5±25,1 до 64,8±23,8, $p=0,079$), GH (с 45,3±16,4 до 49,1±18,0, $p=0,079$), MH (с 57,7±18,9 до 62,5±17,7, $p=0,081$). В группе нереспондеров наблюдалась тенденция к уменьшению показателя КЖ RE (с 46,2±45,3 до 26,9±41,1 $p=0,069$). **Заключение.** У пациентов с ХСН в течение одного года после СРТ наблюдалось статистически значимое увеличение показателя КЖ: «физического функционирования (PF)». У респондеров в течение одного года после СРТ происходило статистически значимое улучшение показателей КЖ, в то время как у нереспондеров показатели КЖ не изменялись.

Pushkarev G. S., Kuznetsov V. A., Fisher Ya. A., Sapozhnikova A. D., Soldatova A. M., Enina T. N.

Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
Tyumen Cardiology Research Center, Melnikaite, 111, Tyumen 625026

CHANGES IN QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CONGESTIVE HEART FAILURE AFTER CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY

Keywords: quality of life; SF-36; congestive heart failure; cardiac resynchronization therapy

For citation: Pushkarev G. S., Kuznetsov V. A., Fisher Ya. A., Sapozhnikova A. D., Soldatova A. M., Enina T. N.

Changes in quality of life in patients with congestive heart failure after cardiac resynchronization therapy. Kardiologiia. 2019;59(11S):36–43

SUMMARY

Purpose. To assess the quality of life (QoL) changes in patients with congestive heart failure (CHF) one year after cardiac resynchronization therapy (CRT). **Methods.** The study included 82 patients (68 males and 14 females) aged from 30 to 74 (mean age 55.8±9.2 years) who underwent implantation of a biventricular cardiac pacemaker for CRT. Depending on the echocardiographic response to CPT, the patients were divided into two groups: 56 people with a positive response (responders) and 26 people with insufficient response (non-responders). The SF-36 questionnaire was used to measure QoL. The results of the questionnaire were represented as scores over the eight subscales: physical functioning (PF), role-physical functioning (RP), bodily pain (BP), general health (GH), vitality (VT), social functioning (SF), role-emotional (RE), and mental health perceptions (MH). The QoL assessment was performed before and one year after CRT. **Results.** Patients with CHF one year following CRT had significantly higher rates of improvement in PF QoL (before CRT 46.28±26.16; one year after CRT 53.05±27.65, $p=0.023$). The statistical tendency towards QoL

improvement was revealed: VT QoL (before CRT 47.07 ± 20.12 , after CRT 51.83 ± 20.07 , $p=0.081$), SF (before CRT 61.58 ± 25.06 , after CRT 67.07 ± 24.57 , $p=0.088$). Group of responders one year after CRT had significantly higher rates of improvement of QoL in PF (45.2 ± 26.0 before CRT vs 57.1 ± 26.4 after CRT, $p=0.001$); in VT (46.5 ± 20.8 vs 54.4 ± 19.7 , $p=0.010$) and in SF (60.9 ± 26.4 vs 70.8 ± 20.8 , $p=0.012$). The statistical tendency towards QoL improvement was revealed in BP (57.5 ± 25.1 before CRT vs 64.8 ± 23.8 after CRT, $p=0.079$), in GH (45.3 ± 16.4 vs 49.1 ± 18.0 , $p=0.079$) and in MH (57.7 ± 18.9 vs 62.5 ± 17.7 , $p=0.081$). In the group of non-responders the statistical tendency towards decrease in QoL was detected during one year after CRT in RE (46.2 ± 45.3 before CRT vs 26.9 ± 41.1 after CRT, $p=0.07$). No significant differences were found in paired comparisons of other QoL indicators. *Conclusion.* We revealed significant increase in PF index in patients with CHF one year following CRT. The study showed that QoL was generally improving one year following CRT in responders while a tendency towards decrease in RE was detected in non-responders.

Information about the corresponding author: Pushkarev G. S., e-mail: pushkarev@infarkta.net

Под качеством жизни (КЖ) понимают характеристики физического, психологического, эмоционального и социального функционирования, основанные на их субъективном восприятии [1]. Известно, что КЖ ухудшается при разных ССЗ. При стабильной ИБС с утяжелением ФК стенокардии в большей степени нарушается такой параметр КЖ как физическое функционирование [2]. Проведенные исследования показали, что после перенесенного ИМ происходит достоверное снижение физических показателей КЖ в сравнении с общей популяцией [3]. После ИМ показатели КЖ также снижаются за счет психического и эмоционального компонентов, что обусловлено развитием постинфарктной депрессии [4]. У пациентов с артериальной гипертензией (АГ) также было отмечено снижение показателей КЖ по сравнению с нормотензивными лицами [5, 6].

Исходом многих ССЗ является ХСН. При ХСН ухудшаются не только такие параметры, как клинический статус, гемодинамика, нейрогормональный статус, показатели ЭхоКГ, но также и параметры КЖ, а именно функциональная работоспособность и психологический статус [7]. Согласно данным Европейского общества кардиологов, основными целями лечения ХСН являются улучшение клинического статуса, функциональной способности, снижение смертности и количества госпитализаций, а также улучшение КЖ [8]. В национальных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН обращают внимание на то, что применяемое лечение кроме объективной эффективности должно улучшать или, по крайней мере, не ухудшать КЖ, так как этот аспект определяет приверженность пациентов с ХСН к проводимым процедурам, без которой невозможно рассчитывать на успешное лечение [9, 10].

Современным методом лечения ХСН является сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ). СРТ показана пациентам с ХСН II–IV ФК по NYHA, низкой ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, широким комплексом QRS ≥ 150 мс, блокадой левой ножки пучка Гиса [8, 9, 11]. В исследовании Nagu K. V. с соавт. было показано, что улучшение показателей КЖ в краткосрочном периоде у пациентов после СРТ способствовало более благоприятному про-

гнозу в отдаленном периоде [12]. Аналогичные данные были получены Lenarczyk R. С соавт., улучшение КЖ через 6 месяцев было ассоциировано с лучшей выживаемостью через 2,5 года после операции [13]. Однако в этом же исследовании улучшение параметров КЖ через 6 месяцев было ассоциировано только с клиническим ответом (улучшение ≥ 1 ФК ХСН по NYHA) и не зависело от ЭхоКГ ответа (как у респондеров, так и нереспондеров в одинаковой степени происходило улучшение показателей КЖ). В то же время существуют данные о том, что после проведения СРТ в краткосрочном периоде показатели КЖ не меняются [14]. Таким образом, исследование по оценке динамики показателей КЖ у пациентов после СРТ представляется весьма актуальным. Целью нашего исследования явилась оценка изменения показателей КЖ у пациентов с ХСН, получивших СРТ через один год после проведения операции.

Материалы и методы

В исследование включались пациенты после проведения СРТ в Тюменском кардиологическом научном центре. Всего было включено 82 пациента (68 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 30 до 74 лет (средний возраст $55,8 \pm 9,2$ лет), которые полностью заполнили опросник SF-36.

Все пациенты проходили комплексное клинико-инструментальное обследование, включая сбор анамнеза, определение офисного АД, ИМТ. Всем пациентам выполняли ЭКГ исследование, биохимическое исследование, в том числе определение липидного профиля сыворотки крови, проводили скрининг на депрессию по шкале Бека, а также коронароангиографию.

Всем больным проводили трансторакальное ЭхоКГ обследование с использованием ультразвукового аппарата Philips iE 33. При этом оценивали диаметр корня аорты, диаметр левого предсердия, размер ПЖ, конечно-диастолический и конечно-систолический объемы ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки, толщину задней стенки ЛЖ, массу миокарда ЛЖ и ФВ ЛЖ. Линейные ЭхоКГ показатели и массу миокарда ЛЖ индексировали к площади поверхности тела.

Согласно динамике конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ пациенты были разделены на 2 группы: 56 человек, у которых КСО ЛЖ снижался на 15% и более (респондеры), и 26 человек, у которых снижение КСО ЛЖ составило менее 15% (нереспондеры) [15].

Для оценки КЖ пациентов использовали опросник SF-36. Результаты опросника представлялись в виде оценок в баллах по 8 шкалам: физическое функционирование (PF), ролевое физическое функционирование (RP), шкала боли (BP), общее состояние здоровья (GH), шкала жизнеспособности (VT), шкала социального функционирования (SF), ролевое эмоциональное функционирование (RE), психологическое здоровье (MH). Показатели каждой шкалы варьировали от 0 до 100 баллов, где 100 представляло полное здоровье. Более высокая оценка указывала на более высокий уровень КЖ. Опросник SF-36 был переведен на русский язык и валидизирован. Русскоязычная версия опросника SF-36 имеет высокий уровень надежности, показатель Кронбаха α для большинства шкал опросника составил более 0,7: PF – 0,9, RP – 0,8, BP – 0,8, GH – 0,6, VT – 0,8, SF – 0,6, RE – 0,7, MH – 0,8 [16]. Проведенное исследование было одобрено в локальном этическом комитете, пациенты включались в исследование после подписания информированного согласия.

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета прикладных статистических программ (фирма SPSS Inc., версия 21). Показатели

были представлены в виде $M \pm SD$ (среднее $\pm$ стандартное отклонение). Проводили сравнительную характеристику двух независимых групп (респондеров и нереспондеров) по клинико-инструментальным, ЭхоКГ показателям и показателям КЖ до имплантации и после имплантации бивентрикулярного кардиостимулятора для СРТ. Для сравнения количественных величин в двух независимых группах использовали критерий Манна–Уитни. При оценке достоверности различий между выборочными долями совокупности в двух независимых группах использовали метод χ^2 Пирсона. В случаях, когда в группе наблюдалось малое количество наблюдений (менее 5) применяли точный критерий Фишера. Проводили сравнительную оценку показателей КЖ до проведения СРТ и повторно через один год после операции. Для статистического анализа сравнения средних величин в зависимых группах использовали критерий Вилкоксона. Значение $p < 0,05$ (двухстороннее) оценивалось как статистически значимое [17].

Результаты

Клинико-инструментальная характеристика группы пациентов в целом, респондеров и нереспондеров представлена в таблице 1. Среди пациентов преобладали мужчины. У большинства пациентов были АГ и ИБС. Приблизительно треть пациентов имела перенесенный ИМ в анамнезе. Каждый пятый пациент, включенный

Таблица 1. Сравнительная клинико-инструментальная характеристика пациентов

Показатели		Общая группа (n=82)	Респондеры (n=56)	Нереспондеры (n=26)	P
Пол, n (%)	Мужской	68 (82,9)	43 (76,8)	25 (96,2)	0,030
	Женский	14 (17,1)	13 (23,2)	1 (3,8)	
Возраст, лет		55,8 $\pm$ 9,2	56,4 $\pm$ 8,5	54,6 $\pm$ 10,6	0,788
ИБС, n (%)		53 (64,6)	35 (62,5)	18 (69,2)	0,820
ИМ в анамнезе, n (%)		26 (31,7)	14 (25,0)	12 (46,2)	0,055
Курение, n (%)		18 (22,0)	10 (17,9)	8 (30,8)	0,189
ИМТ, кг/м ²		30,8 $\pm$ 7,0	30,7 $\pm$ 7,3	31,0 $\pm$ 6,4	0,858
АГ, n (%)		65 (79,3)	44 (78,6)	21 (80,8)	0,819
СА, n (%)		14 (17,1)	9 (16,1)	5 (19,2)	0,723
Гиперхолестеринемия, n (%)		46 (56,1)	32 (57,1)	14 (53,8)	0,780
ФК ХСН по NYHA, n (%)	I–II	35 (42,7)	25 (44,6)	10 (38,5)	0,598
	III–IV	47 (57,3)	31 (55,4)	16 (61,5)	
Количество пораженных коронарных артерий, n (%)	Одна	22 (26,8)	13 (23,2)	9 (34,6)	0,631
	Две	2 (2,4)	1 (1,8)	1 (3,8)	
	Три и более	6 (7,3)	4 (7,1)	2 (7,7)	
ЧКВ в анамнезе, n (%)		14 (17,1)	9 (16,1)	5 (19,2)	0,723
Депрессия, n (%)	Отсутствие симптомов	34 (40,8)	25 (43,7)	9 (34,6)	0,462
	Легкая	27 (33,3)	19 (34,5)	8 (30,8)	
	Выраженная	21 (25,9)	12 (21,8)	9 (34,6)	

$M \pm SD$ – среднее $\pm$ стандартное отклонение; NYHA – Нью-Йоркская Ассоциация сердца;

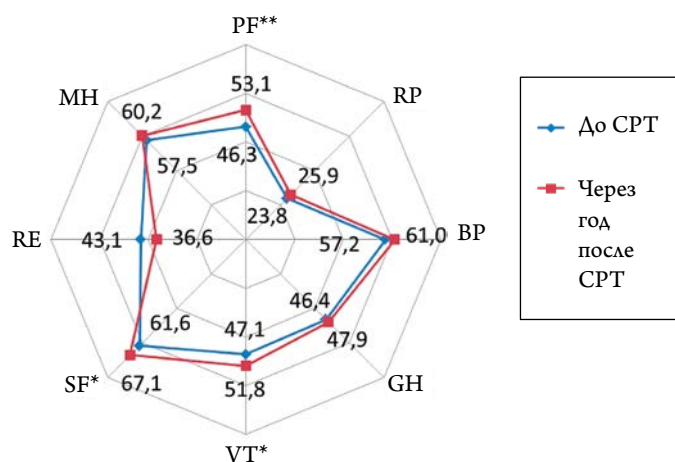
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство. За гиперхолестеринемию принимали значения ХС больше или равное 4,5 ммоль/л.

Таблица 2. Сравнительная характеристика ЭхоКГ показателей пациентов

Показатели		Общая группа (n=82)	Респондеры (n=56)	Нереспондеры (n=26)	P
Диаметр корня аорты	мм	34,7±3,9	34,7±4,1	34,6±3,7	1,000
	мм/м ²	17,6±2,4	17,8±2,7	17,1±1,5	0,461
Диаметр ЛП	мм	50,5±6,3	50,4±5,6	50,8±7,8	0,869
	мм/м ²	25,6±3,7	25,9±4,0	25,1±3,0	0,553
КДО	мл	230,9±59,3	221,2±53,5	251,8±66,7	0,029
	мм/м ²	117,0±30,7	113,7±29,9	124,3±31,7	0,078
КСО	мл	159,6±47,2	153,4±42,6	173,0±54,4	0,094
	мл/м ²	80,9±24,3	78,9±23,6	85,3±25,7	0,169
Диаметр ПЖ	мм	30,2±4,8	29,6±4,7	31,4±5,0	0,104
	мм/м ²	15,3±2,6	15,2±2,8	15,5±2,2	0,224
Толщина задней стенки ЛЖ	мм	10,6±1,5	10,6±1,5	10,6±1,5	0,881
	мм/м ²	5,4±1,1	5,5±1,3	5,2±0,8	0,897
Толщина МЖП	мм	10,9±1,6	10,9±1,5	11,0±1,8	0,780
	мм/м ²	5,5±0,9	5,5±0,9	5,4±0,9	0,834
Масса миокарда ЛЖ	г	336,2±77,1	323,9±69,6	362,6±86,7	0,065
	г/м ²	170,2±40,4	166,6±41,5	178,2±37,5	0,125
ФВ ЛЖ	%	31,4±5,6	31,1±5,6	31,9±5,7	0,920

М±SD – среднее ± стандартное отклонение; ЛП – левое предсердие; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; МЖП – межжелудочковая перегородка

Рисунок 1. Динамика качества жизни пациентов в целом через один год после сердечной ресинхронизирующей терапии



PF – физическое функционирование; RP – ролевое физическое функционирование; BP – шкала боли; GH – общее состояние здоровья; VT – Шкала жизнеспособности; SF – шкала социального функционирования; RE – ролевое эмоциональное функционирование; MN – психологическое здоровье; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,005$.

в исследование, был активным курильщиком. Более чем в половине случаев у пациентов наблюдались симптомы депрессии. В группе респондеров было статистически значимо больше женщин. В группе нереспондеров наблюдалась тенденция к большей частоте ИМ в анамнезе. По другим клинко-инструментальным параметрам статистически значимых различий между

группами выявлено не было. Всем пациентам до проведения СРТ назначалась оптимальная медикаментозная терапия ХСН, которую пациенты продолжали получать после выписки из стационара.

Данные ЭхоКГ представлены в таблице 2. В группе респондеров КДО ЛЖ был статистически значимо меньше. В то же время не было выявлено статистически значимого различия между группами по этому показателю после индексации к площади поверхности тела. По другим показателям ЭхоКГ, статистически значимых различий в группах выявлено не было (табл. 2).

Сравнительная характеристика показателей КЖ до и через один год после имплантации электрокардиостимулятора в зависимости от ответа на СРТ представлена в таблицах 3 и 4. До имплантации СРТ устройства показатели КЖ между респондерами и нереспондерами статистически значимо не различались (табл. 3). Через один год после СРТ в группе респондеров по сравнению с нереспондерами была выявлена тенденция к увеличению показателей КЖ: «физического функционирования», «шкалы социального функционирования», «ролевого эмоционального функционирования» (табл. 4).

Динамика параметров КЖ всех пациентов в целом в течение года после проведения СРТ представлена на рисунке 1. У пациентов с ХСН через один год после проведения СРТ наблюдалось статистически значимое увеличение показателя КЖ «физического функционирования». Была выявлена тенденция к увеличению показателей КЖ: «шкалы жизнеспособности» и «шка-

Таблица 3. Сравнительная характеристика показателей качества жизни до сердечной ресинхронизирующей терапии

Параметры КЖ	Общая группа (n=82)	Респондеры (n=56)	Нереспондеры (n=26)	p
Физическое функционирование (PF)	46,3±26,2	45,2±26,0	48,7±26,8	0,520
Ролевое физическое функционирование (RP)	23,8±32,4	24,6±33,2	22,1±31,1	0,796
Шкала боли (BP)	57,2±25,7	57,5±25,1	56,5±27,4	0,861
Общее состояние здоровья (GH)	46,4±16,8	45,3±16,4	48,9±17,5	0,576
Шкала жизнеспособности (VT)	47,1±20,1	46,5±20,8	48,3±19,0	0,675
Шкала социального функционирования (SF)	61,6±25,1	60,9±26,4	63,0±22,2	0,864
Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	43,1±41,4	41,7±39,8	46,2±45,3	0,691
Психологическое здоровье (MH)	57,5±18,7	57,7±18,9	57,1±18,8	0,889

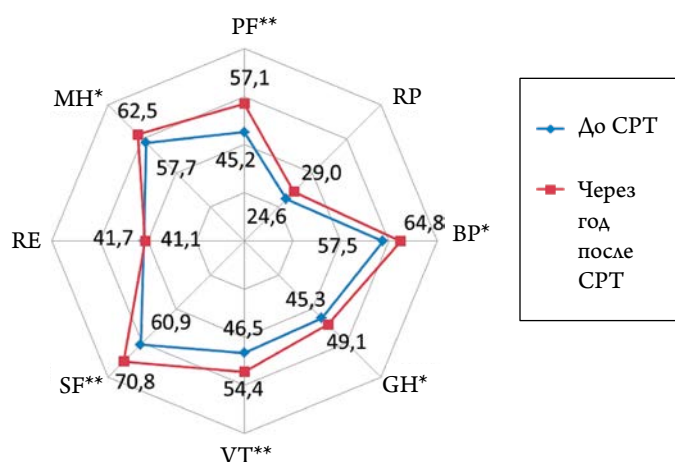
M±SD – среднее ± стандартное отклонение.

Таблица 4. Сравнительная характеристика показателей качества жизни через один год после сердечной ресинхронизирующей терапии

Параметры КЖ	Общая группа (n=82)	Респондеры (n=56)	Нереспондеры (n=26)	p
Физическое функционирование (PF)	53,1±27,7	57,1±26,4	44,4±28,8	0,065
Ролевое физическое функционирование (RP)	25,9±37,2	29,0±39,2	19,2±31,9	0,378
Шкала боли (BP)	61,0±26,7	64,8±23,8	52,9±31,1	0,105
Общее состояние здоровья (GH)	47,9±19,0	49,1±18,0	45,5±21,0	0,460
Шкала жизнеспособности (VT)	51,8±20,1	54,4±19,7	46,4±20,1	0,108
Шкала социального функционирования (SF)	67,1±24,6	70,8±20,8	59,1±30,1	0,083
Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	36,6±42,1	41,1±42,2	26,9±41,1	0,091
Психологическое здоровье (MH)	60,2±18,6	62,5±17,7	55,2±19,7	0,114

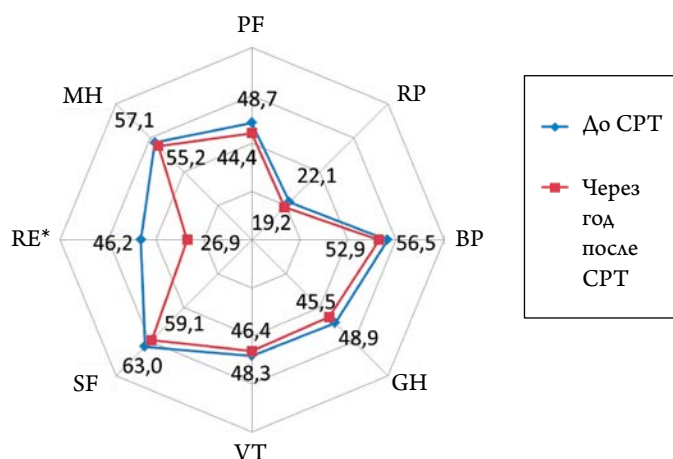
M±SD – среднее ± стандартное отклонение.

Рисунок 2. Динамика качества жизни респондеров через один год после сердечной ресинхронизирующей терапии



PF – физическое функционирование; RP – ролевое физическое функционирование; BP – шкала боли; GH – общее состояние здоровья; VT – шкала жизнеспособности; SF – шкала социального функционирования; RE – ролевое эмоциональное функционирование; MH – психологическое здоровье; * – p<0,1; ** – p<0,05; *** – p<0,005.

Рисунок 3. Динамика качества жизни нереспондеров через один год после сердечной ресинхронизирующей терапии



PF – физическое функционирование; RP – ролевое физическое функционирование; BP – шкала боли; GH – общее состояние здоровья; VT – Шкала жизнеспособности; SF – шкала социального функционирования; RE – ролевое эмоциональное функционирование; MH – психологическое здоровье; * – p<0,1.

лы социального функционирования». При проведении парных сравнений по остальным показателям КЖ статистически значимых различий выявлено не было.

Динамика параметров КЖ респондеров и нереспондеров представлена на рисунках 2 и 3 соответственно. В группе респондеров через один год после проведения СРТ наблюдалось статистически значимое увеличение показателей КЖ: «физического функционирования», «шкалы жизнеспособности», «шкалы социального функционирования». Была выявлена тенденция к увеличению показателей КЖ: «шкалы боли», «общего состояния здоровья», «психологического здоровья» (рис. 2). В группе нереспондеров не было значимого изменения показателей КЖ, в тоже время наблюдалась статистическая тенденция к уменьшению показателя КЖ «ролевого эмоционального функционирования» (рис. 3).

Обсуждение

По данным нашего исследования, в группе респондеров было статистически значимо больше женщин. В других исследованиях также продемонстрирована большая эффективность СРТ в женской популяции [18–20]. Некоторые авторы объясняют это большим снижением нейро-гормональной активации, иммунного воспаления и миокардиального фиброза у женщин [21].

В нашем исследовании исходно в группе респондеров КДО ЛЖ был статистически значимо меньше, что можно объяснить большим количеством женщин в этой группе по сравнению с группой нереспондеров. Это также подтверждается отсутствием статистически значимой разницы между группами по этому показателю после индексации к площади поверхности тела.

При анализе данных пяти рандомизированных клинических исследований авторы выявили, что показатели КЖ статистически значимо выше у пациентов с III–IV ФК ХСН после проведения СРТ по сравнению с оптимальной медикаментозной терапией [22]. В других исследованиях также показано значительное улучшение КЖ после СРТ [23, 24]. В исследовании Nagy K. V. с соавт. [12] было обнаружено, что если после проведения СРТ происходит улучшение таких параметров КЖ, как «мобильность» и «самообслуживание», то такие изменения ассоциированы с более благоприятным прогнозом в долгосрочном периоде (в течение 5 лет). Показатели КЖ «мобильность» и «самообслуживание» в исследовании Nagy K. V. с соавт. [12] аналогичны показателям КЖ «физического функционирования» и «шкалы жизнеспособности» в нашем исследовании. При оценке динамики этих параметров КЖ в общей группе пациентов в течение

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. Плавунова. – М.: Медпресс-информ, 2013. – С. 21–23.

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

ние года мы обнаружили статистически значимое улучшение только параметра КЖ физического функционирования. Но после анализа динамики КЖ в группе респондеров мы выявили статистически значимое увеличение как «физического функционирования», так и «шкалы жизнеспособности». Это можно объяснить тем, что СРТ как метод лечения нацелен на купирование диссинхронии, улучшение систолической функции ЛЖ и тем самым на улучшение показателей физического здоровья.

В нашем исследовании мы выявили только тенденцию к увеличению показателя «социального функционирования» после СРТ в общей группе пациентов. Однако после анализа динамики КЖ в группе респондеров мы обнаружили достоверное увеличение этого параметра КЖ. Эти данные можно объяснить тем, что при улучшении общего физического состояния и уменьшения симптомов ХСН происходит также увеличение уровня социальной активности, то есть общения, времени проведения с друзьями, семьей, в коллективе.

Показатель КЖ «шкала боли» статистически значимо не изменился, по-видимому, из-за того, что СРТ не является методом лечения болевого синдрома при ИБС и поэтому не приводит к снижению количества ангинозных приступов при стенокардии. Показатель КЖ «общего состояния здоровья», не изменился, так как СРТ в целом приводит к улучшению физического состояния, но не избавляет от симптомов ХСН полностью и, таким образом, пациенты не чувствуют себя полностью здоровыми. Следует отметить, что более половины пациентов нашего исследования имели симптомы депрессии. Этот факт также может отражать причину, по которой такие параметры КЖ, как «ролевое эмоциональное функционирование» и «психологическое здоровье» статистически значимо не изменились после СРТ. При анализе динамики КЖ в группе респондеров также не было выявлено статистически значимых улучшений показателей КЖ: «шкалы боли», «общего состояния здоровья» и «психологического здоровья». Некоторые авторы отмечают, что после СРТ улучшается в большей степени физический компонент КЖ, тогда как психический компонент КЖ ассоциируется с ответом на СРТ в меньшей степени [13].

В нашем исследовании при сравнении параметров КЖ между группами у респондеров по сравнению с нереспондерами через один год была выявлена тенденция к улучшению параметров КЖ. При внутригрупповом сравнении было обнаружено, что у респондеров через один год достоверно увеличивались или имелась тенденция к увеличению большинства параметров КЖ, у нереспондеров параметры КЖ не изменялись и даже напротив имелась тенденция к уменьшению показателя «эмоционального функционирования». Несколько похожие данные были показаны в исследовании Ypenburg C. С соавт. Так, при сравнении четырех групп в зависимости от ЭхоКГ ответа на СРТ (отрицательные респондеры, нереспондеры, респондеры и суперреспондеры) авторы выявили, что через 6 месяцев показатели КЖ были статистически значимо выше в группе суперреспондеров по сравнению с другими тремя группами [25]. В этом же исследовании значения КЖ возрастали в порядке улучшения ЭхоКГ ответа на СРТ от группы отрицательных респондеров к группе респондеров, однако статистически значимо не различались [25]. Также есть данные о том, что параметры КЖ через 6 месяцев статистически значимо не различались как в группе респондеров, так и нереспондеров, что, вероятно, связано с тем, что показатели КЖ оценивали через короткий временной интервал [13].

Таким образом, по результатам нашего исследования было показано, что СРТ улучшает КЖ пациентов в большей степени за счет улучшения физического здоровья, и в меньшей степени влияет на психическое здоровье. Также была выявлена ассоциация положительной динамики КЖ с ЭхоКГ ответом на СРТ.

Заключение

У пациентов с ХСН в течение одного года после СРТ происходит статистически значимое увеличение показателя КЖ: «физического функционирования». У респондеров в течение одного года после СРТ происходит статистически значимое улучшение показателей КЖ, в то время как у нереспондеров показатели КЖ не изменяются.

Конфликт интересов не заявляется.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. What quality of life? The WHOQOL Group. World Health Organization Quality of Life Assessment. World Health Forum. 1996;17(4):354–6. PMID: 9060228
2. Dempster M, Donnelly M. A Comparative Analysis of the SF-12 and the SF-36 among Ischaemic Heart Disease Patients. Journal of Health Psychology. 2001;6(6):707–11. DOI: 10.1177/135910530100600608
3. Schweikert B, Hunger M, Meisinger C, König H-H, Gapp O, Holle R. Quality of life several years after myocardial infarction: comparing the MONICA/KORA registry to the general population. European Heart Journal. 2008;30(4):436–43. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn509
4. Dickens CM, McGowan L, Percival C, Tomenson B, Cotter L, Heagerty A et al. Contribution of depression and anxiety to im-

- paired health-related quality of life following first myocardial infarction. *British Journal of Psychiatry*. 2006;189(4):367–72. DOI: 10.1192/bjp.bp.105.018234
5. Carvalho MV de, Siqueira LB, Sousa ALL, Jardim PCBV. The Influence of Hypertension on Quality of Life. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2013;100(2):164–74. DOI: 10.5935/abc.20130030
6. Trevisol DJ, Moreira LB, Fuchs FD, Fuchs SC. Health-related quality of life and awareness of hypertension: *Journal of Hypertension*. 2012;30(3):629. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834f9bbf
7. Hobbs FDR, Kenkre JE, Roalfe AK, Davis RC, Hare R, Davies MK. Impact of heart failure and left ventricular systolic dysfunction on quality of life: a cross-sectional study comparing common chronic cardiac and medical disorders and a representative adult population. *European Heart Journal*. 2002;23(23):1867–76. DOI: 10.1053/eurhj.2002.3255
8. 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
9. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologia*. 2018;58(6S):8–164. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8–164]. DOI: 10.18087/cardio.2475
10. Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Koroteev A.V., Mareev Yu.V., Ovchinnikov A.G. et al. SEHF, RSC and RSMSIM national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision) Approved at the SEHF Congress on December 7, 2012, at the SEHF Board of Directors meeting on March 31, 2013, and at the RSC Congress on September 25, 2013. *Russian Heart Failure Journal*. 2013;14(7):379–472. [Russian: Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года. Журнал Сердечная Недостаточность. 2013;14(7):379–472.]. DOI: 10.18087/rhfj.2013.7.1860
11. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *European Heart Journal*. 2013;34(29):2281–329. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf150
12. Nagy KV, Széplaki G, Perge P, Boros AM, Kosztin A, Apor A et al. Quality of life measured with EuroQol-five dimensions questionnaire predicts long-term mortality, response, and reverse remodelling in cardiac resynchronization therapy patients. *EP Europace*. 2018;20(9):1506–12. DOI: 10.1093/europace/eux342
13. Lenarczyk R, Jędrzejczyk-Patej E, Mazurek M, Szulik M, Kowalski O, Pruszkowska P et al. Quality of Life in Cardiac Resynchronization Recipients: Association with Response and Impact on Outcome. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2015;38(1):8–17. DOI: 10.1111/pace.12523
14. Knackstedt C, Arndt M, Mischke K, Marx N, Nieman F, Kunert HJ et al. Depression, psychological distress, and quality of life in patients with cardioverter defibrillator with or without cardiac resynchronization therapy. *Heart and Vessels*. 2014;29(3):364–74. DOI: 10.1007/s00380-013-0372-8
15. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun J-P, Nihoyannopoulos P, Merlino J et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial. *Circulation*. 2008;117(20):2608–16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743120
16. Novik A.A., Ionova T.I. Guide to the study of quality of life in medicine. – М.: OLMA Media Grupp;2007. – 313 p. [Russian: Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007. – 313 с]. ISBN 978-5-373-01011-5
17. Ivchenko G.I., Medvedev Yu.I. Mathematical statistics. – М.: Librokom;2014. – 352 p. [Russian: Ивченко Г.И. Медведев Ю.И. Математическая статистика. – М.: Книжный дом «Либроком», 2014. – 352с]. ISBN 978-5-397-04141-6
18. Costanzo MR. Cardiac Resynchronization Therapy in Women. *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 2015;7(4):721–34. DOI: 10.1016/j.ccep.2015.08.018
19. Biton Y, Zareba W, Goldenberg I, Klein H, McNitt S, Polonsky B et al. Sex Differences in Long-Term Outcomes with Cardiac Resynchronization Therapy in Mild Heart Failure Patients With Left Bundle Branch Block. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(7):e002013. DOI: 10.1161/JAHA.115.002013
20. Zusterzeel R, Spatz ES, Curtis JP, Sanders WE, Selzman KA, Piña IL et al. Cardiac resynchronization therapy in women versus men: observational comparative effectiveness study from the National Cardiovascular Data Registry. *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2015;8(2 Suppl 1):S4–11. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001548
21. Enina T.N., Kuznetsov V.A., Soldatova A.M., Petelina T.I., Krinochkin D.V., Rychkov A.Yu. et al. Biochemical aspects of gender differences in response to cardiac resynchronization therapy. *Russian Heart Journal*. 2017;16(2):103–9. [Russian: Енина Т.Н., Кузнецов В.А., Солдатова А.М., Петелина Т.И., Криночкин Д.В., Рычков А.Ю. и др. Биохимические аспекты гендерных различий ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2017;16(2):103–9]. DOI: 10.18087/rhj.2017.2.2323
22. Nassif ME, Tang Y, Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR et al. Precision Medicine for Cardiac Resynchronization: Predicting Quality of Life Benefits for Individual Patients – an Analysis from 5 Clinical Trials. *Circulation: Heart Failure*. 2017;10(10):e004111. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004111
23. De Marco T, Wolfel E, Feldman AM, Lowes B, Higginbotham MB, Ghali JK et al. Impact of Cardiac Resynchronization Therapy on Exercise Performance, Functional Capacity, and Quality of Life in Systolic Heart Failure with QRS Prolongation: COMPANION Trial Sub-Study. *Journal of Cardiac Failure*. 2008;14(1):9–18. DOI: 10.1016/j.cardfail.2007.08.003
24. Chen S, Yin Y, Krucoff MW. Effect of cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillator on quality of life in patients with heart failure: a meta-analysis. *Europace*. 2012;14(11):1602–7. DOI: 10.1093/europace/eus168
25. Ypenburg C, van Bommel RJ, Borleffs CJW, Bleeker GB, Boersma E, Schalij MJ et al. Long-Term Prognosis After Cardiac Resynchronization Therapy Is Related to the Extent of Left Ventricular Reverse Remodeling at Midterm Follow-Up. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(6):483–90. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.10.032

Статья поступила 29.11.18 (Received 29.11.18)

Долгалёв И. В., Бразовская Н. Г., Иванова А. Ю., Шипхинеева А. Ю., Богайчук П. М.
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 634050, Томск, Московский тракт, 2

Влияние артериальной гипертензии, избыточной массы тела, гипертриглицеридемии и их сочетания на смертность по результатам 27-летнего когортного проспективного исследования

Ключевые слова: артериальная гипертензия; избыточная масса тела; гипертриглицеридемия; сердечно-сосудистые заболевания; смертность

Ссылка для цитирования: Долгалёв И. В., Бразовская Н. Г., Иванова А. Ю., Шипхинеева А. Ю., Богайчук П. М. Влияние артериальной гипертензии, избыточной массы тела, гипертриглицеридемии и их сочетания на смертность по результатам 27-летнего когортного проспективного исследования. Кардиология. 2019;59(11S):44–52

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить влияние артериальной гипертензии (АГ), избыточной массы тела (ИзбМТ), гипертриглицеридемии (ГТГ) и их сочетания на формирование риска общей и сердечно-сосудистой (СС) смертности. **Материалы и методы.** В 27-летнем проспективном когортном исследовании неорганизованной популяции г. Томска (1546 человек в возрасте 20–59 лет – 916 женщин и 630 мужчин) изучена распространенность АГ, ИзбМТ и ГТГ (1988–1991 гг.) и их прогностическая значимость в формировании риска смертности от всех причин и от СС заболеваний (ССЗ) (2015 г.). К АГ относили уровень артериального давления $\geq 140/90$ мм рт. ст., к ИзбМТ – индекс массы тела (ИМТ) $\geq 25,0$ кг/м², к ГТГ – уровень триглицеридов (ТГ) сыворотки $\geq 1,7$ ммоль/л. **Результаты.** Выявлено влияние АГ на формирование общей (относительный риск (ОР) = 2,2) и СС (ОР=3,38) смертности, что отмечалось во всех поло-возрастных группах, кроме мужчин 40–59 лет, у которых результаты, касающиеся смертности от ССЗ оказались статистически незначимыми. Показано, что АГ оказывает значимое независимое влияние на формирование риска преждевременной смертности. ОР общей смертности у лиц с ИзбМТ в 1,25 раз выше, чем у лиц с ИМТ < 25 кг/м², СС – в 1,8 раза. При гендерном анализе повышение риска смертности наблюдалось среди женщин с ИзбМТ, в большей степени за счет младшей (20–39 лет) возрастной группы. ГТГ увеличивает ОР общей смертности в 1,46 раз, СС – в 2,15 раза, преимущественно за счет старшей (40–59 лет) возрастной группы. ГТГ оказалась значимым фактором риска в формировании смертности только у женщин. Сочетание АГ и ИзбМТ увеличивает ОР смертности от всех причин в 2,23 раза, от ССЗ – в 4,0 раза; АГ и ГТГ – в 2,83 и 5,06 раз; ИзбМТ и ГТГ – в 1,73 и 2,99 раза соответственно. Повышенный уровень ТГ у лиц с ИзбМТ дополнительно увеличивает риск общей смертности в 1,53 раза, СС смертности – в 2,18 раза по сравнению с лицами, имеющими ИзбМТ без ГТГ ($p < 0,05$); в 1,51 и 2,04 раза соответственно – у лиц с АГ по сравнению с лицами без АГ ($p < 0,05$). Дополнительный риск общей смертности от ИзбМТ у лиц с АГ выявлен только у женщин (ОР=3,23). **Заключение.** По результатам 27-летнего проспективного исследования установлено независимое влияние АГ на формирование риска общей и СС смертности. Сочетание АГ с ГТГ увеличивает риск смертности от всех причин в 2,8 раза, от ССЗ – в 5,1 раз; АГ и ИзбМТ – в 2,2 и 4 раза, ГТГ и ИзбМТ – в 1,7 и 3 раза соответственно. Выявлен дополнительный риск общей смертности в связи с ГТГ у лиц с ИзбМТ (ОР=1,5) и АГ (ОР=1,5), а также дополнительный риск СС смертности от ГТГ у лиц с ИзбМТ (ОР=2,2) и АГ (ОР=2,0).

Dolgalev I. V., Brazovskaya N. G., Ivanova A. Yu., Shipkhineeva A. Yu., Bogajchuk P. M.
Siberian State Medical University, Moskovsky trakt, 2, Tomsk, Russian Federation, 634050

IMPACT OF HYPERTENSION, OVERWEIGHT, HYPERTRIGLYCERIDEMIA AND THEIR COMBINATION FOR MORTALITY RATE ACCORDING TO THE RESULTS OF A 27-YEAR COHORT PROSPECTIVE STUDY

Keywords: hypertension, overweight, hypertriglyceridemia, cardiovascular diseases, mortality

For citation: Dolgalev I. V., Brazovskaya N. G., Ivanova A. Yu., Shipkhineeva A. Yu., Bogajchuk P. M. Impact of hypertension, overweight, hypertriglyceridemia and their combination for mortality rate according to the results of a 27-year cohort prospective study. Kardiologiya. 2019;59(11S):44–52

SUMMARY

Aim. To study influence of hypertension, overweight, hypertriglyceridemia and their combinations for all-cause and cardiovascular mortality risk formation. **Methods.** The prevalence of hypertension, overweight and hypertriglyceridemia was studied (1988–1991) by 27-year prospective cohort study of unorganized population of Tomsk (1546 persons – 916 female and 630 male). The predictive value of these risk factors for all-cause and cardiovascular mortality risk formation were researched in 2015. Hypertension was diagnosed in persons with blood pressure greater or equal to 140/90 mm Hg, overweight was diagnosed in people with body mass index greater or equal 25 kg/m², hypertriglyceri-

demia was diagnosed in individuals having high blood level of triglycerides (greater or equal to 1.7). *Results.* Influence of hypertension for all-cause (relative risk (RR) 2.2) and cardiovascular mortality (RR 3.38) risk formation was detected. A hypertension related elevation of mortality risk was observed both among women and men and in all age groups with the exception of men 40–59 years (the results for cardiovascular mortality in these persons was statistically insignificant). We established that hypertension had the independent significant contribution for mortality risk formation. It is shown that RR of all-cause mortality 1.25 times (cardiovascular mortality 1.8 times) more in overweight persons. Increase of relative mortality risk was detected in overweight women, especially in women 20–39 years old. Hypertriglyceridemia increases relative risk of all-cause mortality 1.46 times, relative risk of cardiovascular mortality 2.15 times, especially in individuals 40–59 years old. It was revealed that hypertriglyceridemia is significant risk factor for all-cause mortality formation only in women. Combination of hypertension and overweight increases the risk of all-cause mortality 2.23 times and the risk of cardiovascular mortality 4.0 times, combination of hypertension and hypertriglyceridemia – 2.83 and 5.06 times, combination of overweight and hypertriglyceridemia – 1.73 and 2.99 times, respectively. We detected the additional risk of hypertriglyceridemia in individuals with overweight for all-cause (RR 1.53) and cardiovascular (RR 2.18) mortality risk formation compared with overweight persons with normal level of triglycerides and also the additional risk of hypertriglyceridemia (RR 1.51 and 2.04, respectively) in individuals with hypertension compared with normotensive persons ($p < 0.05$). The additional risk of overweight in individuals with hypertension for all-cause mortality was found only in women (RR 3.23). *Conclusion.* The independent significant impact of hypertension for all-cause and cardiovascular mortality risk formation was revealed by the results of 27-year prospective study. Combination of hypertension and hypertriglyceridemia increases the risk of all-cause mortality 2.8 times and the risk of cardiovascular mortality 5.1 times, combination of hypertension and overweight – 2.2 and 4 times, combination of overweight and hypertriglyceridemia – 1.7 and 3 times, respectively. We detected the additional risk of hypertriglyceridemia for all-cause mortality in overweight people (RR 1.5) and in individuals with hypertension (RR 1.5). Also, the additional risk of hypertriglyceridemia for cardiovascular mortality risk formation in overweight people (RR 2.2) and in persons with hypertension (RR 2.0) was found.

Information about the corresponding author: Ivanova A.Y., a181288@yandex.ru

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – главная причина смертности в мире. Около 1/3 от общего числа смертей обусловлено этой причиной (17,9 млн человек в год). Важнейшими модифицируемыми ФР ССЗ являются артериальная гипертензия (АГ), избыточная масса тела (ИЗБМТ) и дислипотеидемии. АГ имеет широкую распространенность среди населения (примерно 40% в мире и 37,8% в России) и обуславливает около 9,4 млн смертей в год [1–3]. По причинам, связанным с ИЗБМТ, ежегодно умирают около 2,8 млн человек [4]. В последние годы наблюдается увеличение распространенности ИЗБМТ среди населения. В 2016 году более 1,9 млрд взрослых старше 18 лет (39% взрослого населения) имели избыточный вес, из них свыше 650 (13%) млн страдали ожирением, что более чем в три раза превышает показатели 1975 г. [5]. Не меньшую распространенность этот ФР имеет и в России, где в 2010–2012 гг. 60% мужчин и 59,2% женщин имели ИЗБМТ [6].

Известно, что дислипотеидемии, в частности повышенный уровень общего ХС и липопотеидов низкой плотности, увеличивают риск развития ССЗ и СС смертности [7]. При этом гиперТГ (ГТГ) долгие годы остается неоднозначным ФР ССЗ. Однако в последнее время появились сведения о наличии самостоятельного негативного влияния повышенного уровня ТГ на развитие заболеваний СС системы [8]. А поскольку ГТГ широко распространена (30% населения в США, 29,2% – в России), можно предполагать, что она вносит значительный вклад в формирование популяционного риска смертности [9, 10].

Информация о сочетанном воздействии АГ, ИЗБМТ и ГТГ на формирование смертности в отечественной литературе отсутствует, а проблема влияния каждого из ФР в отдельности по результатам длительных проспективных исследований

освещена в единичных публикациях. В этой связи изучение данного вопроса представляет несомненный интерес.

Цель: изучение влияния АГ, ИЗБМТ, ГТГ и их сочетания на формирование риска смертности от ССЗ и от всех причин по результатам 27-летнего проспективного когортного исследования неорганизованной популяции.

Материалы и методы

Проведено 27-летнее когортное проспективное исследование неорганизованной популяции г. Томска. Формирование выборки осуществлялось по спискам квартир Ленинского района г. Томска с использованием таблицы случайных цифр. Этот район выбран для проведения исследования, так как является типичным районом г. Томска с позиций эпидемиологической характеристики. Всего обследовано 1546 человек в возрасте 20–59 лет, из них 916 женщин и 630 мужчин. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. На первом этапе, выполненном в 1988–1991 гг., изучалась распространенность АГ, ИЗБМТ и ГТГ. Для выявления АГ проводилось измерение АД ртутным сфигмоманометром со стандартной манжетой по методу Короткова двукратно с 5-минутным интервалом, после чего рассчитывался средний показатель САД и ДАД. АГ диагностировалась при уровне АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. Для оценки массы тела рассчитывался ИМТ (ИМТ = масса тела (кг)/рост (м)²), к ИЗБМТ относили случаи с ИМТ $\geq 25,0$ кг/м². С целью выявления ГТГ проводилось биохимическое исследование крови (утром, натощак, спустя не менее 12 часов после последнего приема пищи). ГТГ диагностировалась при выявлении у обследуемого уровня ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л [11].

В 2015 г. изучались показатели общей и СС смертности, осуществлялась оценка прогностической значимости конвен-

ционных ФР, в том числе АГ, ИзбМТ, ГТГ и их комбинации, в формировании смертности. Причина смерти устанавливалась по материалам Архива Комитета ЗАГС Администрации Томской области. Наблюдение и сбор информации о жизненном статусе осуществлялись с момента первичного обследования до наступления «конечной точки» для умерших или до конца 2015 г. для живых. Жизненный статус определен для 97,09% участников обследования, информация о 45 респондентах отсутствовала, то есть доля утери составила 2,9%. За 27 лет наблюдения выявлено 330 случаев смерти, в том числе 142 – от кардиоваскулярных причин.

Анализируемая база данных сформирована в программе «Microsoft Excel 2003». Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакета программ «Statistica 6.0», «KRelRisk 1.0». Полученные сведения описаны путем построения и анализа таблиц сопряженности с указанием абсолютных и относительных частот встречаемости признаков, для проверки значимости связи между переменными использовался критерий χ^2 Пирсона и тест Фишера. При $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми. Многофакторный анализ выполнен с помощью программы «IBM SPSS Statistics» на основе регрессионной модели пропорциональных интенсивностей Кокса. Дополнительный риск смертности определялся как величина, показывающая во сколько раз увеличивается риск преждевременной смертности при сочетании с одним изучаемым ФР другого предиктора, а также позволяющая оценить достоверность влияния этого дополнительного предиктора на формирование смертности наряду с основным изучаемым ФР.

Результаты

По итогам 27-летнего проспективного наблюдения установлено несомненное влияние АГ на формирование общей (относительный риск (ОР) = 2,2) и СС (ОР = 3,38) смертности, что наблюдалось во всех поло-возрастных группах за исключением мужчин 40–59 лет, у которых показатели риска СС смертности оказались статистически незначимыми [12].

Обнаружено, что ИзбМТ также оказывает значимое влияние на формирование смертности, увеличивая ОР общей смертности в 1,25 раз по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела ($p < 0,05$), СС – в 1,8 раза. Однако при гендерном анализе повышение риска смертности от всех причин наблюдалось только у женщин, имеющих ИзбМТ (ОР = 2,43; $p < 0,001$), в большей степени за счет младшей (20–39 лет) возрастной группы (ОР = 2,43; $p < 0,01$). Результаты близкие этим получены и в отношении СС смертности [13].

ГиперТГ увеличивает ОР общей смертности в 1,59 раз, СС – в 2,15 раза по сравнению с лицами с исходно нормальным уровнем ТГ ($p < 0,001$). При анализе по возрастным группам повышение ОР смертности от всех причин наблюдалось только в старшей возрастной группе (ОР = 1,36; $p < 0,05$), а при гендерном анализе – только среди женщин (ОР = 1,95; $p < 0,01$). Схожие результаты получены и в отношении СС смертности.

С целью изучения степени влияния исследуемых ФР на смертность, наряду с другими конвенционными ФР, такими как ИБС, курение, потребление алкоголя, гиперхолестеринемия, гипотиреоз, гипопаратиреоз, пол и возраст, был про-

Таблица 1. Относительный риск общей смертности у лиц с сочетанием АГ и ИзбМТ

Пол	Возраст	АГ и ИзбМТ	N	Общая смертность		χ^2	p	ОР	95% ДИ
				n	%				
Общая когорта	20-39 лет	Нет	409	46	11,2	16,52	<0,001	1	1,61–3,80
		Есть	90	25	27,8			2,47	
	40-59 лет	Нет	128	38	29,7	2,23	>0,05	1	0,92–1,72
		Есть	243	91	37,4			1,26	
	20-59 лет	Нет	537	84	15,6	42,77	<0,001	1	1,74–2,85
		Есть	333	116	34,8			2,23	
Мужчины	20-39 лет	Нет	177	35	19,8	4,33	<0,05	1	1,06–2,97
		Есть	40	14	35,0			1,77	
	40-59 лет	Нет	71	27	38,0	1,64	>0,05	1	0,88–1,84
		Есть	85	41	48,2			1,27	
	20-59 лет	Нет	248	62	25,0	14,80	<0,001	1	1,34–2,39
		Есть	123	55	44,7			1,79	
Женщины	20-39 лет	Нет	232	11	4,7	17,03	<0,001	1	2,13–10,10
		Есть	50	11	22,0			4,64	
	40-59 лет	Нет	57	11	19,3	3,14	>0,05	1	0,92–2,92
		Есть	158	50	31,6			1,64	
	20-59 лет	Нет	289	22	7,6	41,00	<0,001	1	2,45–6,06
		Есть	208	61	29,3			3,85	

Здесь и далее ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал,

N – общее количество лиц с данным статусом ФР, n – количество умерших, χ^2 – хи-квадрат, p – уровень статистической значимости.

Таблица 2. Относительный риск сердечно-сосудистой смертности у лиц с сочетанием АГ и ИзбМТ

Пол	Возраст	АГ и ИзбМТ	N	Смертность от ССЗ		χ^2	p	ОР	95% ДИ
				n	%				
Общая популяция	20-39 лет	Нет	409	10	2,4	24,16	<0,001	1	2,68–13,05
		Есть	90	13	14,4			5,91	
	40-59 лет	Нет	128	17	13,3	4,33	<0,05	1	1,01–2,76
		Есть	243	54	22,3			1,67	
	20-59 лет	Нет	537	27	5,0	48,58	<0,001	1	2,62–6,12
		Есть	333	67	20,1			4,0	
Мужчины	20-39 лет	Нет	177	9	5,1	10,05	<0,01	1	1,62–9,56
		Есть	40	8	20,0			3,93	
	40-59 лет	Нет	71	13	18,3	0,39	0,533	1	0,65–2,29
		Есть	85	19	22,4			1,22	
	20-59 лет	Нет	248	22	8,9	11,80	<0,001	1	1,45–4,10
		Есть	125	27	21,6			2,43	
Женщины	20-39 лет	Нет	232	1	0,4	18,09	<0,001	1	2,77–194,29
		Есть	50	5	10,0			23,2	
	40-59 лет	Нет	57	4	7,0	6,46	<0,05	1	1,17–8,49
		Есть	158	35	22,2			3,16	
	20-59 лет	Нет	289	5	1,7	44,99	<0,001	1	4,46–27,68
		Есть	208	40	19,2			11,12	

веден многофакторный анализ, который показал, что ИзбМТ и ГТГ не оказывают самостоятельного значимого влияния на формирование общей и СС смертности ($p>0,05$), в то время как АГ оказалась одним из наиболее влиятельных ФР, наряду с курением и частым потреблением алкоголя.

Сочетание АГ и ИзбМТ увеличивает риск преждевременной смертности в 2,23 раза (в 1,79 раза среди мужчин и в 3,85 раза среди женщин, $p<0,001$). При возрастном анализе увеличение ОР общей смертности у лиц с АГ и ИзбМТ наблюдалось в младших возрастных группах, а в группах 40–59 лет результаты носили случайный характер (табл. 1). Риск СС смертности у лиц с сочетанием АГ и ИзбМТ в 4 раза выше, чем у не имеющих этого сочетания ФР (в 2,43 раза среди мужчин и 11,12 раз среди женщин; $p<0,001$). Повышение риска СС смертности наблюдалось во всех поло-возрастных группах, кроме мужчин 40–59 лет (табл. 2).

Сочетание АГ и ГТГ увеличивает риск смертности от всех причин в 2,83 раза (в 2,10 раза среди мужчин и в 3,74 раза среди женщин; $p<0,001$), смертности от ССЗ – в 5,06 раза (в 2,91 раза среди мужчин и в 9,4 раза среди женщин; $p<0,001$). Высокие показатели ОР общей смертности наблюдались во всех возрастных группах общей когорты, а также среди женщин. Среди мужчин в возрастных группах результаты не достигали статистической значимости, что может быть обусловлено небольшим числом наблюдений. Увеличение риска преждевременной СС смертности отмечалось во всех поло-возрастных группах, за исключением мужчин 40–59 лет (табл. 3, 4).

Сочетание ИзбМТ и ГТГ увеличивает вероятность преждевременной смерти в 1,73 раза ($p<0,001$) по сравнению

с лицами с нормальной массой тела без ГТГ. Однако значимым ФР такая комбинация оказалась только для женщин, повышая ОР общей смертности до 3,35 ($p<0,001$) (табл. 5). ОР смертности от ССЗ в случае сочетания этих ФР повышается в 2,99 раза (в 2,01 раза среди мужчин, в 6,98 раз среди женщин; $p<0,05$), преимущественно за счет мужчин и женщин младших возрастных групп (табл. 6).

При изучении дополнительного риска общей смертности, ассоциированной с ИзбМТ, у лиц с АГ показано, что риск преждевременной смерти у женщин 20–59 лет с сочетанием АГ и ИзбМТ в 3,23 раза выше, чем у женщин с АГ, имеющих нормальную массу тела ($p<0,05$). Однако в связи с малым числом респондентов в группах сравнения получены широкие границы доверительного интервала (95% ДИ: 0,84–12,30), и утверждать о статистической значимости этих результатов было бы некорректно. В других поло-возрастных группах результаты не имели статистической значимости. Недостоверными оказались и результаты, касающиеся изучения дополнительного риска СС смертности от ИзбМТ у лиц, имеющих повышенные значения АД.

Анализ дополнительного риска смертности, ассоциированной с ГТГ, у лиц, страдающих АГ, показал, что повышенный уровень ТГ увеличивает риск общей смертности у лиц с АГ в 1,51 раза ($p<0,05$), преимущественно за счет старшей возрастной группы (ОР=1,49; $p<0,05$). При гендерном анализе увеличение риска смертности в связи с ГТГ у лиц, имеющих повышенные значения АД, обнаружено только среди женщин (ОР=1,80, $p<0,05$; в старшей возрастной группе ОР=1,80, $p<0,05$) (табл. 7). Повышение дополнительного

Таблица 3. Относительный риск общей смертности у лиц с сочетанием АГ и ГТГ

Пол	Возраст	АГ и ГТГ	N	Общая смертность		χ^2	p	ОР	95% ДИ
				n	%				
Общая когорта	20-39 лет	Нет	541	57	10,5	7,66	<0,01	1	1,48–6,74
		Есть	15	5	33,3			3,16	
	40-59 лет	Нет	303	83	27,4	10,31	<0,01	1	1,27–2,38
		Есть	65	31	47,7			1,74	
	20-59 лет	Нет	844	140	16,6	41,45	<0,001	1	2,13–3,76
		Есть	80	36	45,0			2,83	
Мужчины	20-39 лет	Нет	198	34	17,2	3,02	0,08	1	1,01–6,19
		Есть	7	3	42,9			2,50	
	40-59 лет	Нет	132	49	37,1	1,79	>0,05	1	0,89–2,03
		Есть	32	16	50,0			1,35	
	20-59 лет	Нет	330	83	25,2	11,93	<0,001	1	1,44–3,04
		Есть	39	19	48,7			2,10	
Женщины	20-39 лет	Нет	343	23	6,7	3,96	<0,05	1	1,05–13,19
		Есть	8	2	25,0			3,73	
	40-59 лет	Нет	171	34	19,9	9,91	<0,01	1	1,41–3,69
		Есть	33	15	45,5			2,29	
	20-59 лет	Нет	514	57	11,1	30,23	<0,001	1	2,41–5,80
		Есть	41	17	41,58			3,74	

риска СС смертности, ассоциированной с ГТГ, у лиц с АГ наблюдалось в общей когорте (ОР=2,04; $p<0,01$), преимущественно за счет младшей возрастной группы (ОР=3,83; $p<0,01$), а также среди женщин 20–59 лет (ОР=2,17; $p<0,05$) и мужчин 20–39 лет (ОР=4,03; $p<0,05$).

Анализ дополнительного риска смертности, ассоциированной с ГТГ, у лиц, имеющих ИзбМТ, показал, что повышенный уровень ТГ увеличивает риск общей смертности в 1,53 раза по сравнению с лицами, имеющими ИзбМТ без ГТГ

($p<0,01$). При гендерном анализе дополнительный риск, ассоциированный с ГТГ, выявлен только для женщин (ОР=1,63; $p<0,05$). При анализе по возрастным группам обнаружено повышение ОР смертности от ГТГ у женщин 40–59 лет с ИзбМТ (ОР=1,56 среди женщин; $p<0,05$). В старшей возрастной группе общей когорты дополнительный риск общей смертности равен 1,35, однако $p=0,05$. Для лиц моложе 40 лет результаты носят случайный характер (табл. 8). При изучении дополнительного риска сердечно-сосудистой смер-

Таблица 4. Относительный риск сердечно-сосудистой смертности лиц с сочетанием АГ и ГТГ

Пол	Возраст	АГ и ГТГ	N	Смертность от ССЗ		χ^2	p	ОР	95% ДИ
				n	%				
Общая популяция	20-39 лет	Нет	541	12	2,2	47,67	<0,001	1	6,06–37,28
		Есть	15	5	33,3			15,03	
	40-59 лет	Нет	303	36	11,9	10,69	<0,01	1	1,42–3,84
		Есть	65	18	27,7			2,33	
	20-59 лет	Нет	844	48	5,7	54,79	<0,001	1	3,25–7,86
		Есть	80	23	28,8			5,06	
Мужчины	20-39 лет	Нет	198	8	4,0	20,06	<0,001	1	3,56–31,61
		Есть	7	3	42,9			10,61	
	40-59 лет	Нет	132	24	18,2	0,76	0,383	1	0,68–2,77
		Есть	32	8	25,0			1,38	
	20-59 лет	Нет	330	32	9,7	11,61	<0,001	1	1,60–5,30
		Есть	39	11	28,2			2,91	
Женщины	20-39 лет	Нет	343	4	1,2	26,43	<0,001	1	4,57–100,56
		Есть	8	2	25,0			21,44	
	40-59 лет	Нет	171	12	7,0	15,59	<0,001	1	2,04–9,16
		Есть	33	10	30,3			4,32	
	20-59 лет	Нет	514	16	3,1	54,22	<0,001	1	4,78–18,51
		Есть	41	12	29,3			9,4	

Таблица 5. Относительный риск общей смертности в зависимости от сочетания ГТГ и ИзбМТ

Пол	Возраст	ГТГ и ИзбМТ	N	Общая смертность		χ^2	p	ОР	95% ДИ
				n	%				
Общая когорта	20-39 лет	Нет	340	43	12,6	1,83	>0,05	1	0,83–2,89
		Есть	51	10	19,6			1,55	
	40-59 лет	Нет	135	44	32,6	0,57	>0,05	1	0,81–1,60
		Есть	113	42	37,2			1,14	
	20-59 лет	Нет	475	87	18,3	12,84	<0,001	1	1,29–2,32
		Есть	164	52	31,7			1,73	
Мужчины	20-39 лет	Нет	153	35	22,9	0,31	>0,05	1	0,61–2,45
		Есть	25	7	28,0			1,22	
	40-59 лет	Нет	79	32	40,5	0,0	>0,05	1	0,65–1,52
		Есть	52	21	40,4			1,0	
	20-59 лет	Нет	232	67	28,9	1,52	>0,05	1	0,88–1,80
		Есть	77	28	36,4			1,26	
Женщины	20-39 лет	Нет	187	8	4,2	2,46	>0,05	1	0,76–9,53
		Есть	26	3	11,5			2,70	
	40-59 лет	Нет	56	12	21,4	2,44	>0,05	1	0,87–2,96
		Есть	61	21	34,4			1,61	
	20-59 лет	Нет	243	20	8,2	20,77	<0,001	1	1,95–5,75
		Есть	87	24	27,6			3,35	

ности, ассоциированной с ГТГ, у лиц с ИзбМТ обнаружено, что ГТГ увеличивает риск СС смертности в 2,18 раза (в 3,13 раза в младшей возрастной группе и в 1,7 раза в старшей возрастной группе; $p<0,05$). При гендерном анализе установлено повышение дополнительного риска СС смертности, ассоциированной с ГТГ, у женщин, имеющих ИзбМТ (ОР=2,41; $p<0,01$), преимущественно за счет старшей возрастной группы (ОР=1,94; $p<0,05$). У мужчин значения ОР составили 1,77 ($p=0,05$).

Обсуждение

Итоги 27-летнего проспективного наблюдения показали, что АГ оказывает несомненное влияние на формирование общей и СС смертности, что наблюдалось во всех поло-возрастных группах за исключением мужчин 40–59 лет, у которых результаты, касающиеся формирования риска смертности от ССЗ, оказались статистически незначимыми. Это согласуется с результатами многих отечественных и зарубежных исследований. Так, в 6-летнем исследовании во Франции

Таблица 6. Относительный риск сердечно-сосудистой смертности в зависимости от сочетания ГТГ и ИзбМТ

Пол	Возраст	ГТГ и ИзбМТ	N	Общая смертность		χ^2	p	ОР	95% ДИ
				n	%				
Общая когорта	20-39 лет	Нет	340	9	2,4	9,99	<0,01	1	1,65–12,0
		Есть	51	6	11,8			4,44	
	40-59 лет	Нет	135	21	15,6	1,76	0,185	1	0,84–2,40
		Есть	113	25	22,1			1,42	
	20-59 лет	Нет	475	30	6,3	22,37	<0,001	1	1,87–4,79
		Есть	164	31	18,9			2,99	
Мужчины	20-39 лет	Нет	153	8	5,2	3,97	<0,05	1	1,0–9,4
		Есть	25	4	16,0			3,06	
	40-59 лет	Нет	79	16	20,3	0,15	0,700	1	0,59–2,21
		Есть	52	12	23,1			1,14	
	20-59 лет	Нет	232	24	10,3	5,59	<0,05	1	1,13–3,58
		Есть	77	16	20,8			2,01	
Женщины	20-39 лет	Нет	187	1	0,5	8,42	<0,01	1	1,35–153,14
		Есть	26	2	7,7			14,38	
	40-59 лет	Нет	56	5	8,9	3,44	0,064	1	0,91–6,27
		Есть	61	13	21,3			2,39	
	20-59 лет	Нет	243	6	2,5	23,46	<0,001	1	2,80–17,43
		Есть	87	15	17,2			6,98	

Таблица 7. Дополнительный риск общей смертности, ассоциированной с ГТГ, у лиц с АГ

Пол	Возраст	ГТГ у лиц с АГ	N	Общая смертность		χ^2	p	ОР	95% ДИ
				n	%				
Общая когорта	20-39 лет	Нет	92	24	26,1	0,34	>0,05	1	0,58–2,83
		Есть	15	5	33,3			1,28	
	40-59 лет	Нет	163	52	31,9	5,0	<0,05	1	1,06–2,10
		Есть	65	31	47,7			1,49	
	20-59 лет	Нет	255	76	29,8	6,32	<0,05	1	1,11–2,05
		Есть	80	36	45,0			1,51	
Мужчины	20-39 лет	Нет	47	16	34,0	0,21	>0,05	1	0,49–3,23
		Есть	7	3	42,9			1,26	
	40-59 лет	Нет	60	26	43,3	0,37	>0,05	1	0,73–1,81
		Есть	32	16	50,0			1,15	
	20-59 лет	Нет	107	42	39,3	1,05	>0,05	1	0,83–1,85
		Есть	39	19	48,7			1,24	
Женщины	20-39 лет	Нет	45	8	17,8	0,23	>0,05	1	0,36–5,45
		Есть	8	2	25,0			1,41	
	40-59 лет	Нет	103	26	25,2	4,85	<0,05	1	1,09–2,97
		Есть	33	15	45,5			1,80	
	20-59 лет	Нет	148	34	23,0	5,57	<0,05	1	1,13–2,88
		Есть	41	17	41,58			1,80	

Таблица 8. Дополнительный риск общей смертности, ассоциированной с ГТГ, у лиц с ИзбМТ

Пол	Возраст	ГТГ у лиц с ИзбМТ	N	Общая смертность		χ^2	p	ОР	95% ДИ
				n	%				
Общая когорта	20-39 лет	Нет	293	38	13,0	1,59	>0,05	1	0,81–2,84
		Есть	51	10	19,6			1,51	
	40-59 лет	Нет	331	91	27,5	3,76	=0,05	1	1,00–1,81
		Есть	113	42	37,2			1,35	
	20-59 лет	Нет	624	129	20,7	8,94	<0,01	1	1,17–2,01
		Есть	164	52	31,7			1,53	
Мужчины	20-39 лет	Нет	92	15	16,3	1,76	>0,05	1	0,79–3,75
		Есть	25	7	28,0			1,72	
	40-59 лет	Нет	113	43	38,1	0,08	>0,05	1	0,71–1,59
		Есть	52	21	40,4			1,06	
	20-59 лет	Нет	205	58	28,3	1,72	>0,05	1	0,89–1,86
		Есть	77	28	36,4			1,29	
Женщины	20-39 лет	Нет	201	23	11,4	0,0	>0,05	1	0,33–3,13
		Есть	26	3	11,5			1,01	
	40-59 лет	Нет	218	48	22,0	3,94	<0,05	1	1,02–2,40
		Есть	61	21	34,4			1,56	
	20-59 лет	Нет	419	71	16,9	5,35	<0,05	1	1,09–2,43
		Есть	87	24	27,6			1,63	

показано, что риск общей и СС смертности у лиц с АГ выше, чем у лиц с нормальным АД (в 1,31 и 2,51 раза, соответственно) [14]. А в Иранском когортном исследовании установлена прямая взаимосвязь между значениями АД и вероятностью преждевременной смертности от ССЗ и от всех причин [15].

Из результатов однофакторного анализа следовало, что ИзбМТ и ГТГ также в значительной степени повышают риск как общей, так и СС смертности. Однако многофакторный анализ не выявил значимого влияния ИзбМТ и ГТГ на формирование общей и СС смертности. Это может быть

обусловлено связью ИзбМТ с такими важными ФР, как АГ и возраст. Известно, что ИзбМТ может способствовать развитию АГ, ГТГ, дислиппротеидемии, инсулинорезистентности и усилению их атерогенного эффекта. Возраст также имеет немаловажное значение, поскольку чем длительнее воздействие ФР, тем более выраженный патогенный эффект, в том числе атерогенный, им оказывается. Неоднозначность результатов одно- и многофакторного анализов в том числе может быть объяснена используемой в статистических анализах множественной стандартизацией, при этом истинный

вклад ИзбМТ и ГТГ в формирование риска преждевременной смертности может оказываться недооцененным.

В связи с этим для выявления самостоятельного риска исследуемых предикторов изучены влияния сочетаний ИзбМТ и ГТГ с АГ, а также ГТГ с ИзбМТ и для каждой пары ФР рассчитаны показатели дополнительного риска смертности. При изучении дополнительного риска общей смертности в связи с ИзбМТ у лиц с АГ увеличение ОР смертности наблюдалось только у женщин ($OR=3,23$; $p<0,05$), однако малое число респондентов в группах сравнения не дает возможности с уверенностью говорить о значимости полученных результатов (95% ДИ: 0,84–12,30). Тем не менее анализ вклада ИзбМТ в формирование АГ, выполненный на промежуточном (семнадцатилетнем) этапе исследования, обнаружил увеличение частоты АГ и повышение уровней АД у лиц, у которых отмечалось нарастание массы тела до степени избыточной, и уменьшение этих показателей у тех, чья масса тела снизилась до нормальных значений. А средние значения САД и ДАД у мужчин и женщин, имеющих ИзбМТ при первичном обследовании, оказались достоверно выше, чем у лиц, у которых ИзбМТ сформировалась в период 17-летнего наблюдения [16]. Кроме того, обращает на себя внимание высокая распространенность ИзбМТ у лиц с АГ: 81,2% респондентов с повышенным АД при первичном исследовании имели ИзбМТ, а среди женщин – 90,4%. Все это свидетельствует о значимой роли ИзбМТ в патогенезе АГ, а также о ее важном значении в формировании показателей смертности, которые реализуются не самостоятельно, а посредством вклада в развитие АГ.

Анализ риска смертности у лиц с сочетанием АГ и ГТГ показал, что повышенный уровень ТГ дополнительно увеличивает риск смертности у лиц, страдающих АГ, преимущественно за счет женщин и лиц старше 40 лет. Кроме того, обнаружен дополнительный риск смертности в связи с ГТГ у лиц, имеющих ИзбМТ. Из этого может следовать, что прогностически неблагоприятным в отношении смертности является не изолированное повышение уровней ТГ, а сочетание ГТГ с ИзбМТ и АГ. Это положение позволяет предположить различия ТГ по включенным в их состав жирным кислотам, а также различающемся вкладе ТГ и жирных кислот в формирование липидного спектра при изолированной и сочетанной ГТГ.

Таким образом, можно сделать вывод о наличии тесной патогенетической взаимосвязи изучаемых ФР, сочетание которых не просто суммирует эффекты каждого из ФР в отдельности, а имеет синергическое, взаимно усиливающее воздействие в генезе смертности.

Учитывая, что изучаемые ФР являются модифицируемыми, можно ожидать снижения СС заболеваемости и смертности при условии успешного проведения профилактических мероприятий. При их планировании важно учитывать выявленную нами высокую распространенность ИзбМТ и значимый вклад этого фактора в формирование риска смертности

Тригрим

торасемид

Три доказанных преимущества торасемида

Снижает сердечно-сосудистую смертность¹ ☒

Замедляет развитие фиброза миокарда и сосудов² ☒

Снижает риск гипокалемии, метаболически нейтрален^{1,2} ☒



1
РАЗ В СУТКИ

В новой упаковке!

1 - Cosin J., Diez J. and TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // Eur. J. Heart Fail. – 2002. – 4(4). – 507-13.

2 - Lopez B. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. Journal of the American College of Cardiology Vol. 43, No/ 11, 2004;2028-35

у лиц молодого возраста, особенно женщин. Большое значение для предупреждения кардиоваскулярных заболеваний и снижения риска преждевременной смертности будет иметь своевременное обнаружение случаев ГТГ, особенно среди лиц с ИзбМТ и АГ, и последующее применение комплекса профилактических мер, направленных на снижение негативного эффекта этих факторов.

Заключение

По результатам 27-летнего проспективного исследования выявлено независимое влияние АГ на формирование риска общей и СС смертности. ГТГ в сочетании с АГ увеличивает риск смерти от всех причин в 2,8 раза, смерти от СС – 5,1 раз; при этом дополнительный риск общей смертности в связи с ГТГ у лиц с АГ составил 1,5, СС – 2. Сочетание ГТГ

и ИзбМТ увеличивает риск смерти в 1,7 раза, смерти от ССЗ – в 3 раза; дополнительный риск общей смертности в связи с ГТГ у лиц с ИзбМТ – 1,5, СС – 2,2. Также установлено, что сочетание АГ и ИзбМТ увеличивает риск преждевременной смерти в 2,2 раза.

Благодарности

Авторы выражают глубокую благодарность сотрудникам кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «СибГМУ» Минздрава РФ профессору, академику РАН Р.С. Карпову; доценту В.В. Образцову; доценту Б.А. Троценко; ассистенту И.В. Цымбалюку за активное участие и помощь в наборе фактического материала.

Конфликт интересов не заявляется.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). 2017. [Internet] 2017. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>
- World Health Organization. A global brief of hypertension. Silent killer, global public health crisis. World health day. 2013. [Available at: http://ish-world.com/downloads/pdf/global_brief_hypertension.pdf]
- Maslennikova G.Ya., Oganov R.G., Axelrod S.V., Boytsov S.A. Reducing mortality from cardiovascular and other non-communicable diseases in economies with high per capita income: the activity of not government institutions. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015;14(6):5–9. [Russian: Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г., Аксельрод С.В., Бойцов С.А. Снижение смертности от сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в экономиках с высоким уровнем доходов населения: участие негосударственных структур. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(6):5–9]. DOI: 10.15829/1728-8800-2015-6-5-9
- World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. -Geneva: World Health Organization;2015. - 70 p. ISBN 978-92-4-456387-8
- World Health Organization. Obesity and overweight. 2018. [Internet] 2018. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Soboleva N.P., Rudnev S.G., Nikolayev D.V., Eryukova T.A., Kolesnikov V.A., Melnitchneko O.A. et al. The bio-impedance screening of population in health centers: prevalence of surplus body mass and obesity. Russian Medical Journal. 2014;20(4):4–13. [Russian: Соболева Н.П., Руднев С.Г., Николаев Д.В., Ерюкова Т.А., Колесников В.А., Мельниченко О.А. и др. Биоимпедансный скрининг населения России в центрах здоровья: распространенность избыточной массы тела и ожирения. Российский медицинский журнал. 2014;20(4):4–13]
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update: A Report from the American Heart Association. Circulation. 2016;133(4):e38–360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350
- Liu J, Zeng F-F, Liu Z-M, Zhang C-X, Ling W, Chen Y-M. Effects of blood triglycerides on cardiovascular and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of 61 prospective studies. Lipids in Health and Disease. 2013;12(1):159. DOI: 10.1186/1476-511X-12-159
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285(19):2486–97. PMID: 11368702
- Karpov Yu.A. Study Prevalence of Hypertriglyceridemia: New Data Across the Russian Population. The PROMETHEUS Study. Kardiologiya. 2016;56(7):63–71. [Russian: Карпов Ю.А. Распространенность гипертриглицеридемии: новые всероссийские данные. Исследование PROMETHEUS. Кардиология. 2016;56(7):63–71]. DOI: 10.18565/cardio.2016.7.63-71
- Ezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M., Arabidze G.G., Akhmedzhanov N.M., Bazhan S.S. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Revision VI. Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2017;3(28):5–22. [Russian: Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Бажан С.С. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3(28):5–22]
- Ivanova A.Yu., Dolgalev I.V. Impact of Arterial Hypertension on the Formation of the Risk of Mortality. Results of a 27-Year Prospective Study. Kardiologiya. 2018;17(9):5–11. [Russian: Иванова А.Ю., Долгалев И.В. Влияние артериальной гипертензии на формирование риска смертности по результатам 27-летнего проспективного исследования. Кардиология. 2018;58(9):5–11]. DOI: 10.18087/cardio.2018.9.10168
- Ivanova A.Yu., Dolgalev I.V. Impact of overweight and obesity on mortality (according to the results of a 27-year prospective study). Preventive Medicine. 2017;20(3):34–9. [Russian: Иванова А. Ю., Долгалев И. В. Влияние избыточной массы тела и ожирения на смертность (по результатам 27-летнего проспективного исследования). Профилактическая медицина. 2017;20(3):34–9]. DOI: 10.17116/profmed201720334-39
- Pannier B, Thomas F, Hanon O, Czernichow S, Lemogne C, Simon T et al. Individual 6-year systolic blood pressure change and impact on cardiovascular mortality in a French general population. Journal of Human Hypertension. 2016;30(1):18–23. DOI: 10.1038/jhh.2015.44
- Sepanlou SG, Sharafkhan M, Poustchi H, Malekzadeh MM, Etemadi A, Khademi H et al. Hypertension and mortality in the Golestan Cohort Study: A prospective study of 50 000 adults in Iran. Journal of Human Hypertension. 2016;30(4):260–7. DOI: 10.1038/jhh.2015.57
- Dolgalyov I.V., Obratsov V.V., Tsimbalyuk I.V., Konko T.Yu., Trotsenko B.A., Karpov R.S. Dynamics of arterial hypertension depending on change of weight of a body, according to the results of a 17-year prospective study. Bulletin of Siberian Medicine. 2012;11(1):150–5. [Russian: Долгалев И.В., Образцов В.В., Цимбалюк И.В., Конько Т.Ю., Троценко Б.А., Карпов Р.С. Динамика артериальной гипертензии в зависимости от изменения массы тела по результатам 17-летнего проспективного исследования. Бюллетень сибирской медицины. 2012;11(1):150–5]

Статья поступила 12.12.18 (Received 12.12.18)

Погосова Н. В.¹, Юферева Ю. М.¹, Качанова Н. П.², Метельская В. А.³,
Колтунов И. Е.⁴, Воронина В. П.³, Мазаев А. П.⁵, Арутюнов А. А.¹, Выгодин В. А.³

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

² - ГБУ «ГП № 180» ДЗМ, 125222, г. Москва, Уваровский пер., д. 4,

³ - ФГБУ «НМИЦ ПМ» МЗ РФ, 101000, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3,

⁴ - ФГАОУ ВО «РУДН», 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6,

⁵ - ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9

Поиск возможных подходов к диагностике доклинического атеросклероза у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском

Ключевые слова: доклинический атеросклероз; высокий сердечно-сосудистый риск; кардиоваскулярные факторы риска

Ссылка для цитирования: Погосова Н. В., Юферева Ю. М., Качанова Н. П., Метельская В. А., Колтунов И. Е., Воронина В. П. и др. Поиск возможных подходов к диагностике доклинического атеросклероза у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском. Кардиология. 2019;59(11S):53–62

РЕЗЮМЕ

Цель. Поиск оптимальных подходов к диагностике субклинического атеросклероза с использованием широкого комплекса традиционных и психосоциальных факторов риска (ФР), а также клинко-инструментальных методов диагностики у лиц с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском (ССР). **Материалы и методы.** По дизайну это поперечное одномоментное исследование, в которое были включены 52 пациента в возрасте от 40 до 65 лет, имевших высокий и очень высокий суммарный ССР (5-9 и $\geq 10\%$ по шкале SCORE соответственно) при отсутствии клинических проявлений атеросклероза или требующих дифференциальной диагностики с ИБС. Всем пациентам проводились мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастированием и расчетом индекса кальцификации коронарных артерий, проба с физической нагрузкой, дуплексное сканирование сонных артерий с оценкой толщины комплекса интима-медиа, определялись плече-лодыжечный индекс, эндотелий-зависимая вазодилатация с помощью аппарата «Ангиоскан», показатели липидного (общий ХС, ХС ЛПВП, ТГ, апоА1, апоВ) и углеводного (глюкоза) обмена, маркеры воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ)) и тромбообразования (фибриноген). Для оценки психологического статуса пациентов использовалась Госпитальная шкала тревоги и депрессии, для выявления типа личности D – опросник DS-14. Качество жизни оценивалось с помощью опросника SF-36. **Результаты.** Все пациенты были разделены на две группы: с наличием стенозов и/или кальцинатов коронарных артерий по данным МСКТ ($n=21$) и с интактными коронарными артериями ($n=31$). При комплексном изучении традиционных, психосоциальных ФР сердечно-сосудистых заболеваний и большого числа клинко-инструментальных параметров установлено, что пациенты с доклиническим атеросклерозом коронарных артерий статистически значимо чаще имеют очень высокий ($>10\%$) ССР по шкале SCORE (42,9% против 16,3%, $p<0,05$), длительный (≥ 5 лет) анамнез АГ (47,6% против 12,9%, $p<0,01$) и большую длительность приема антигипертензивной терапии (61,9% против 29,0%, $p<0,05$), более высокую ЧСС в покое (87 ± 14 против 77 ± 10 уд./мин, $p<0,01$), повышенную жесткость сосудистой стенки по данным оценки скорости пульсовой волны (85,7% против 61,3%, $p<0,05$) и повышенный уровень вч-СРБ (100% против 90,3%, $p<0,05$). **Заключение.** Использование в рутинной клинической практике дополнительных анамнестических (анамнез АГ ≥ 5 лет, прием антигипертензивной терапии) и клинко-инструментальных параметров (высокая ЧСС в покое, повышенный уровень вч-СРБ и жесткость сосудистой стенки) у пациентов с высоким и очень высоким ССР позволило бы повысить эффективность ранней диагностики доклинического атеросклероза.

Pogosova N. V.¹, Yufereva Y. M.¹, Kachanova N. P.², Metelskaya V. A.³,
Koltunov I. Y.⁴, Voronina V. P.³, Mazaev A. P.⁵, Arutyunov A. A.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 - State Budgetary Institution City Polyclinic #180 of the Moscow City Health Department, Uvarovsky lane, 4, Moscow 125222,

³ - National Research Center for Preventive Medicine, Petroverigsky Per. 10, bldg. 3, Moscow 101000,

⁴ - Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya str. 6, Moscow 117198,

⁵ - State budgetary health care institution "Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department", 4th Dobryninsky bldg, 1/9, Moscow 119049

AN EXPLORATION OF POTENTIAL APPROACHES TO IMPROVE THE DIAGNOSIS OF SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH HIGH CARDIOVASCULAR RISK

Keywords: subclinical atherosclerosis; high cardiovascular risk; cardiovascular risk factors

For citation: Pogosova N. V., Yufereva Y. M., Kachanova N. P., Metelskaya V. A., Koltunov I. Y., Voronina V. P. et al. An exploration of potential approaches to improve the diagnosis of subclinical atherosclerosis in patients with high cardiovascular risk. *Kardiologiya*. 2019;59(11S):53–62

SUMMARY

Purpose. The search for optimal approaches to the diagnosis of subclinical atherosclerosis using a wide range of traditional and psychosocial risk factors (RFs), as well as clinical and instrumental diagnostic methods in patients (pts) with high or very high cardiovascular (CV) risk. **Methods.** This cross-sectional study enrolled 52 pts, aged 40 to 65 years with high or very high CV risk (5-9 and $\geq 10\%$ by the Systematic Coronary Risk Estimation Scale [SCORE], respectively). All participants underwent cardiac computed tomography (CT) angiography and calcium scoring. Traditional RFs (family history of premature CVD, smoking, overweight/obesity and abdominal obesity, hypertension, type 2 diabetes mellitus, lipids parameters (total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides) and lipids-related markers (apolipoprotein A1, apolipoprotein B, ApoB/ApoA1 ratio), biomarkers of inflammation (high-sensitivity C-reactive protein [hs CRP], fibrinogen), indicator carbohydrate metabolism (glucose), ankle-brachial index, stress-test, carotid plaques according to ultrasound, arterial stiffness were evaluated in all pts. Psychological RFs were evaluated using Hospital Anxiety and Depression Scale and DS-14 for type D personality. **Results.** All pts were divided into 2 groups according to the CT angiography results: pts in the main group ($n=21$) had any non-obstructive lesions or calcium score >0 , pts in the control group ($n=31$) had intact coronary arteries. The groups did not differ in age or gender. It was found that patients with subclinical atherosclerosis significantly more often have a very high ($\geq 10\%$) CV risk (42.9% vs. 16.3%, $p<0.05$), a long (≥ 5 years) history of arterial hypertension (47.6% vs. 12.9%, $p<0.01$) and longer duration of antihypertensive therapy (61.9% vs. 29.0%, $p<0.05$), higher heart rate in rest (87 ± 14 vs. 77 ± 10 beats/min, $p<0.01$), increased arterial stiffness according to aortic pulse wave velocity (85.7% vs. 61.3%, $p<0.05$) and high level of hs-CRP (100% vs. 90.3%, $p<0.05$). **Conclusion.** Using in routine clinical practice of additional anamnestic (hypertension lasting ≥ 5 years and the intake of any antihypertensive drugs) and clinical-instrumental parameters (high heart rate in rest, hs CRP and arterial stiffness in pts with high and very high CV risk increases effectiveness of early detection of subclinical atherosclerosis.

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

Изучение новых возможных направлений и методов диагностики доклинического атеросклероза у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) активно проводится как в нашей стране, так и за рубежом [1, 2]. Раннее выявление атеросклероза на доклинических стадиях у пациентов с высоким ССР имеет не только научное, но и клинически важное значение, поскольку является основанием для более активной профилактической тактики, способной предотвратить или существенно отсрочить развитие клинических проявлений атеросклероза и его осложнений. Согласно действующим европейским [3] и национальным [4] рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике, выделяют ФР и методы визуализации, на основании которых уточняется принадлежность пациента к той или иной категории ССР. В вышеуказанных документах целый раздел посвящен использованию индекса коронарного кальция для дополнительной оценки ССР (класс рекомендаций II b).

Известно, что отложение кальция в коронарных артериях является субстратом атеросклеротического процесса. Отсутствие кальцификации коронарных артерий имеет очень высокую отрицательную прогностическую ценность, поскольку нулевой кальциевый индекс практически со 100% вероятностью свидетельствует об отсутствии значимого сужения коронарных артерий [5]. В настоящее время основным показанием для определения коронарного кальция является уточне-

ние риска фатальных событий у лиц с высоким (от 5% до 10%) ССР по шкале SCORE [6, 7].

Основными методами оценки коронарного кальция являются электронно-лучевая компьютерная томография и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). Барьерами к широкому использованию этих методов является достаточно высокая стоимость исследований и значительная лучевая нагрузка на пациента, которая в среднем за исследование составляет 1 мЗв.

Таким образом, в проблеме ранней диагностики субклинического атеросклероза имеется ряд нерешенных вопросов, касающихся целесообразности широкого использования дорогостоящих методов диагностики, а также порядка использования хорошо известных и менее затратных методов, с высокой степенью вероятности предсказывающих наличие у пациента атеросклероза.

Учитывая вышеизложенное, целью настоящего исследования являлся поиск оптимальных подходов к диагностике субклинического атеросклероза с использованием широкого комплекса клинико-инструментальных методов у лиц с высоким и очень высоким ССР.

Материалы и методы

Проведено поперечное одномоментное исследование в период с 2010 по 2016 гг. на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России.

В исследование были включены 52 пациентов в возрасте от 40 до 65 лет, имевших высокий и очень высокий суммарный ССР при отсутствии клинических проявлений атеросклероза. Оценку абсолютного суммарного ССР проводили с применением шкалы SCORE для стран с высоким риском. К категории низкого ССР относили лиц со значениями по шкале SCORE <1%, умеренного – 1–4%, высокого – 5–9%, очень высокого – ≥10% [3, 4]. Пациенты с СД автоматически рассматривались как пациенты с высоким/очень высоким риском.

Критериями исключения служили любые клинические проявления атеросклероза, хронические заболевания в стадии декомпенсации, тяжелые психические расстройства, наркотическая или алкогольная зависимость, отказ пациента от участия в исследовании.

После подписания информированного согласия у всех участников исследования заполнялась индивидуальная регистрационная карта, включающая основные демографические (пол, возраст) и клинические характеристики, в том числе информацию об имеющихся у пациентов кардиоваскулярных ФР – курении, преждевременном развитии ССЗ у ближайших родственников (в возрасте до 55 лет у мужчин и до 65 лет у женщин), наличии АГ (уровнях САД и ДАД), характере антигипертензивной терапии (АГТ).

У всех участников регистрировались антропометрические данные (рост, масса тела, окружность талии (ОТ)). В соответствии с общепринятыми критериями наличие избыточной массы тела определялось при ИМТ 25,0–29,9 кг/м², ожирение – ≥30 кг/м². Значения ОТ ≥94 см у мужчин и ≥80 см у женщин расценивались как абдоминальное ожирение (АО), а ≥102 см у мужчин или ≥88 см у женщин – выраженное АО. Клиническая «офисная» ЧСС определялась в покое дважды на лучевой артерии по количеству ударов пульса за 1 минуту. Высчитывался средний результат двух измерений.

Все пациенты заполняли Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS) [8]. 8–10 баллов по подшкалам тревоги (HADS-A) и депрессии (HADS-D) расценивали как субклиническую, ≥11 баллов – клинически выраженную тревожную или депрессивную симптоматику. Опросник DS-14 использовался для определения типа личности D, который диагностировали при значениях ≥10 баллов по обеим подшкалам (негативной возбудимости и социального ингибирования) [9]. Качество жизни (КЖ) оценивалось по опроснику MOS SF-36 [10].

У всех пациентов производился забор венозной крови натощак для определения уровней общего ХС, ХС ЛПВП, ТГ, ХС ЛПНП (с расчетом по формуле Фридвальда), аполипопротеинов (апо) А1 и В, глю-

козы и высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ). Оценка проводилась на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT plus c8000 Abbott (Abbott Laboratories, США). Гиперхолестеринемию диагностировали при повышении уровня общего ХС ≥5,0 ммоль/л, гипергликемию – при уровне глюкозы плазмы крови натощак ≥6,1 ммоль/л, гиперТГ – при уровне ТГ ≥1,7 ммоль/л. ХС ЛПВП считали пониженным при значениях ≤1,0 ммоль/л у мужчин и ≤1,2 ммоль/л у женщин. Уровень апоА1 расценивали как пониженный при значениях ≤1,2 мг/дл у мужчин и ≤1,4 мг/дл у женщин, а апоВ считали повышенным при его значении ≥80 мг/дл у пациентов с очень высоким ССР и ≥100 мг/дл – с высоким ССР. Показатель вч-СРБ диагностировали как повышенный при его величине ≥2 г/л.

Исследование уровня фибриногена в крови выполняли с помощью автоматического коагулометра ACL Elite 8/9/10000 System (Instrumentation Laboratory, США). Фибриноген считали повышенным при его значениях ≥4 г/л.

С целью исключения ишемических изменений коронарных артерий у пациентов, включенных в исследование, проводили пробу с физической нагрузкой (тредмил-тест) по модифицированному протоколу Брюса на аппарате SCHILLER SDS-104 (Schiller, Швейцария). Положительным тредмил-тест считали при возникновении типичного приступа стенокардии и/или появлении на ЭКГ горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST более 1 мм. Сомнительным результатом теста считали появление у пациента во время исследования неспецифических жалоб и/или горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST менее 1 мм на ЭКГ. Во всех остальных случаях тредмил-тест считали отрицательным [11].

Определение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) выполняли при помощи ультразвукового сканера XARIO XG (TOSHIBA, Япония). ЛПИ <0,9 с чувствительностью 79% и специфичностью 90% свидетельствуют о стенозе артерий нижней конечности [12, 13].

Дуплексное сканирование сонных артерий с оценкой толщины комплекса интима/медиа (КИМ) проводили ультразвуковым сканером XARIO XG (TOSHIBA, Япония) в В-режиме с применением линейного датчика 8 МГц. Дуплексное сканирование общих сонных артерий (ОСА), их бифуркаций, внутренних сонных артерий, подключичных артерий проводили в трех продольных сечениях с помощью прямого, латерального и заднего доступов, а также в поперечном сечении. Область бифуркации ОСА так же, как и проксимальные участки коронарных артерий, занимает промежуточное положение между сосудами эластического и мышечно-

го типа. Эти участки считаются распространенными местами формирования атеросклеротических бляшек, в том числе в молодом возрасте [14]. Утолщение КИМ на уровне бифуркации ОСА $>0,9$ мм считали патологическим [15]. Атеросклеротическую бляшку определяли как очаговое утолщение сосудистой стенки более чем на 50% в сравнении с другими участками стенки сосуда или как локальное увеличение толщины КИМ ОСА на уровне бифуркации $\geq 1,5$ мм с протрузией его в просвет сосуда.

Оценку эндотелий-зависимой вазодилатации проводили с помощью диагностического аппаратно-программного комплекса «Ангиоскан-01». В качестве пороговой использовалась скорость пульсовой волны (СПВ) >10 м/с [16]. Индекс аугментации (ИА) рассчитывали автоматически по записи кривой давления на сонной артерии как отношение отраженной волны (давления аугментации) к пульсовому АД.

Оценку состояния коронарного русла и индекса коронарного кальция проводили при помощи МСКТ компьютерным томографом Siemens Somatom Sensation 64-срезовый (Siemens, Германия) с контрастированием, что позволило провести количественную оценку кальциноза коронарных артерий, а также оценить объем и плотность участков кальцификации. При этом применяли предложенную А. Agatston методику [17], в основе которой лежит количественный расчет коэффициента ослабления рентгеновского излучения, выражающийся в единицах Хаунсфилда. Использовалась следующая интерпретация коронарного кальциевого индекса (ККИ): его значение <10 соответствует минимальной кальцификации коронарных артерий, 11–99 – умеренной, 100–400 – повышенной и >400 – распространенной кальцификации.

Статистический анализ результатов исследования проводился в системе SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США) с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Вид распределения количественных признаков анализировали при помощи теста Колмогорова–Смирнова. Для количественных показателей (например, уровень АД), измеряемых по интервальной шкале, рассчитывали среднее значение, среднееквадратическое 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 межгруп-

повых различий показателей, измеренных по интервальной шкале, рассчитывали значения t-критерия Стьюдента для независимых выборок по соответствующим формулам. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия стенозов и кальцификации коронарных артерий, определенных с помощью МСКТ. У 21 пациента были выявлены стенозы и/или кальцинаты коронарных артерий (1-я группа). Во 2 группу включались лица с интактными коронарными артериями ($n=31$).

На основании величины ККИ (индекса Агатсона) пациенты 1-й группы были разделены следующим образом: у 7 (33,3%) пациентов обнаружен минимальный ККИ, по 4 (19,1%) пациента имели умеренный и повышенный ККИ. Распространенная кальцификация (ККИ >400) не была зарегистрирована ни у одного пациента. У 6 (28,6%) пациентов 1-й группы были выявлены стенозы коронарных артерий без кальцификации. Наиболее часто патологические изменения обнаруживали в передней межжелудочковой ветви (у 76,2%), именно для нее наиболее характерно наличие стеноза $>20\%$ (максимальный – 50%), частота которого в 1-й группе достигла 42,9%. Патологические изменения в стволе левой коронарной артерии были установлены у 19,1% пациентов 1-й группы, причем стеноз $>20\%$ (максимальный – 40%) имел место лишь у 9,5% пациентов.

Необходимо отметить, что в диагональной, левой огибающей артериях, правой коронарной артерии и ветви тупого края были выявлены только внутривенные кальцинаты без стенозов. Таким образом, результаты МСКТ свидетельствуют о субклиническом поражении коронарных артерий у пациентов 1-й группы.

В таблице 1 представлены демографические характеристики и основные кардиоваскулярные ФР у пациентов с и без поражения коронарных артерий по данным МСКТ. Как видно, группы были сопоставимы по основным демографическим (пол, возраст, доля лиц старше 60 лет) характеристикам. В отношении традиционных ФР пациенты обеих групп статистически значимо не отличались по курению, избыточной массе тела и ожирению, наличию гиперхолестеринемии, АГ и СД.

Обращает на себя внимание факт, что в группе пациентов с доклиническим атеросклерозом коронарных артерий была достоверно выше доля пациентов с очень высоким ССР ($\geq 10\%$) по данным шкалы SCORE. Несмотря на практически равную долю пациентов с АГ в обеих группах в 1 группе была статистически значи-



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 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 профилактики 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, имеющиеся 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 патология 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). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой 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 антитромботические средства

или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противотромботическими препаратами азоловой группы (например, кетоканазолом) 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 противотромботическими 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 кровотечения 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, запор^а, диарея, рвота^а, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях^а, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию^а), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины)^а, лихорадка^а, 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.

^а Наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях, наблюдались при лечении ВТЭ 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.

мо выше доля лиц с длительным анамнезом АГ (≥ 5 лет) и большей длительностью медикаментозной АГТ. Среди пациентов с доклиническим поражением коронарных артерий была выше доля лиц с более высокой ЧСС в покое. Отмечались тенденции к большей частоте АО и отягощенного анамнеза по ССЗ у пациентов 1-й группы, которые, однако, не достигли статистической значимости.

В таблице 2 представлены показатели, характеризующие психосоциальные ФР и КЖ пациентов, включенных в исследование. У пациентов с доклиническим атеросклерозом коронарных артерий при сравнении с пациентами, имеющими интактные коронарные артерии, не установлено статистически значимых отличий в отношении тревожной и депрессивной симптоматики и основных показателей КЖ. Отмечалась тенденция к большей склонности к типу личности D у пациентов с доклиническим атеросклерозом коронарных артерий, которая не достигла статистической значимости.

Показатели, характеризующие липидный и углеводный обмен, а также маркеры воспаления у участников исследования, представлены в таблице 3. Обращает на себя внимание тот факт, что среди большого чис-

ла изученных биохимических маркеров атеросклероза статистически значимые различия выявлены только в отношении вч-СРБ. Для пациентов с доклиническим атеросклерозом коронарных артерий характерен пониженный уровень ХС ЛПВП, однако различия не достигли статистической значимости ($p < 0,1$).

Все участники исследования были обследованы с помощью большого числа инструментальных методов неинвазивной диагностики субклинического поражения сосудов. У абсолютного большинства (почти 90%) пациентов с доклиническим атеросклерозом коронарных артерий результаты тредмил-теста оказались отрицательными. Результаты тредмил-теста, дуплексного сканирования сонных артерий, определения ЛПИ не выявили статистически значимых отличий между двумя группами пациентов.

Интересными представляются результаты в отношении жесткости сосудистой стенки, которая традиционно оценивается с помощью СПВ и ИА. В последнем консенсусном документе по оценке артериальной жесткости рекомендована новая пороговая величина СПВ – 10 м/с [16]. Это нашло свое отражение и в последних национальных рекомендациях по кардиоваскулярной

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов с субклиническим атеросклерозом коронарных артерий и интактными сосудами

Характеристики	1 группа (с субклиническим атеросклерозом коро- нарных артерий), n=21	2 группа (интактные коронарные сосуды), n=31	P
Мужчины, %	38,1	61,3	н/д
Возраст, годы, среднее $\pm$ СО	56,3 $\pm$ 8,9	53,9 $\pm$ 7,5	н/д
Возраст ≥ 60 лет, %	42,9	29,0	н/д
Курение, %	14,3	22,6	н/д
ИМТ, кг/м ² , среднее $\pm$ СО	27,9 $\pm$ 4,7	27,0 $\pm$ 3,9	н/д
Избыточная масса тела и/или ожирение (ИМТ ≥ 25 кг/м ²), %	80,7	66,7	н/д
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²), %	28,6	19,4	н/д
ОТ, см, среднее $\pm$ СО	96,1 $\pm$ 13,6	93,8 $\pm$ 11,5	н/д
АО (ОТ у женщин ≥ 80 см, у мужчин ≥ 94 см), %	90,5	70,9	<0,1
Выраженное АО (ОТ у женщин ≥ 88 см, у мужчин ≥ 102 см), %	52,4	41,9	н/д
Отягощенная наследственность по ССЗ, %	47,6	22,6	<0,1
АГ, %	57,1	54,8	н/д
Длительность АГ, лет, среднее $\pm$ СО	5,4 $\pm$ 5,8	3,3 $\pm$ 5,6	н/д
Длительность АГ ≥ 5 лет, %	47,6	12,9	<0,01
Максимальное САД ≥ 160 мм рт. ст., %	52,4	25,8	н/д
Максимальное САД ≥ 180 мм рт. ст., %	28,6	12,9	н/д
Длительный прием АГТ, %	61,9	29,0	<0,05
ЧСС в покое, уд./мин, среднее $\pm$ СО	87,0 $\pm$ 13,7	77,0 $\pm$ 10,4	<0,01
СД 2 типа, %	14,3	3,3	н/д
Гиперхолестеринемия ($\geq 5,0$ ммоль/л), %	85,7	83,9	н/д
Прием гиполипидемической терапии, %	14,3	9,7	н/д
Очень высокий ССР ($\geq 10\%$ шкале SCORE), %	42,9	16,3	<0,05

СО – стандартное отклонение, ОТ – окружность талии, АО – абдоминальное ожирение, АГТ – антигипертензивная терапия, ССР – сердечно-сосудистый риск.

Таблица 2. Психосоциальные ФР и КЖ у пациентов с субклиническим атеросклерозом коронарных артерий и интактными сосудами

Показатели	1-я группа (с субклиническим атеросклерозом коронарных артерий), n=21	2-я группа (интактные коронарные сосуды), n=31	p
Тип личности D			
Тип личности D, %	28,6	9,7	<0,1
Отрицательная аффективность, %	76,2	51,6	<0,1
Отрицательная аффективность, баллы, среднее ± СО	12,7±6,2	9,8±5,7	<0,1
Социальное ингибирование, %	38,1	16,1	н/д
Социальное ингибирование, баллы, среднее ± СО	9,3±5,4	7,3±4,4	<0,1
Тревожная и депрессивная симптоматика			
Усредненный балл по HADS-A ± СО	6,6±3,4	6,5±3,7	н/д
Наличие тревожной симптоматики (>8 баллов по HADS-A), %	42,9	48,4	н/д
Наличие клинически выраженной тревожной симптоматики (>11 баллов по HADS-A), %	14,3	9,7	н/д
Усредненный балл по HADS-D±СО	4,5±2,8	4,3±3,3	н/д
Наличие депрессивной симптоматики (>8 баллов по HADS-D), %	14,3	22,6	н/д
Наличие клинически выраженной депрессивной симптоматики (>11 баллов по HADS-D), %	4,8	6,5	н/д
Наличие смешанной тревожно-депрессивной симптоматики (>11 баллов по HADS-A и -D), %	4,8	3,2	н/д
Качество жизни			
Физическое функционирование, баллы, среднее ± СО	77,4±19,3	83,7±15,3	н/д
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, баллы, среднее ± СО	58,7±43,3	69,9±42,4	н/д
Рольное функционирование, обусловленное состоянием здоровья, баллы, среднее ± СО	58,7±42,7	66,9±38,4	н/д
Жизненная активность, баллы, среднее ± СО	57,6±17,6	61,1±20,3	н/д
Психическое здоровье, баллы, среднее ± СО	58,3±18,9	68,1±18,8	н/д
Социальное функционирование, баллы, среднее ± СО	73,2±21,7	83,5±15,9	н/д
Интенсивность боли, баллы, среднее ± СО	72,1±23,5	77,1±26,5	н/д
Общее состояние здоровья, баллы, среднее ± СО	53,8±14,3	59,2±14,4	н/д
Физический компонент здоровья (интегральный показатель) баллы, среднее ± СО	65,1±19,3	71,7±15,7	н/д
Психологический компонент здоровья (интегральный показатель) баллы, среднее ± СО	62±20,4	70,6±18,7	н/д

СО – стандартное отклонение, HADS – Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale), подшкала тревоги – HADS-A, подшкала депрессии – HADS-D.

профилактике 2017 года [4]. По данным нашего исследования лиц со СПВ >10 м/с статистически значимо больше в группе пациентов с доклиническим поражением коронарных артерий в сравнении с пациентами, имеющими интактные артерии (табл. 4).

Обсуждение

Проведенное исследование, направленное на комплексное изучение традиционных, психосоциальных ФР ССЗ и большого числа клиничко-инструментальных параметров показало, что пациенты с доклиническим атеросклерозом коронарных артерий, подтвержденным с помощью МСКТ, статистически значимо чаще имеют:

- очень высокий (>10%) ССР по шкале SCORE,

- длительный (≥5 лет) анамнез АГ и большую длительность приема АГТ,
- более высокую ЧСС в покое,
- повышенную жесткость сосудистой стенки по данным оценки СПВ,
- повышенный уровень вч-СРБ.

С учетом того, что шкала SCORE является одним из самых эффективных и надежных инструментов для оценки абсолютного ССР, представляется закономерным, что среди пациентов с доклиническим атеросклерозом больше доля лиц с очень высоким кардиоваскулярным риском. В то же время шкала SCORE ограничена использованием только основных ФР и не учитывает другие факторы, влияющие на ССР

Таблица 3. Биохимические маркеры атеросклероза у пациентов с субклиническим атеросклерозом коронарных артерий и интактными сосудами

Показатели	1-я группа (с субклиническим атеросклерозом коронарных артерий), n=21	2-я группа (интактные коронарные сосуды), n=31	p
ОХС, ммоль/л, среднее ± СО	6,2±1,3	6,3±1,3	н/д
ХС ЛПНП, ммоль/л, среднее ± СО	4,3±1,3	4,4±1,3	н/д
Пониженный уровень ХС ЛПВП (<1 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин), %	71,4	48,4	<0,1
ХС ЛПВП, ммоль/л, среднее ± СО	1,1±0,3	1,2±0,4	н/д
ХС не ЛПВП, ммоль/л, среднее ± СО	5,1±1,1	5,1±1,3	н/д
ХС ЛПОНП, ммоль/л, среднее ± СО	0,8±0,6	0,7±0,3	н/д
ГиперТГ (ТГ ≥1,7ммоль/л), %	38,1	29,0	н/д
ТГ, ммоль/л, среднее ± СО	1,8±1,4	1,5±0,6	н/д
Сниженный уровень апоА1 (<120 мг/дл у мужчин и <140 мг/дл у женщин), %	0	3,2	н/д
Уровень апоА1, ммоль/л, среднее ± СО	163,5±10	164,6±19	н/д
Повышенный уровень апоВ (≥80 мг/дл при очень высоком и ≥100 мг/дл при высоком ССР), %	4,8	12,9	н/д
Уровень апоВ, ммоль/л, среднее ± СО	113,5±24,7	112,7±27,8	н/д
Соотношение апоВ/апоА1, среднее ± СО	0,7±0,1	0,7±0,2	н/д
Повышенное соотношения апоВ/апоА1 (≥1), %	4,8	12,9	н/д
Повышенный вч-СРБ (≥2 г/л), %	100,0	90,3	<0,05
вчСРБ, г/л, среднее ± СО	3,2±1,2	3,5±1,6	н/д
Повышенный фибриноген (≥4 г/л), %	23,8	12,9	н/д
Уровень фибриногена, г/л, среднее ± СО	3,5±0,8	3,3±0,5	н/д
Гипергликемия (глюкоза плазмы ≥ 6,1ммоль/л), %	38,1	41,9	н/д
Глюкоза плазмы, ммоль/л, среднее ± СО	6,3±1,7	6,1±0,9	н/д

СО – стандартное отклонение, ОХС – общий ХС, ХС ЛПНП – ХС липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП – ХС липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПОНП – ХС липопротеидов очень низкой плотности, апоА1 – аполипопротеид А1, апоВ – аполипопротеид В, вч-СРБ – высокочувствительный реактивный белок.

Таблица 4. Морфофункциональные маркеры атеросклероза у пациентов с субклиническим атеросклерозом коронарных артерий и интактными сосудами

Показатели	1-я группа (с субклиническим атеросклерозом коронарных артерий), n=21	2-я группа (интактные коронарные сосуды), n=31	p
Жесткость сосудистой стенки			
СПВ, м/с, среднее ± СО	11,0±1,1	10,8±1,6	н/д
СПВ >10 м/с, %	85,7	61,3	<0,05
ИА, среднее±СО	50,7±41,7	62,0±60,9	н/д
Лодыжечно-плечевой индекс			
ЛПИ справа, среднее ± СО	1,12±0,08	1,15±0,08	н/д
ЛПИ слева, среднее ± СО	1,11±0,08	1,1±0,08	н/д
Тредмил-тест			
Сомнительная проба, %	10,5	16,7	н/д
Отрицательная проба, %	89,5	83,3	н/д
Общая продолжительность нагрузки, секунды, среднее ± СО	682,7±225,8	720,9±237,1	н/д
Максимальная ЧСС на пике нагрузки, уд/мин, среднее ± СО	149,6±10,6	141,4±16,5	<0,1
Дуплексное сканирование сонных артерий			
Утолщение КИМ на уровне бифуркации ОСА справа (>0,9 мм), %	52,4	70,9	н/д
Утолщение КИМ на уровне бифуркации ОСА слева (>0,9 мм), %	47,6	67,7	н/д
Атеросклеротическая бляшка (толщина КИМ в бифуркации ОСА справа ≥1,5 мм), %	38,1	32,3	н/д
Атеросклеротическая бляшка (толщина КИМ в бифуркации ОСА слева ≥1,5 мм), %	57,1	51,6	н/д

СО – стандартное отклонение, СПВ – скорость пульсовой волны, ИА – индекс аугментации, ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс, КИМ – комплекс интима/медиа, ОСА –общая сонная артерия.

(например, ожирение, низкий уровень физической активности, ЧСС и др.).

Повышенное АД является одним из основных ФР атеросклероза, а достижение целевых уровней АД у пациентов с АГ, особенно при наличии высокого ССР, признано одной из наиболее эффективных профилактических стратегий [18, 19]. Очевидно, что потребность в АГТ и длительность ее приема могут служить маркерами большей тяжести АГ. В этой связи не удивительно, что, несмотря на практически равную долю пациентов с АГ в обеих группах сравнения (57,1% и 54,8%), среди пациентов с доклиническим атеросклерозом было статистически значимо больше лиц с длительным анамнезом АГ (≥ 5 лет) и большей длительностью АГТ (чем в группе пациентов с интактными сосудами).

Увеличение жесткости сосудистой стенки свидетельствует о нарушении ее нормальной структуры и ассоциировано с развитием атеросклероза. Так, в работе Z. Elbasan с соавт. показана взаимосвязь снижения эластичности аорты (по данным трансэзофагеальной ЭхоКГ) с выраженностью атеросклероза в грудной аорте и показателями вч-СРБ у лиц без клинических проявлений атеросклероза [20]. Результаты мета-анализа C. Vlachopoulos с соавт. продемонстрировали, что СПВ обладает предсказательной ценностью в отношении риска развития ССЗ и, таким образом, может иметь значение для стратификации риска [21]. Тем не менее достоверность такой концепции подвергается сомнению из-за отсутствия достаточного количества независимых исследований [22]. Согласно национальным рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике 2017 года жесткость сосудистой стенки может служить дополнительным биомаркером при оценке кардиоваскулярного риска у пациентов порогового риска, в то время как его рутинное определение в общей популяции не рекомендуется [4].

Данные литературы относительно значимости вч-СРБ для оценки суммарного риска весьма неоднородны. В некоторых исследованиях продемонстрирована связь повышенного уровня вч-СРБ (> 2 мг/л) с толщиной КИМ сонных артерий и ее увеличением по данным длительного наблюдения, а также с частотой выявления атеросклеротических бляшек у пациентов с СД 2 типа [23]. Однако, по мнению экспертов, учет этого биомаркера при стратификации ССР не целесообразен, и рекомендации присвоен достаточно низкий класс и уровень рекомендаций – III В [3, 4].

Липопротеин(а) является атерогенным вследствие присутствия апоВ и тромбогенным благодаря его компоненту ароА. Мы не обнаружили различий между пациентами с субклиническим атеросклерозом и интактными артериями в отношении показателей

апоА1 и апоВ. В этой связи интересна работа A. Sharma с соавт., показавшая, что липопротеин (а) ассоциирован с уровнем коронарного кальция у жителей Юго-Восточной Азии, а у европейцев такая связь отсутствует [24].

Необходимо отметить, что МСКТ коронарных артерий является одной из наиболее информативных, но в то же время весьма дорогостоящих методик диагностики доклинического атеросклероза и поэтому не может рассматриваться как диагностический метод первой линии для выявления субклинического поражения коронарных артерий.

Показательно, что ни тредмил-тест, ни АПИ, ни дуплексное сканирование сонных артерий в настоящем исследовании не оказались эффективными в плане выявления субклинического атеросклероза у пациентов с высоким ССР и очевидной кальцификацией коронарных артерий по данным МСКТ.

В то же время другие методики и соответственно маркеры субклинического атеросклероза оказались достаточно информативными, в том числе уровень вч-СРБ и жесткость сосудистой стенки, оцениваемая с помощью оригинального отечественного прибора «Ангиоскан». Эти маркеры вполне могут быть определены в рутинной клинической практике, в том числе на поликлиническом этапе. Их использование позволило бы повысить эффективность ранней диагностики доклинического атеросклероза и последующее проведение профилактических мероприятий, направленных на предупреждение жизнеугрожающих осложнений атеросклероза.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. В частности, одним из ограничений на наш взгляд является небольшое число включенных в исследование пациентов. Это связано с большим объемом современных методов обследования пациентов и их высокой стоимостью. В то же время сопоставимость группы пациентов с наличием признаков атеросклероза по данным МСКТ и без них по числу участников и их клинико-демографическим характеристикам позволила провести качественный статистический анализ и не только оценить статистически значимые взаимосвязи результатов использованных методов диагностики с наличием изменений коронарных артерий на МСКТ (золотого стандарта в диагностике доклинического атеросклероза) и соответственно определить наиболее информативные диагностические методы, но и разработать алгоритм диагностики доклинического атеросклероза, который будет представлен в следующей публикации.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Metelskaya V.A., Gavrilova N.E., Yarovaya E.A., Boytsov S.A. An integrative biomarker: opportunities for non-invasive diagnostics of coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(6):132–8. [Russian: Метельская В.А., Гаврилова Н.Е., Яровая Е.А., Бойцов С.А. Интегрированный биомаркер: возможности неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(6):132–8]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-6-132-138
2. Erbel R, Delaney JAC, Lehmann N, McClelland RL, Mohlenkamp S, Kronmal RA et al. Signs of subclinical coronary atherosclerosis in relation to risk factor distribution in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and the Heinz Nixdorf Recall Study (HNR). *European Heart Journal*. 2008;29(22):2782–91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn439
3. 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) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*. 2016;37(29):2315–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
4. Boytsov S.A., Pogosova 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., Погосова 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
5. Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C et al. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(2):451–7. PMID: 11216962
6. Van Werkhoven JM, Gaemperli O, Schuijff JD, Jukema JW, Kroft LJ, Leschka S et al. Multislice computed tomography coronary angiography for risk stratification in patients with an intermediate pre-test likelihood. *Heart*. 2009;95(19):1607–11. DOI: 10.1136/hrt.2009.167353
7. Peters SAE, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KGM. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart*. 2012;98(3):177–84. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-300747
8. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983;67(6):361–70. PMID: 6880820
9. Denollet J. DS14: Standard Assessment of Negative Affectivity, Social Inhibition, and Type D Personality. *Psychosomatic Medicine*. 2005;67(1):89–97. DOI: 10.1097/01.psy.0000149256.81953.49
10. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M.A., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass. 1993. [Av. at: https://www.researchgate.net/publication/247503121_SF36_Health_Survey_Manual_and_Interpretation_Guide/link/56a0e80b08ae21a5642d5ad3/download]
11. Ashley EA, Myers J, Froelicher V. Exercise testing in clinical medicine. *The Lancet*. 2000;356(9241):1592–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03138-X
12. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE et al. Ankle Brachial Index Combined with Framingham Risk Score to Predict Cardiovascular Events and Mortality: A Meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(2):197–208. DOI: 10.1001/jama.300.2.197
13. Hiatt WR. Medical Treatment of Peripheral Arterial Disease and Claudication. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(21):1608–21. DOI: 10.1056/NEJM200105243442108
14. Janzen J. The microscopic transitional zone between elastic and muscular arteries. *Archives Des Maladies Du Coeur Et Des Vaisseaux*. 2004;97(9):909–14. PMID: 15521485
15. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-Artery Intima and Media Thickness as a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke in Older Adults. *New England Journal of Medicine*. 1999;340(1):14–22. DOI: 10.1056/NEJM199901073400103
16. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *Journal of Hypertension*. 2012;30(3):445–8. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0
17. Silber S. Comparison of spiral and electron beam tomography in the evaluation of coronary calcification in asymptomatic persons. *International Journal of Cardiology*. 2002;82(3):297–8. DOI: 10.1016/S0167-5273(01)00627-1
18. Nolan T. The NHS heart age test will overload GPs who are already under huge pressure. *BMJ*. 2018;362:k3930. DOI: 10.1136/bmj.k3930
19. Britov A.N., Pozdnyakov Yu.M., Volkova E.G., Drapkina O.M., Eganyan R.A., Kislyak O.A. et al. National recommendations of cardiovascular prevention. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(6 S2):2–64. [Russian: Бритов А.Н., Поздняков Ю.М., Волкова Э.Г., Драпкина О.М., Егян Р.А., Кисляк О.М. и др. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(6 S2):2–64]
20. Elbasan Z, Şahin DY, Gür M, Kalkan GY, Yıldız A, Kaya Z et al. Aortic Distensibility and Aortic Intima-Media Thickness in Patients without Clinical Manifestation of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Echocardiography*. 2013;30(4):407–13. DOI: 10.1111/echo.12066
21. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality with Arterial Stiffness. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(13):1318–27. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.061
22. Tzoulaki I, Siontis KC, Evangelou E, Ioannidis JPA. Bias in Associations of Emerging Biomarkers with Cardiovascular Disease. *JAMA Internal Medicine*. 2013;173(8):664–71. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.3018
23. Plesković A, Šantl Letonja M, Vujkovic AC, Nikolajević Starčević J, Gazdikova K, Caprnda M et al. C-reactive protein as a marker of progression of carotid atherosclerosis in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Vasa*. 2017;46(3):187–92. DOI: 10.1024/0301-1526/a000614
24. Sharma A, Kasim M, Joshi PH, Qian Z, Krivitsky E, Akram K et al. Abnormal Lipoprotein(a) Levels Predict Coronary Artery Calcification in Southeast Asians but Not in Caucasians: Use of Noninvasive Imaging for Evaluation of an Emerging Risk Factor. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2011;4(4):470–6. DOI: 10.1007/s12265-011-9273-3

Статья поступила 14.02.19 (Received 14.02.19)

Плавинский С. Л.¹, Барина А. Н.¹, Данишевский К. Д.²

¹ – ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» МЗ РФ, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

² – НИУ «Высшая школа экономики», 101000, г. Москва, ул. Мясницкая, 20

Влияние терапии полиненасыщенными жирными кислотами на смертность от ишемической болезни сердца. Мета-анализ

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; полиненасыщенные жирные кислоты; мета-анализ

Ссылка для цитирования: Плавинский С. Л., Барина А. Н., Данишевский К. Д. Влияние терапии полиненасыщенными жирными кислотами на смертность от ишемической болезни сердца. Мета-анализ. Кардиология. 2019;59(11S):63–68

РЕЗЮМЕ

Цель. Проведено мета-аналитическое суммирование данных по влиянию терапии длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами на смертность от ишемической болезни сердца (ИБС). **Методы.** В анализ включены только исследования с более чем 500 участниками и продолжительностью более года. Всего в мета-анализ включены 13 исследований с общим числом участников 127455 человек. **Результаты.** Суммарная модель с фиксированными факторами указывала на значимое снижение вероятности смерти от ИБС в группе, получавшей терапию полиненасыщенными жирными кислотами (отношение шансов (ОШ) 0,89, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,83–0,95, $p=0,001$). Модель со случайными факторами также давала доверительный интервал, не пересекавший единицу (ОШ 0,88, 95% ДИ: 0,80–0,97, $p=0,008$). Выделение группы исследований, в которых назначалась терапия эйкозопентаеновой кислотой в дозе 460 мг и докозгексаеновой кислотой в дозе 380 мг, показало значимое снижение смертности (ОШ 0,84, 95% ДИ: 0,77–0,92, $p<0,001$) в обеих моделях – как со случайными, так и с фиксированными факторами. **Заключение.** Таким образом, применение полиненасыщенных жирных кислот приводит к снижению смертности от ИБС.

Plavinskii S. L.¹, Barinova A. N.¹, Danishevski K. D.²

¹ – “I. I. Mechnikov North-West State Medical University”

Ministry of Health of the Russian Federation, Kirochnaya 41, St.-Petersburg 191015,

² – National Research University Higher School of Economics, Myasnitckaya str., 20, Moscow 101000

ASSOCIATION OF POLYUNSATURATED FATTY ACIDS TREATMENT WITH CORONARY MORTALITY. A META-ANALYSIS

Keywords: coronary heart disease; polyunsaturated fatty acids; meta-analysis

For citation: Plavinskii S. L., Barinova A. N., Danishevski K. D. Association of polyunsaturated fatty acids treatment with coronary mortality. A meta-analysis. Kardiologiya. 2019;59(11S):63–68

SUMMARY

Aim. A meta-analysis was undertaken to sum up data on long-chain polyunsaturated fatty acids treatment and coronary deaths. **Methods.** Only studies with no less than 500 participants and length of follow-up no less than one year were included. Total number of studies was 13 with 127455 participants. **Results.** Fixed factor (Peto) model demonstrated significant decrease in cardiac deaths in polyunsaturated fatty acids -treated group. (OR=0,89, 95%CI: 0,83-0,95, $p=0,001$). Random factor model confidence interval also does not included one (OR=0,88, 95%CI: 0,80-0,97, $p=0,008$). Subgroup analysis of studies that used therapy with 460 mg eicosapentaenoic acid and 380 docosahexaenoic acid per day demonstrated significant reduction in cardiac deaths (OR=0,84, 95%CI: 0,77-0,92) in both fixed factor and random factor models. **Conclusion.** Correspondingly supplementation with polyunsaturated fatty acids associated with lower coronary mortality.

Information about the corresponding author: Plavinskii S.L., e-mail: s.plavinskij@szgmu.ru

Публикация летом 2018 г. результатов исследования ASCEND [1] вновь стимулировала споры об эффективности применения длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в профилактике ССЗ и их осложнений. Незадолго до этого Т. Aung с соавт. [2] опубликовали мета-анализ десяти крупных рандо-

мизированных контролируемых исследований (РКИ, не менее 500 участников и продолжительность исследования не менее года), изучивший взаимосвязь между применением ПНЖК и сердечно-сосудистыми рисками. На основании этого мета-анализа авторы сделали вывод, что «результаты не могут поддержать рекоменда-

цию по использованию омега-3 жирных кислот для профилактики фатальной ИБС или ССЗ в целом» [2]. Вместе с тем, в приводимых этими авторами результатах (рис. 2 в публикации) указывается, что отношение шансов (ОШ) для смерти от ИБС составляет 0,93 с 95% доверительным интервалом (ДИ) равным 0,85–1,00. Опубликованный менее чем за год до этого мета-анализ 14 РКИ заканчивался выводом о том, что применение ПНЖК приводит к снижению смертности от ИБС [3]. Авторы более раннего мета-анализа по применению ПНЖК для профилактики последующих осложнений ССЗ (Е. Rizos с соавт. [4]) также отметили отсутствие эффекта, однако следует заметить, что данное исследование суммарно анализировало все исследования, включая диетические вмешательства и использование низких доз ПНЖК, а также в таблицах в статье указано, что в случае вторичной профилактики ПНЖК приводят к значимому снижению вероятности смерти от ССЗ (ОШ 0,81, 95% ДИ: 0,70–0,93). В Кохрановском обзоре 79 РКИ указывается, что использование ПНЖК может приводить к снижению частоты сердечно-сосудистых событий, но этот вывод не устойчив в рамках анализа чувствительности [5]. При этом ряд авторов указывают на необходимость осторожно объединять все исследования с широко варьирующими дозами и способами доставки ПНЖК [6, 7]. Иногда данные в исследованиях не полностью согласуются с формулируемыми выводами. Авторы исследования ASCEND обнаружили значимое влияние на все сосудистые причины смерти (ОШ 0,81, 95% ДИ: 0,67–0,99), однако сделали вывод об отсутствии эффек-

та от применения ПНЖК у пациентов с СД (популяция данного исследования).

Поскольку ранее нами [8] была предложена фармако-экономическая модель оценки эффективности применения высококонцентрированных ПНЖК в профилактике осложнений после перенесенного ИМ, которая предполагала эффект от снижения смертности от ИБС, равный таковому в исследовании GISSI Prevenzione [9], данное исследование предполагает мета-аналитическое суммирование крупных РКИ для оценки влияния применения ПНЖК на смертность от ИБС с выполнением мета-регрессии и анализа подгрупп. Целью исследования является ответ на вопрос, меняет ли принципиально публикация данных исследования ASCEND, а также двух других крупных исследований VITAL [10] и REDUCE-IT [11] взаимоотношения между применением ПНЖК и смертностью.

Материалы и методы

Для отбора исследований для мета-анализа были использованы данные работы Т. Aung с соавт. [2], которые, проанализировав литературу, выявили 10 исследований по профилактике осложнений ССЗ с числом включенных пациентов более 500 и продолжительностью более года. Поскольку в работе не приводятся данные по численности групп, был получен доступ к оригинальным публикациям и из них были взяты данные по количеству смертей от ИБС и численности групп, получавших ПНЖК и контрольную терапию. Кроме того, в анализ были добавлены результаты исследования ASCEND [1].

Таблица 1. Таблица 1. Характеристика исследований, использовавшихся для мета-анализа

Исследование	Год	Публикация	Общая численность	Доза ЭПК (мг/день)	Доза ДГК (мг/день)	Продолжительность (лет)
DOIT	2010	[13]	563	1180	840	3
AREDS-2	2014	[14]	4203	650	350	4,5
SU.FOL.OM3	2010	[15]	2501	400	200	4,7
JELIS	2007	[16]	18645	1800	-	4,6
Alpha Omega	2010	[17]	4837	226	150	3,3
OMEGA	2010	[18]	3818	460	380	1
R&P	2013	[19]	12513	500	500	5
GISSI-HF	2008	[20]	6975	460	380	3,9
ORIGIN	2012	[21]	12536	465	375	6,2
GISSI-P	1999	[9]	11334	460	380	3,5
ASCEND	2018	[1]	15480	460	380	7,4
REDUCE-IT	2019	[11]	8179	4000	-	4,9
VITAL	2019	[10]	25871	460	380	5,3

AREDS-2 – Age-Related Eye Disease Study 2; DOIT – Diet and Omega-3 Intervention Trial; GISSI-HF – Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell’Infarto Miocardico-Heart Failure; GISSI-P – Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell’Infarto Miocardico-Prevenzione; JELIS -Japan Eicosapentaenoic Acid (EPA) Lipid Intervention Study; OMEGA – Effect of Omega 3-Fatty Acids on the Reduction of Sudden Cardiac Death After Myocardial Infarction; ORIGIN – Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention; SU.FOL.OM3 – Supplémentation en Folate et Omega-3; R&P – Risk and Prevention Study; ASCEND – A Study of Cardiovascular Events in Diabetes, REDUCE-IT – Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial, VITAL–Vitamin D and Omega-3 Trial.

При проведении анализа использовались следующие сокращенные наименования исследований (для указания литературных источников см. табл. 1).

В рамках мета-анализа были проанализированы модели с фиксированными факторами (методом Пето) и случайными факторами (DerSimonian-Laird). Во втором случае предполагается, что различные исследования являются представителями эффектов в несколько различающихся исходных популяциях, тогда как модель фиксированных факторов предполагает наличие единого популяционного эффекта. Кроме того, были проанализированы возможные источники публикационных ошибок и гетерогенность исследований, а также мета-регрессионная модель, которая учитывала дозировки эйкозопентаеновой кислоты (ЭПК) и докозагексаеновой кислоты (ДГК), а также исходную частоту ССЗ в группах. Отдельно был выполнен анализ в подгруппах комбинированной терапии ЭПК 460 мг/ДПК 380 мг (использовавшийся в исследовании GISSI-P) и других дозировок. Для расчетов был использован пакет meta [12], реализованный в системе R for Windows версии 3.4

Результаты

Суммарная характеристика исследований, использованных в мета-анализе приведена в таблице 1.

Как видно из приведенной таблицы, крупные исследования проводились с 1999 г. и имели продолжительность от одного года (OMEGA) до более чем семи лет (ASCEND). Большая часть исследований имела продолжительность около 4–5 лет. Самыми крупными были американское исследование VITAL, японское исследование JELIS, исследования GISSI-P (Prevenzione), ORIGIN и Risk and Prevention Study (R&P). Общее количество пациентов, вошедших в эти 13 исследований, составило 127455 человек. Во многих крупных исследованиях использовался факторный дизайн и изучалось применение дополнительных видов лечения. Так, в исследовании ASCEND одновременно изучалось влияние малых доз ацетилсалициловой кислоты на профилактику ССЗ, в исследовании AREDs-2 проверялось влияние терапии лютеином и зеаксантином, в исследовании Alpha Omega – добавление альфа линоленовой кислоты, в исследовании DOIT – консультация по правильному питанию, а в исследовании SU.FOL.OM3 – добавление витаминов группы В, GISSI-P – использование витамина Е, в VITAL – витамина D.

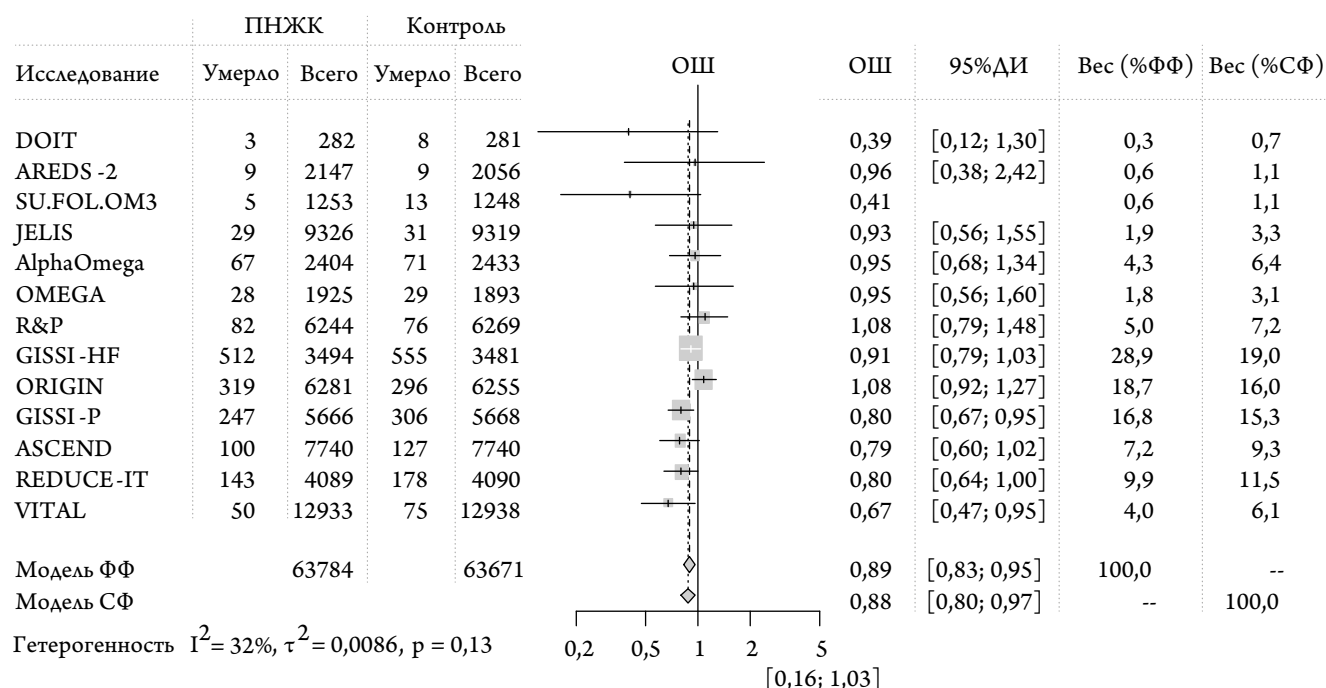
Из перечисленных в таблице 1 исследований в GISSI-P [9], GISSI-HF [20] и REDUCE-IT авторы указали на снижение сердечно-сосудистой смертности, причем GISSI-HF включало пациентов с СН. Интересно, что в исследовании REDUCE-IT наиболее выраженный эффект наблюдался в подгруппе вторичной профилактики. Другое крупное исследование, проведенное в Японии (JELIS [16]),

включило почти 15 тысяч человек и установило наличие положительного эффекта в случае использования ПНЖК для профилактики у лиц с уже имеющимися ССЗ. Еще в двух крупных исследованиях – французском исследовании SU.FOL.OM3 (P. Galan с соавт. [15]) и Alpha Omega (D. Kromhout с соавт. [17]) – использовались более низкие дозировки ПНЖК. Причем в последнем из них использовались даже не капсулы, а обогащенный ПНЖК маргарин вместо лекарственного средства для профилактики. Исследование, выполненное в Германии (OMEGA [18]), включило 3,8 тысячи человек, но срок наблюдения составил всего лишь один год и, как отмечают сами авторы исследования, предполагаемая статистическая мощность в 80% не была достигнута. Статистическая мощность составила 44% для планируемого снижения риска внезапной смерти от ССЗ на 45% и 19% для снижения риска на 25%. Еще два крупных исследования, авторы которых указали, что не было найдено положительного эффекта от применения ПНЖК, проводились в группе лиц с дисгликемией (ORIGIN [21]) и пациентов с множественными ФР ИБС (R&P, M. Roncaglione с соавт. [19]). Как упоминалось выше, исследование ASCEND включало пациентов с диабетом, но без ССЗ на момент начала исследования [1], также первичной профилактике было посвящено исследование VITAL [10]. В исследовании REDUCE-IT [11] были включены лица с гиперТГ, большинство из которых имели ИБС.

Вместе с тем в случае, если базовая частота наступления события достаточно низка, как например, в случае смерти от ССЗ, отсутствие статистически значимых различий не всегда означает эквивалентность частоты возникновения событий в двух группах. По этой причине суммирование данных может указать на наличие небольшого, но значимого эффекта, выявляемого мета-анализом. Результаты мета-анализа суммарной группы приведены на рисунке 1.

Как видно на этом рисунке, большинство исследований указывали на некоторое снижение смертности от ИБС в группе, получавшей терапию ПНЖК. Исключением были только исследования R&P и ORIGIN. Эти исследования, как отмечалось выше, были направлены на пациентов с дисгликемией и множественными ФР ССЗ. Тем не менее, суммарная модель с фиксированными факторами указывала на значимое снижение вероятности смерти от ИБС (ОШ 0,89, 95% ДИ: 0,83–0,95, $p=0,001$). При этом основными исследованиями, которые приводили к такому выводу, были исследования GISSI-HF, GISSI-P и ORIGIN (для них весовые коэффициенты были максимальными). Модель со случайными факторами после включения исследований REDUCE-IT и VITAL также давала достоверный интервал, не пересекающий единицу (ОШ 0,88, 95% ДИ: 0,80–0,97), что сви-

Рисунок 1. Результаты мета-анализа рандомизированных контролируемых испытаний по применению ПНЖК – в качестве исхода взята смерть от ИБС

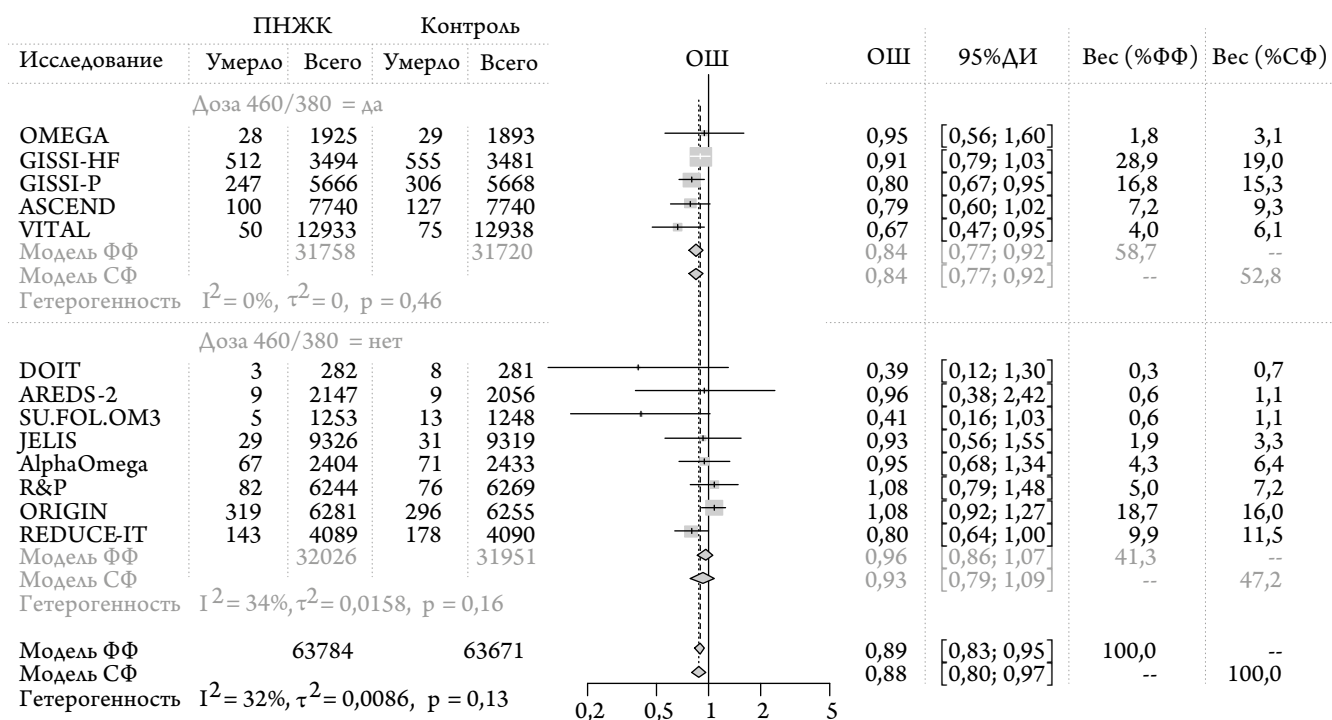


ФФ – модель фиксированных факторов, СФ – модель случайных факторов.

детельствовало о наличии статистически значимых различий и в рамках данной модели ($p=0,008$). Интересно, что исключение последних опубликованных исследований (ASCEND, REDUCE-IT и VITAL) приводило к тому,

что модель с фиксированными факторами становилась не значимой (ОШ 0,93, 95%ДИ: 0,86–1,00, $p=0,053$). Исключение только REDUCE-IT все равно указывало на значимый эффект от применения ПНЖК в обеих

Рисунок 2. Результаты мета-анализа в зависимости от использованной комбинации ЭПК 460 мг/ДПК 380 мг



ФФ – модель фиксированных факторов, СФ – модель случайных факторов.

моделях ($p=0,005$ для модели с фиксированными факторами и $p=0,03$ для модели со случайными факторами). Поэтому ответ на основной вопрос исследования оказывался, скорее, обратным – данные последних публикаций не только не противоречат предположению о пользе ПНЖК для снижения смертности от ИБС, но даже поддерживают его.

Анализ возможных публикационных ошибок (тест линейной регрессии для вороночного графика) показал, что вероятность асимметрии вороночного графика низка, p оценка для нулевой гипотезы об отсутствии асимметрии составляет 0,22. Таким образом, можно было утверждать, что данные разных исследований довольно схожие и нет вероятности того, что остались неопубликованные исследования, которые могли бы значимо повлиять на полученные результаты.

Далее была проведена мета-регрессия для оценки возможной взаимосвязи между эффективностью ПНЖК по снижению смертности от ИБС и дозировкой использовавшихся для профилактики ЭПК и ДГК, а также частотой ССЗ у участников исследования на этапе отбора. Как показал этот анализ, проведение мета-регрессии никак не влияло на оценку гетерогенности; коэффициент R^2 , показывающий процент гетерогенности, объ-

ясненный моделью, был равен 0%. При этом остаточная гетерогенность была на грани значимости ($p=0,05$), а все коэффициенты регрессии не отличались значимо от нуля (для дозы ЭПК – $p=0,133$, ДГК – $p=0,182$, частоты ИБС – $p=0,624$). Таким образом, линейной зависимости между этими предикторами и эффективностью не было.

Исключение из анализа двух исследований без плацебо-контроля – GISSI-P и JELIS – приводило к тому, что мета-аналитические оценки несколько повышались, но продолжали указывать на статистически значимое снижение смертности. Модель с фиксированными факторами давала оценки ОШ 0,91 (95% ДИ: 0,84–0,98), а модель со случайными факторами – ОШ 0,89 (95% ДИ: 0,79–0,99).

В исследованиях использовались разные дозировки препаратов, однако можно было выделить подгруппу, в которой пациенты получали грамм ПНЖК в день в комбинации ЭПК 460 мг и ДПК 380 мг. Результаты этого анализа приведены на рисунке 2.

Как видно на приведенном рисунке, между группами были некоторые различия. Как модель со случайными факторами, так и модель с фиксированными факторами показывали в группе, получавшей в сутки ЭПК

ОМАКОР® ДЕЛО ЖИЗНИ

ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА*^{1,6}



- Способствует восстановлению клеток сердца*^{1, 2}
- Снижает риск внезапной сердечной смерти на 45%*³
- Хорошо переносится пациентами 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. Регистрационный номер: ЛС-000559. 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 жирным кислотам (НЖК). Результаты клинического исследования GISSI-Prevention, полученные за 3,5 года наблюдений, показали существенное снижение относительного риска смертности от всех причин, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта на 15% (2-26) ($p=0,0026$) у пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда, принимающих препарат Омакор по 1 г в сутки. Дополнительно, относительный риск смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта снижались на 20% (5-32) ($p=0,0082$). Результаты клинического исследования GISSI-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-сосудистых патологий на 8% ($p=0,008$), снижение относительного риска первичной госпитализации по причине желудочно-кишечной патологии на 28% ($p=0,013$). Показания к применению. Гипертриглицеридемия, эндогенная гиперлипидемия IV типа по классификации Фредериксона (в монотерапии) в качестве дополнения к гиполипидемической диете при ее недостаточной эффективности, эндогенная гипертриглицеридемия IIb или III типа по классификации Фредериксона в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статины), 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 эрозивной гиперлипидемией (гиперлипидемией I типа), с осторожностью. Установленной гиперчувствительности или аллергии на рыбу, возраст старше 70 лет, нарушениями функции печени, односторонний прием с пероральными антикоагулянтами, геморрагический диатез, пациенты с высоким риском кровотечения (всплеске 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. Побочные действия*. Желудочно-кишечные расстройства (в том числе вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, отрыжка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, тошнота или рвота). Побочные эффекты представлены 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 какому-либо геморрагическому осложнению. 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 тромбоксана 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 нарушениями функции печени. Необходим контроль активности 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 эрозивной гиперлипидемии (гиперлипидемии типа I) отсутствует. Опыт применения препарата при вторичной эндогенной гипертриглицеридемии ограничен (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами*. Ожидается, что препарат не оказывает или оказывает незначительное 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, ОИТ от 06.02.2019 на основании ИМТ от 30.01.2019.

1. Wilson Tang W. H., Samara 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. Omakor (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. GISSI-HF investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008; 372 (9645): 1223-1230. 5. GISSI-Prevention investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-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 «36000 Лаборатория», 125171 г. Москва, Ленинградское ш., 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис», тел. (495) 259-42-80, www.abbott-russia.ru

460 мг и ДПК 380 мг, значимое снижение смертности от ИБС (ОШ 0,84, 95% ДИ: 0,77–0,92 в обеих моделях). Гетерогенность в этих пяти исследованиях отсутствовала, ни в одном случае точечная оценка ОШ не оказывалась выше границы отсутствия эффекта. Что интересно, именно в этой группе было исследование ASCEND. В противоположность этому, гетерогенность в оставшихся исследованиях составила 34%, суммарные мета-аналитические оценки составили 0,96 (для модели с фиксированными факторами), 95% ДИ: 0,86–1,07), в модели со случайными факторами – 0,93 (95% ДИ: 0,79–1,09).

В обоих случаях доверительный интервал пересекал границу в единицу.

Заключение

В целом, можно было констатировать, что проведенный мета-анализ подтверждает выводы о том, что высокие дозы высококонцентрированных ПНЖК позволяют добиться снижения смертности от ИБС, снижение составляет примерно 10–15%.

Конфликт интересов не заявлен.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *The New England Journal of Medicine*. 2018;379(16):1540–50. DOI: 10.1056/NEJMoa1804989
2. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L et al. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use with Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77 917 Individuals. *JAMA Cardiology*. 2018;3(3):225–34. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.5205
3. Maki KC, Palacios OM, Bell M, Toth PP. Use of supplemental long-chain omega-3 fatty acids and risk for cardiac death: An updated meta-analysis and review of research gaps. *Journal of Clinical Lipidology*. 2017;11(5):1152–1160.e2. DOI: 10.1016/j.jacl.2017.07.010
4. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association Between Omega-3 Fatty Acid Supplementation and Risk of Major Cardiovascular Disease Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2012;308(10):1024–33. DOI: 10.1001/2012.jama.11374
5. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;7:CD003177. DOI: 10.1002/14651858.CD003177.pub3
6. Bowen KJ, Harris WS, Kris-Etherton PM. Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease: Are There Benefits? Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine. 2016;18(11):69. DOI: 10.1007/s11936-016-0487-1
7. Maki K, Dicklin M. Omega-3 Fatty Acid Supplementation and Cardiovascular Disease Risk: Glass Half Full or Time to Nail the Coffin Shut? *Nutrients*. 2018;10(7):E864. DOI: 10.3390/nu10070864
8. Plavinskii S.L., Barinova A.N. Use of Highly Concentrated Polyunsaturated Fatty Acids for Prevention of Complications After Myocardial Infarction. Cost-Utility Analysis. *Kardiologiya*. 2018;58(2):77–82. [Russian: Плавинский С.Л., Барина А.Н. Использование препарата высококонцентрированных этиловых эфиров полиненасыщенных жирных кислот в профилактике осложнений после перенесенного инфаркта миокарда. анализ стоимость-полезность. *Кардиология*. 2018;58(2):77–82]. DOI: 10.18087/cardio.2018.2.10089
9. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet (London, England)*. 1999;354(9177):447–55. PMID: 10465168
10. Manson JE, Cook NR, Lee I-M, Christen W, Bassuk SS, Mora S et al. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(1):23–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1811403
11. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *The New England Journal of Medicine*. 2019;380(1):11–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792
12. Schwarzer G. Meta: An R package for meta-analysis. *R News*. 2007;7(3):40–5. [Av. at: https://cran.rstudio.org/doc/Rnews/Rnews_2007-3.pdf#page=40]
13. Einvik G, Ole Klemstad T, Sandvik L, Hjerkin EM. A randomized clinical trial on n-3 polyunsaturated fatty acids supplementation and all-cause mortality in elderly men at high cardiovascular risk. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2010;17(5):S88–92. DOI: 10.1097/HJR.0b013e328339cc70
14. Bonds DE, Harrington M, Worrall BB, Bertoni AG, Eaton CB, Hsia J et al. Effect of Long-Chain ω -3 Fatty Acids and Lutein + Zeaxanthin Supplements on Cardiovascular Outcomes: Results of the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*. 2014;174(5):763–71. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.328
15. Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Herberg S et al. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c6273. DOI: 10.1136/bmj.c6273
16. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *The Lancet*. 2007;369(9567):1090–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60527-3
17. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n-3 Fatty Acids and Cardiovascular Events after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(21):2015–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1003603
18. Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, Gohlke H et al. OMEGA, a Randomized, Placebo-Controlled Trial to Test the Effect of Highly Purified Omega-3 Fatty Acids on Top of Modern Guideline-Adjusted Therapy After Myocardial Infarction. *Circulation*. 2010;122(21):2152–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.948562
19. The Risk and Prevention Study Collaborative Group. n-3 Fatty Acids in Patients with Multiple Cardiovascular Risk Factors. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(19):1800–8. DOI: 10.1056/NEJMoa1205409
20. GISSI-HF investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2008;372(9645):1223–30. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61239-8
21. The ORIGIN Trial Investigators. n-3 Fatty Acids and Cardiovascular Outcomes in Patients with Dysglycemia. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(4):309–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1203859

Статья поступила 31.05.19 (Received 31.05.19)

Никифорова Т. А.¹, Щекочихин Д. Ю.¹, Манаа Х.¹,
Ломоносова А. А.¹, Козловская Н. Л.², Копылов Ф. Ю.¹, Сыркин А. Л.¹

¹ – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2,

² – ГБУЗ «ГКБ им. А. К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения города Москвы, 129327, Москва, ул. Ленская, 15

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СПОСОБА ОПРЕДЕЛЕНИЯ РАСЧЕТНОЙ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ ПРИ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА: АКЦЕНТ НА ЦИСТАТИН С

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; цистатин С; кардиоренальный синдром

Ссылка для цитирования: Никифорова Т. А., Щекочихин Д. Ю., Манаа Х., Ломоносова А. А.,

Козловская Н. Л., Копылов Ф. Ю. и др. Прогностическое значение способа определения расчетной скорости клубочковой фильтрации при декомпенсации хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: акцент на цистатин С. Кардиология. 2019;59(11S):69–76

РЕЗЮМЕ

Цель. Определение прогностического значения снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) согласно формуле СКД-ЕРІ с учетом креатинина (Кр) крови и формулы, учитывающей одновременно Кр и цистатин С крови у пациентов, впервые госпитализированных в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ), при наблюдении в течение 24 месяцев. **Материалы и методы.** В исследование включены 117 пациентов (женщин 65,8%, средний возраст 71,6±9,1 год), впервые госпитализированных с декомпенсацией ХСН и имеющих сохраненную ФВ ЛЖ. Исследование представляло собой проспективное наблюдение в течение 2-х лет после включения каждого пациента. В первые сутки госпитализации всем пациентам забирали пробы сывороток крови для определения уровня цистатина С. рСКФ определяли по формуле СКД-ЕРІ с учетом уровня Кр крови и комбинированной формуле, включающей значения Кр и цистатина С. В качестве конечной точки (КТ) использовалась комбинация смерти от любой причины и повторной госпитализации в связи с декомпенсацией СН в течение двух лет наблюдения. Для определения влияния снижения рСКФ на прогноз использовалась методика Каплана–Майера и log-rank тест. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. **Результаты.** За время наблюдения смертность составила 11,9%. Повторно в связи с декомпенсацией СН госпитализировался каждый третий пациент (33,1%). С целью определения влияния снижения рСКФ на достижение КТ все пациенты были разделены на группы со значениями рСКФ более или менее 45 мл/мин/1,73 м² согласно обеим формулам. При разделении пациентов с использованием формулы СКД-ЕРІ, включающей только Кр крови, группы не различались как по частоте достижения комбинированной КТ, так и ее компонентов. Однако пациенты со значениями рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² по данным комбинированной формулы статистически значимо чаще достигали комбинированной КТ ($p = 0,03$), преимущественно за счет увеличения смертности ($p = 0,03$). **Заключение.** Полученные данные позволяют предположить, что добавление цистатина С к формуле СКД-ЕРІ и выявление пациентов со сниженной рСКФ имеет высокую прогностическую ценность для стратификации риска неблагоприятного исхода после первой декомпенсации СНсФВ.

Nikiforova T. A.¹, Shchekochikhin D. Yu.¹, Manaa H.¹,
Lomonosova A. A.¹, Kozlovskaya N. L.², Kopylov F. Yu.¹, Syrkin A. L.¹

¹ – Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya st. 8-2, Moscow 119992,

² – City Clinical Hospital named after A.K. Yeramishantsev Department of Health of Moscow, Lenskaya st., 15, Moscow 129327

THE PROGNOSTIC VALUE OF THE METHOD FOR DETERMINING THE ESTIMATED GLOMERULAR FILTRATION RATE IN CHRONIC HEART FAILURE WITH A PRESERVED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION: FOCUS ON CYSTATIN C

Keywords: chronic heart failure with preserved ejection fraction; cystatin C; cardiorenal syndrome

For citation: Nikiforova T. A., Shchekochikhin D. Yu., Manaa H., Lomonosova A. A., Kozlovskaya N. L., Kopylov F. Yu. et al. The prognostic value of the method for determining the estimated glomerular filtration rate in chronic heart failure with a preserved left ventricular ejection fraction: focus on cystatin C. Kardiologiia. 2019;59(11S):69–76

SUMMARY

The aim of the present study is to determine the prognostic value of GFR reduction according to the CKD-EPI formula, taking into account blood creatinine and a formula that simultaneously takes into account creatinine and cystatin C in patients who were hospitalized for the first time due to decompensation of chronic heart failure with a preserved left ventricular ejection fraction (HFSA) observation within 24 months. *Materials and methods.* The study included 117 patients (women – 65.8%, mean age 71.6 ± 9.1 years) hospitalized due to debugging of CHF and having a preserved left ventricular ejection fraction according to echocardiography. The study was a prospective observation for 2 years after the inclusion of each patient. On the first day of hospitalization, all serum samples were taken to determine the level of cystatin C. The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was determined using the CKD-EPI formula, taking into account blood creatinine and the combined formula, including creatinine and cystatin C. The combination was used as an end point death and re-hospitalization within two years of follow-up. To determine the effect of a decrease in eGFR on the forecast, the Kaplan–Maier method and the log-rank test were used. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. The study was approved by the local ethics committee. *Results.* During the observation period, the mortality rate was almost 12%. At the same time, every third patient was repeatedly hospitalized within two years. In order to determine the effect of reducing GFR on reaching the end points, all patients were divided into groups with eGFR values of more or less than $45 \text{ ml/min/1.73 sq.m}$ according to both formulas. When separating patients using the CKD-EPI formula, which includes only creatinine, the groups did not differ in terms of the frequency of reaching the combined end point, as well as its components: death and re-hospitalization. However, patients with eGFR values less than $45 \text{ ml/min/1.73 sq. M}$ according to the combined formula data significantly more often reached the combined end point, mainly due to an increase in mortality. *Conclusion.* The data obtained suggest that adding cystatin C to the CKD-EPI formula and appropriately identifying patients with reduced eGFR has a high prognostic value for stratifying the risk of an unfavorable outcome after the first decompensation of HFSSFV.

Information about the corresponding author: Shchekochikhin D. Yu., e-mail: agishm@list.ru

Хроническая СН (ХСН) является одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. Несмотря на общее совершенствование методов лечения ССЗ, ХСН по-прежнему сопряжена с высокой смертностью и необходимостью в повторных госпитализациях. Распространенность ХСН в США и Европе составляет 1–2% от общей популяции [1]. В России по данным исследований ЭПОХА–ХСН и ЭПОХА–О–ХСН, распространенность ХСН I–IV ФК составляет 7% среди всех пациентов, которые обращаются в медицинские учреждения. Более того, количество пациентов с ХСН имеет тенденцию к неуклонному увеличению, что связано в первую очередь со старением населения [2].

Рост заболеваемости ХСН в течение последних десятилетий сопровождается изменением профиля нарушения внутрисердечной гемодинамики у пациентов с этой патологией. Значительно увеличивается количество больных с синдромом СН при сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ), доля которых в структуре ХСН составляет 24–50% [3]. По данным отечественного регистра ЭПОХА–О–ХСН, СНсФВ выявлена у 56,8% пациентов [4].

Патогенез СНсФВ окончательно не раскрыт. Наиболее вероятным представляется сочетание ряда механизмов: собственно нарушение диастолы ЛЖ, изменение левожелудочково-артериального сопряжения и хронотропная недостаточность. К настоящему моменту не разработано ни одного эффективного метода лечения этого варианта ХСН. Если в случае ХСН с низкой ФВ современное лечение может значительно улучшить прогноз больных, то при СНсФВ ни один класс лекарственных препаратов не проде-

монстрировал эффективности в отношении снижения смертности [5].

Наконец, до настоящего времени в арсенале кардиологов отсутствует надежный способ ранжирования рисков неблагоприятного прогноза при СНсФВ. Поскольку практически все пациенты имеют сходные жалобы (одышка, отеки) и достаточно идентичные стандартные показатели ЭхоКГ (гипертрофия ЛЖ, дилатация левого предсердия), все большее значение приобретает определение выраженности у них внесердечных проявлений с прогностической целью. Среди последних важное место занимает снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в рамках кардиоренального континуума. В реальной клинической практике для определения СКФ используются расчетные формулы: формула расчета клиренса креатинина (Кр) Кокрофта–Голта, формулы расчета СКФ MRDD и CKD-EPI. Последняя является наиболее точной для оценки СКФ при более высоких ее значениях. Исследование нового биомаркера – цистатина С расширило возможности оценки функции почек. Цистатин С – негликозилированный белок, относящийся к семейству ингибиторов цистеиновых протеаз, который синтезируется с постоянной скоростью всеми ядродержащими клетками. Скорость образования цистатина С практически не зависит от возраста, пола и массы тела. Элиминация этого белка из организма осуществляется исключительно за счет клубочковой фильтрации (без участия канальцевой секреции). Таким образом, уровень цистатина С в крови полностью определяется клубочковой фильтрацией [6]. Это позволило разработать формулу CKD-EPI для расчета СКФ с учетом значений как Кр крови, так и цистатина С [7]. В контексте кардиоре-

нального синдрома при СНсФВ роль добавления цистатина С в формулу СКД-ЕРІ для стратификации рисков неблагоприятного течения заболевания изучена недостаточно.

Целью настоящего исследования явилось определение прогностического значения снижения СКФ согласно формуле СКД-ЕРІ с учетом Кр крови и формулы, учитывающей одновременно Кр и цистатин С крови у пациентов, впервые госпитализированных в связи с декомпенсацией СНсФВ.

Материалы и методы

В исследование были включены 117 пациентов, госпитализированных в ГКБ им.С.С. Юдина (ГКБ №7) Департамента здравоохранения г. Москвы в период с января 2012 г. по декабрь 2014 г. в связи с дебютом декомпенсации ХСН и имеющих сохраненную ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ. Включенные пациенты изучали и подписывали добровольное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено локальным комитетом по этике. Критериями включения в исследование стало наличие ХСН при сохраненной ФВ ЛЖ (>45%) согласно критериям Европейского общества кардиологов у пациентов старше 18 лет [8] с явлениями декомпенсации: III–IV ФК по NYHA при наличии признаков перегрузки жидкостью (нарастание отежного синдрома, приступы сердечной астмы, хрипы в легких). В исследование не включались пациенты с ОКС, циррозом печени, паренхиматозными заболеваниями почек, терминальной почечной недостаточностью, онкогематологическими заболеваниями, солидными опухолями с метастазированием, психиатрическими заболеваниями, беременностью и послеродовым периодом, а также отказавшиеся от подписания согласия на проведение исследования. Демографическая и клиническая характеристики обследованных больных представлены в таблице 1.

Исследование представляло собой проспективное наблюдение в течение 2-х лет после включения каждого пациента. Для последующего анализа учитывали демографические данные, выраженность декомпенсации, генез ХСН, АД и ЧСС при поступлении, наличие фибрилляции предсердий при поступлении, значения Кр сыворотки крови в динамике. В первые сутки госпитализации всем пациентам проводили ЭхоКГ исследование по стандартному протоколу и забирали пробы сыворотки крови для определения уровня цистатина С. Расчет СКФ производился не только по формуле СКД-ЕРІ Кр, но и по комбинированной формуле, включающей значения Кр и цистатина С [7, 9].

Формула СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula) с использованием значений Кр крови:

$$pСКФ = a \times (Кр \text{ крови (мг/дл)}/b) \times c \times (0,993)^{\text{возраст}},$$

где переменная *a* имеет следующие значения в зависимости от расы и пола: чернокожие – женщины = 166; мужчины = 164; белые/представители других рас – женщины = 144; мужчины = 141; переменная *b* имеет следующие значения в зависимости от пола: женщины = 0,7; мужчины = 0,9; переменная *c* имеет следующие значения в зависимости от пола и уровня Кр: женщины – Кр в крови ≤ 0,7 мг/дл = -0,329; Кр в крови >0,7 мг/дл = -1,209; мужчины: Кр в крови ≤ 0,7 мг/дл = -0,411; Кр в крови >0,7 мг/дл = -1,209.

Формула СКД-ЕРІ с использованием значений Кр и цистатина С крови:

$$pСКФ = 177,6 \times (Кр \text{ крови (мг/дл)}) - 0,65 \times (цистатин \text{ С крови (мг/л)}) - 0,57 \times \text{возраст}.$$

Концентрацию цистатина С определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом при помощи тест-системы производства BioVendor (Чехия). В качестве конечной точки (КТ) использовалась комбинация летального исхода от любой причины и повторной госпитализации в связи с декомпенсацией СН в течение двух лет наблюдения. Наблюдение за пациентами проводилось при помощи телефонных опросов ежемесячно в течение первых 6 месяцев, затем – каждые 3 месяца.

Статистический анализ. Сплошные переменные представлены как средние (со стандартным отклонением)

Таблица 1. Характеристика пациентов

Показатель	Значение
Возраст, лет	71,6±9,1
Женщины, n (%)	77 (65,8)
Сердечная астма, n (%)	24 (20,5)
Влажные хрипы, n (%)	105 (89,75)
Отечный синдром, n (%)	71 (60,7)
В том числе анасарка, n (%)	7 (5,9)
Выпот в плевральные полости, n (%)	19 (16,2)
САД при поступлении, мм рт. ст.	140 [126,2; 160,0]
ДАД при поступлении, мм рт. ст.	80 [80; 90]
ЧСС при поступлении, уд/мин	80 [76; 98]
Фибрилляция предсердий, n (%)	100 (85,5)
В том числе постоянная форма	45 (38,5)
Постоянный электрокардиостимулятор, n (%)	4 (3,4)
ФВ ЛЖ, %	61,3±7,3
Ударный объем, мл	69,9±19,9
Конечно-диастолический размер ЛЖ, см	4,9±0,5
Передне-задний размер левого предсердия, см	4,4±0,7
Размер ПЖ, см	2,8±0,4
Коморбидность:	
СД 2 типа, n (%)	30 (25,6)
Хронические обструктивные заболевания легких, n (%)	16 (13,7)
Гипертоническая болезнь, n (%)	113 (96,6)
ИМ в анамнезе	38 (32,5)

или как медианы (с 25 и 75 перцентилями). Дискретные переменные представлены как частоты (с процентами). Нормальность распределения проверяли с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Для сплошных переменных различие между группами определяли при помощи т-теста Стьюдента при нормальном распределении, при помощи метода суммы рангов Уилкоксона и теста Мана–Уитни для ненормального распределения, а также методом χ^2 и точным методом Фишера для дискретных переменных. Для определения влияния снижения рСКФ на прогноз использовались методика Каплана–Майера и log-rank тест. Статистическая обработка ретроспективной части выполнена на программном обеспечении SPSS версии 11.5 (Биостат). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

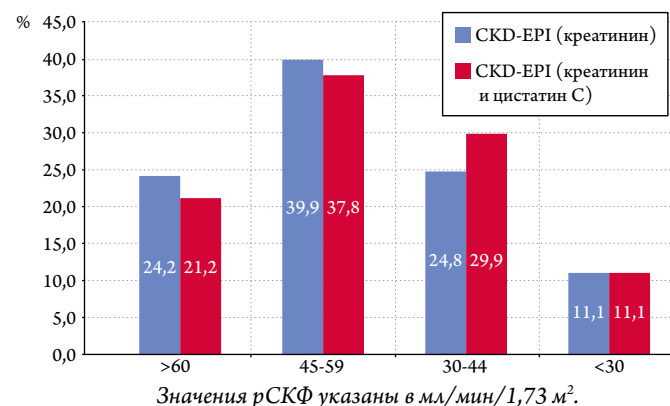
Среди пациентов преобладали женщины. У большинства пациентов отмечалась фибрилляция предсердий. Практически все пациенты имели длительный анамнез гипертонической болезни. Четверть пациентов страдали СД. Перенесенные ИМ были в анамнезе у трети пациентов. Тяжесть декомпенсации ХСН соответствовала III–IV ФК по NYHA, что определялось характером выборки – пациенты с первой декомпенсацией СН, сердечная астма (IV ФК) при поступлении отмечена у 20,5% пациентов, анасарка – у 5,9% больных. III ФК при госпитализации соответствовало 79,5% больных. Показатели исходной функции почек пациентов, а также основные лабораторные данные представлены в таблице 2.

Таким образом, различалось распределение пациентов по стадиям хронической болезни почек (ХБП) при использовании обеих формул (табл. 3, рис. 1). При использовании комбинированной формулы статистически значимо большее число пациентов оказывалось в группе рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² (41,0% против 35,9%, $p < 0,05$).

Таблица 2. Исходные лабораторные показатели пациентов

Показатель	Значение	Единица измерения
Креатинин	105 [91; 130]	мкмоль/л
Мочевина	7,5 [5,9; 9,4]	ммоль/л
Мочевая кислота	427,3±142,2	мкмоль/л
Цистатин С	1,43 [1,17; 1,95]	мг/л
рСКФ, согласно формуле СКД-ЕРІ с включением Кр крови	50,2±16,9	мл/мин/1,73 м ²
рСКФ, согласно формуле СКД-ЕРІ с включением Кр и цистатина С крови	46,4±16,1	мл/мин/1,73 м ²
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, Кр – креатинин.		

Рисунок 1. Распределение стадий ХБП при использовании формулы СКД-ЕРІ с использованием Кр крови и формулы СКД-ЕРІ с использованием Кр и цистатина С крови



Несмотря на включение пациентов, госпитализированных в связи с первой декомпенсацией СН, смертность за период двухлетнего наблюдения составила 11,9%. При этом в течение двух лет повторно госпитализировался в связи с СН каждый третий пациент (33,1%), а комбинированная КТ зафиксирована почти у половины больных (45,3%).

Анализ встречаемости основных клинических и лабораторных данных при первой госпитализации в зависимости от достижения комбинированной КТ представлен в таблице 4.

Группы не различались по возрасту и полу, а также основным коморбидным патологиям. Однако у пациентов, достигших КТ при первой госпитализации, чаще отмечались клинические признаки тяжелой декомпенсации ХСН (сердечная астма, анасарка). Уровень Кр крови в обеих группах оказался одинаковым, тогда как у пациентов, достигших КТ, уровень цистатина С оказался статистически значимо выше. СКФ, рассчитанная с использованием формулы, включающий только Кр, достоверно не различалась между группами с тенденцией к более

Таблица 3. Стадии ХБП при использовании формулы СКД-ЕРІ с использованием Кр и формулы СКД-ЕРІ, использующей значения Кр и цистатина С в крови

Скорость клубочковой фильтрации	СКД-ЕРІ (креатинин)	СКД-ЕРІ (комбинированная)
>60 мл/мин/1,73 м ²	28 (23,9%)	22 (18,8%)
45–59 мл/мин/1,73 м ²	46 (39,3%)	32 (27,3%)
30–44 мл/мин/1,73 м ²	29 (24,8%)	35 (29,9%)
<30 мл/мин/1,73 м ²	13 (11,1%)	13 (11,1%)

Статистически значимой разницы между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 4. Характеристики пациентов в зависимости от достижения комбинированной конечной точки

Характеристика пациентов	Смерть и повторная госпитализация, n=53	Не достижение первичной конечной точки; n=64	p
Возраст, лет	72,9±8,6	70,5±9,5	0,16
Женский пол, %	66,0	65,6	0,9
Сердечная астма, %	39,6	10,9	0,001
Отечный синдром, %	73,6	50,0	0,009
Анасарка, %	9,1	7,1	0,5
СД, %	30,8	21,9	0,2
сАД, мм рт. ст. (медиана)	140	140	0,4
ЧСС, уд./мин (медиана)	80	80	0,4
Постоянная форма ФП, %	43,4	34,4	0,3
Анемия, %	23,1	16,1	0,24
Креатинин, мкмоль/л (медиана)	106	106	0,25
Цистатин С, мг/л (медиана)	1,6	1,4	0,006
рСКФ (СКД-ЕПІ с учетом Кр крови), мл/мин/1,73 м ²	48,2±19,1	51,9±14,8	0,24
рСКФ (СКД-ЕПІ с учетом Кр и цистатина С крови), мл/мин/1,73 м ²	42,5±15,5	50,7±15,8	0,01
рСКФ <45 мл/мин/1,73 квм ² (СКД-ЕПІ с учетом Кр крови), %	41,5	31,8	0,2
рСКФ <45 мл/мин/1,73 м ² (СКД-ЕПІ с учетом Кр и цистатина С крови), %	56,6	36,7	0,03

ФП – фибрилляция предсердий, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, Кр – креатинин.

низким значениям у пациентов, достигших КТ (примерно на 3,5 мл/мин/1,73 м²). Однако при использовании комбинированной формулы различия между значениями рСКФ у достигших и не достигших КТ пациентов составили более 8 мл/мин/1,73 м² (статистически значимо). Более того, при использовании комбинированной формулы среди пациентов, достигших КТ, более половины имели исходные значения рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м².

С целью определения влияния снижения СКФ на достижение КТ все пациенты были разделены на группы со значениями рСКФ более или равными и менее 45 мл/мин/1,73 м² (последние значения соответствуют поздним стадиям ХБП, 3Б-4), согласно обеим формулам. При разделении пациентов с использованием формулы СКД-ЕПІ, включающей только Кр крови, группы не различались как по частоте

достижения комбинированной КТ, так и ее компонентов: смерти от всех причин и повторной госпитализации в связи с декомпенсацией СН (рис. 2–4).

Однако пациенты со значениями рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² по данным комбинированной формулы статистически значимо чаще достигали комбинированной КТ (рис. 5).

Анализ ее компонентов показал, что в группе пациентов с значениями рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² согласно комбинированной формуле, при отсутствии различий в частоте повторных госпитализаций (рис. 6), статистически значимо чаще наблюдался летальный исход (рис. 7).

Обсуждение

Представленное исследование продемонстрировало высокое прогностическое значение добавления уровня цистатина С крови в формулу СКД-ЕПІ для расчета СКФ и последующего стадирования степени снижения фильтрационной функции почек у пациентов с СНсФВ. Следует отметить, что особенностью исследования явилось целенаправленное включение пациентов, впервые госпитализированных в связи с СН, без выраженных внесердечных проявлений заболевания. То есть тех, у которых ХСН развилась

Рисунок 2. Вероятность недостижения комбинированной конечной точки в зависимости от значений рСКФ согласно формуле СКД-ЕПІ с учетом Кр крови

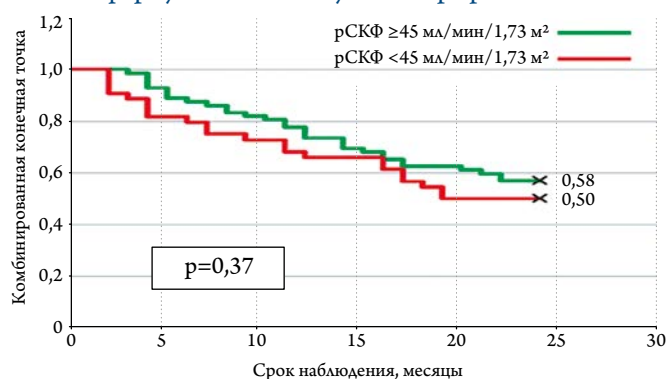


Рисунок 3. Вероятность недостижения конечной точки (смерть от всех причин) в зависимости от значений рСКФ согласно формуле СКД-ЕПІ с учетом Кр крови

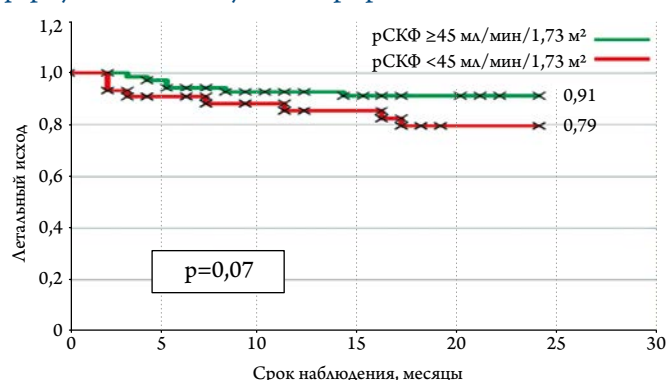


Рисунок 4. Вероятность недостижения конечной точки (повторная госпитализация в связи с декомпенсацией СН) в зависимости от значений рСКФ согласно формуле СКД-ЕРІ с учетом Кр крови

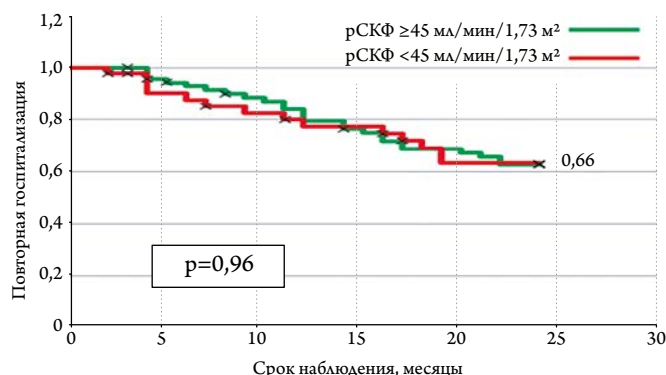
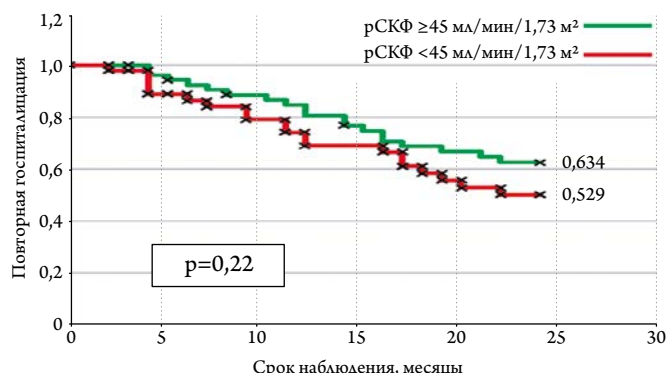


Рисунок 6. Вероятность недостижения конечной точки (повторная госпитализация в связи с декомпенсацией СН) в зависимости от значений рСКФ согласно формуле СКД-ЕРІ с учетом Кр и цистатина С крови



относительно недавно и не считалась тяжелой. Как и ожидалось, характеристики включенных пациентов совпадали с опубликованными данными по эпидемиологии СНсФВ [10]. Так, большинство включенных пациентов составили пожилые женщины с длительным анамнезом АГ и фибрилляции предсердий. Четверть больных страдала СД. Лишь у трети пациентов СНсФВ развилась на фоне перенесенного ИМ, что характерно для этой группы больных.

Тяжесть декомпенсации ХСН у обследованных пациентов преимущественно соответствовала III ФК по NYHA, что объясняется принятым критериям включения в исследование больных с первой декомпенсацией СН. Несмотря на указанные проявления недостаточности кровообращения, двухлетнее наблюдение продемонстрировало неблагоприятный прогноз у этой категории больных: летальность составила 11,9%, повторная госпитализация была необходима 33,3% пациентов. Меньшая, чем в опубликованных исследованиях (11,9% против 25%), летальность в нашей выборке пациентов, скорее всего, связана с включением только больных с первой декомпенсацией ХСН [11].

Одним из наиболее важных прогностических факторов у больных СН, как при сниженной, так и при сохраненной

Рисунок 5. Вероятность недостижения комбинированной конечной точки в зависимости от значений рСКФ согласно формуле СКД-ЕРІ с учетом Кр и цистатина С крови

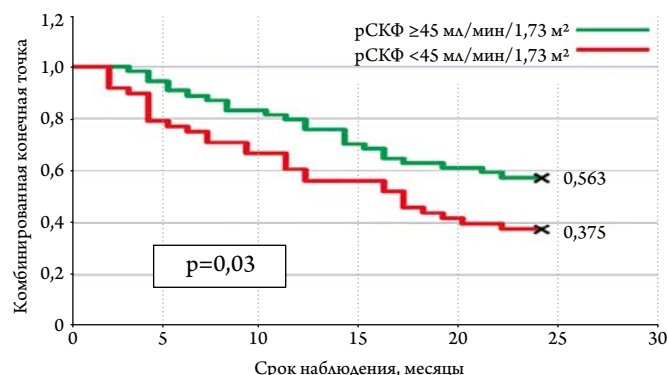
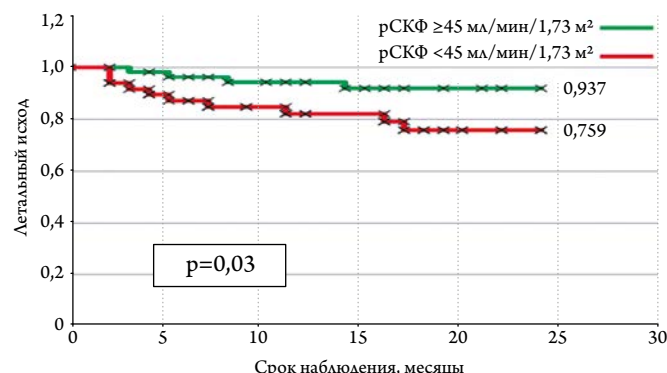


Рисунок 7. Вероятность недостижения конечной точки (смерть от всех причин) | в зависимости от значений рСКФ согласно формуле СКД-ЕРІ с учетом Кр и цистатина С крови



ФВ ЛЖ, является снижение рСКФ [12]. Однако оптимальный способ определения рСКФ у пациентов с СНсФВ остается неясным. В представленном исследовании впервые проведен сравнительный анализ прогностического значения стратификации пациентов по степени снижения рСКФ по данным формулы СКД-ЕРІ по Кр крови (как наиболее распространенной в клинической практике в настоящее время) и формулы СКД-ЕРІ с учетом Кр и цистатина С. Так как сывороточные уровни цистатина С отображают только клубочковую фильтрацию и не зависят от других факторов (мышечная масса, возраст, канальцевая секреция), использование комбинированной формулы позволяет более точно оценивать рСКФ. Необходимо отметить, что значения СКФ, определенные с использованием комбинированной формулы, оказались достоверно ниже, чем при использовании формулы с включением Кр крови. Более того, у 41% обследованных больных с первой декомпенсацией СНсФВ и ожидаемыми начальными проявлениями кардиоренального синдрома значения рСКФ, согласно комбинированной формуле, оказались менее 45 мл/мин/1,73 м², что указывает на существенное нарушение функции почек.

Прогностическое значение добавления цистатина С к формулам расчета СКФ продемонстрировано у пациентов многими видами патологии, в том числе и у пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ (особенно при нормальной или умеренно сниженной функции почек) [13]. В представленном исследовании все пациенты были разделены на группы в зависимости от значений рСКФ более или равных и менее 45 мл/мин/1,73 м² при первой госпитализации. Такое разделение было оправдано данными о неблагоприятном прогностическом значении рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² при многих заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Группы, полученные согласно рСКФ с использованием формулы СКД-EPI по Кр крови, статистически значимо не различались по основным КТ в течение 24 месяцев наблюдения. Отмечена лишь тенденция к увеличению смертности пациентов со сниженной рСКФ. Однако при разделении пациентов на группы с применением формулы СКД-EPI, использующей Кр и цистатин С, различия в выживаемости и достижении комбинированной КТ приобрели статистическую значимость. Риски повторной госпитализации с декомпенсацией СН статистически значимо не различались между группами.

Значимая роль цистатина С у пациентов с СНсФВ продемонстрирована в немногочисленных опубликованных исследованиях. Так, в исследовании FJ Carrasco-Sanchez с соавт. показано негативное прогностическое значение повышенного уровня цистатина С. Более того, последний оказался более мощным ФР летального исхода, чем повышенное значение Кр крови, азота мочевины крови или сниженной рСКФ по формуле MDRD-4 [14]. Необходимо отметить, что повышение уровня цистатина С при СНсФВ может иметь и не почечный генез. Так, в исследовании A. Huebra с соавт. показана связь уровней цистатина С с нарушением обмена коллагена в миокарде (развитием миокардиального фиброза, одной из морфологических основ СНсФВ) у пациентов с СНсФВ гипертонического генеза [15]. Однако полученные нами данные указывают на обратное: добавление цистатина С к формуле определения рСКФ у пациентов с СНсФВ позволяет точнее выявлять пациентов со сниженной СКФ, что при отсутствии первичной почечной патологии указывает на развитие хронического кардиоренального синдрома – важнейшего внесердечного проявления заболевания.

Наше исследование подтвердило прогностическое значение повышенного уровня цистатина С в крови и впервые продемонстрировало высокую значимость добавления показателя цистатина С в формулу для расчета СКФ СКД-EPI. Вероятно, использование этого биомаркера позволяет выявлять пациентов с ранними стадиями кардиоренального континуума при еще нормальных значениях Кр крови, но указывающих на выраженные внесердечные проявления ХСН, что определяет прогноз.

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 препарата³

Производитель – фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО, Польша

*Григорьев С. Р., Голиков М. В., Нуркина И. М. Доказательная история кандесартана: прошлое, будущее и настоящее // Журнал Сердечная Недостаточность. Том 16, №5, 2015. – С.303-310.

¹Kjeldsen 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.

²Mancia G. et al. Comparison of Angiotensin II Receptor Blockers: Impact of Missed Doses of Candesartan Cilexetil and Losartan in Systemic Hypertension // AJC – 1999 – №84 – P. 285.

Ограничениями представленного исследования являются включение только пациентов с первой декомпенсацией СН, а также отсутствие детальной ЭхоКГ оценки диастолических нарушений, включая тканевой доплер. Поскольку в исследовании сделан акцент на клинической картине заболевания и оценке функции почек, подробного описания всех использовавшихся инструментальных и лабораторных исследований, включая данные рентгенологических исследований, полного описания ультразвуковых методов диагностики, уровней натрийуретических пептидов не проведено. По этой же причине не проводился анализ причин декомпенсации СН.

Заключение

Полученные данные позволяют предположить, что добавление значения цистатина С к формуле СКД-ЕП

и соответствующее выявление пациентов со сниженной рСКФ имеет высокую прогностическую ценность для стратификации риска неблагоприятного исхода после первой декомпенсации СНсФВ. Возможно, повышение уровня цистатина С является ранним биомаркером прогрессирования кардиоренального синдрома как внесердечного проявления ХСН. По всей вероятности, определение уровня цистатина С в крови для стратификации группы риска наиболее целесообразно у пациентов с первой госпитализацией по поводу декомпенсации СН на фоне сохранной ФВ. Тем не менее для более полного исследования данного вопроса необходимы более масштабные рандомизированные или регистровые исследования.

Конфликт интересов не заявлен.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVENT. *European Heart Journal*. 2013;34(19):1424–31. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd066
2. Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Badin Yu.V., Galyavich A.S. et al. Prevalence of chronic heart failure in European part of Russian Federation - Data of AGE-CHF (Part II). *Russian Heart Failure Journal*. 2006;7(3):112–5. [Russian: Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Бадин Ю.В., Галевич А.С. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2006;7(3):112–5.]
3. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(3):251–9. DOI: 10.1056/NEJMoa052256
4. Mareev V.Yu., Danielyan M.O., Belenkov Yu.N. Comparative characteristics of patients with CHF in relation to the value of injection fraction by data from the Russian multicenter study EPOCH-A-CHF: once more about the problem of CHF with preserved left ventricular systolic function. *Russian Heart Failure Journal*. 2006;7(4):164–71. [Russian: Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН: снова о проблеме ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2006;7(4):164–71]
5. Dikur O.N., Poltavskaya M.G., Giverts I.Yu., Doletskiy A.A., Pesheva O.V., Syrkina A.L. Ventricular-arterial coupling in case of chronic heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2014;7(4):59–68. [Russian: Дикур О.Н., Полтавская М.Г., Гиверц И.Ю., Долецкий А.А., Пешева О.В., Сыркин А.А. Желудочно-артериальное сопряжение при хронической сердечной недостаточности с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2014;7(4):59–68]
6. Madero M, Sarnak MJ, Stevens LA. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2006;15(6):610–6. DOI: 10.1097/01.mnh.0000247505.71915.05
7. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T et al. Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(1):20–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1114248
8. 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
9. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of Internal Medicine*. 2009;150(9):604–12. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
10. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *The New England Journal of Medicine*. 2006;355(3):260–9. DOI: 10.1056/NEJMoa051530
11. Lassus J, Harjola V-P, Sund R, Siirila-Waris K, Melin J, Peuhkurinen K et al. Prognostic value of cystatin C in acute heart failure in relation to other markers of renal function and NT-proBNP. *European Heart Journal*. 2007;28(15):1841–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl507
12. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(10):1987–96. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.11.084
13. Naruse H, Ishii J, Kawai T, Hattori K, Ishikawa M, Okumura M et al. Cystatin C in Acute Heart Failure Without Advanced Renal Impairment. *The American Journal of Medicine*. 2009;122(6):S66–73. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.10.042
14. Carrasco-Sánchez FJ, Galisteo-Almeda L, Páez-Rubio I, Martínez-Marcos FJ, Camacho-Vázquez C, Ruiz-Frutos C et al. Prognostic Value of Cystatin C on Admission in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Journal of Cardiac Failure*. 2011;17(1):31–8. DOI: 10.1016/j.cardfail.2010.07.248
15. Huerta A, López B, Ravassa S, José GS, Querejeta R, Beloqui Ó et al. Association of cystatin C with heart failure with preserved ejection fraction in elderly hypertensive patients: potential role of altered collagen metabolism. *Journal of Hypertension*. 2016;34(1):130–8. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000757

Статья поступила 07.12.18 (Received 07.12.18)

Бадин Ю. В.

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»
Минздрава России, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

ТАКТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ В ЕВРОПЕЙСКОЙ ЧАСТИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДАННЫМ АНАЛИЗА ВЫБОРКИ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭПОХА 2017 ГОДА

Ключевые слова: артериальная гипертензия; комбинированная антигипертензивная терапия

Ссылка для цитирования: Бадин Ю. В. Тактические подходы к лечению артериальной гипертензии в европейской части Российской Федерации по данным анализа выборки исследования ЭПОХА 2017 года. Кардиология. 2019;59(11S):77–84

РЕЗЮМЕ

Цель. Анализ компонентности антигипертензивной терапии в различных группах пациентов, имеющих артериальную гипертензию (АГ), в репрезентативной выборке исследования «ЭПОХА», сформированной в 2017 г. **Материалы и методы.** В 2002 г. сформирована репрезентативная выборка из населения регионов европейской части Российской Федерации. Респонденты данной выборки были опрошены и осмотрены с целью выявления сердечно-сосудистой патологии и факторов риска. В 2017 г. проведено повторное обследование участников данного исследования. **Результаты.** Среди эффективно леченых (ЭЛ) и неэффективно леченых (НеЭЛ) пациентов частота применения одного антигипертензивного препарата составила 34,6 и 32,2% ($p=0,16$), двух антигипертензивных препаратов – 45,9% и 44,9% ($p=0,56$), трех антигипертензивных препаратов 17,9 и 20,7% ($p=0,05$) и частота применения четырех антигипертензивных препаратов составила 1,6 и 2,2% случаев соответственно ($p=0,25$). Частота применения блокаторов РААС в группе ЭЛ пациентов составила 85%, что оказалось статистически значительно ниже, чем в группе НеЭЛ пациентов, где данный показатель составил 91,6%, $p<0,0001$. Частота назначения β -адреноблокаторов в изучаемых группах составила 47,4% и 41,5% ($p=0,001$), тиазидных диуретиков 36,2% и 38,6% ($p=0,169$) и блокаторов кальциевых каналов 18,0% и 21,3% ($p=0,019$) соответственно. **Заключение.** Наше исследование показывает, что в европейской части РФ компонентность и структура антигипертензивной терапии не отличается между ЭЛ и НеЭЛ пациентами с АГ, что, вероятно, говорит об отсутствии тактических подходов в лечении АГ в реальной клинической практике.

Badin Yu. V.

Privolzhsky Research Medical University, Minin and Pozharsky square 10/1, Nizhny Novgorod 603950

TACTICAL APPROACHES TO THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION IN THE EUROPEAN PART OF THE RUSSIAN FEDERATION. EPOCHА STUDY 2017

Keywords: arterial hypertension; combination of antihypertensive therapy

For citation: Badin Yu. V. Tactical approaches to the treatment of arterial hypertension in the European part of the Russian Federation. EPOCHА study 2017. Kardiologiya. 2019;59(11S):77–84

SUMMARY

Aim. Analysis of antihypertensive treatment among different groups of patients with arterial hypertension from “EPOCHА” study 2017. **Materials and methods.** EPOCHА study is a representative sample of the European part of the Russian Federation was created in 2002 and re-examined in 2017. **Results.** 34.6% of the effectively treated (ET) patients had one antihypertensive drug and 32.2% of the ineffective treatment (IT) patients, $p=0.16$. Two-component antihypertensive therapy was 45.9% and 44.9%, respectively, $p=0.56$. Three antihypertensive drugs had 17.9% of the ET patients and 20.7% of the IT patients, $p=0.05$. Four antihypertensive drugs had 1.6% of the ET patients and 2.2% of the IT patients. The frequency of use of renin-angiotensin-aldosterone system blockers in the group of ET patients was 85.0%, which was significantly lower than 91.6% in the group of IT patients, $p<0.0001$. **Conclusion.** EPOCHА study shows that structure of antihypertensive therapy does not differ between ET and IT patients what is caused lack of medical supervision for patients with hypertension in real clinical practice.

Information about the corresponding author: Badin Yu. V., e-mail: badin-y@yandex.ru

Достижение целевых значений АД у пациентов с АГ на протяжении многих лет является приоритетной задачей здравоохранения многих стран. Чем активнее изучается АГ в плане снижения рисков сердечно-сосудистых осложнений, тем ниже стано-

вятся целевые показатели АД, которых необходимо достичь при лечении пациентов с АГ. За последние два года в свет вышли два значимых руководства по лечению и наблюдению за пациентами с АГ – это рекомендации Американской ассоциации сердца и рекоменда-

ции Европейского общества кардиологов (ЕОК) [1, 2]. В США снизили диагностические и целевые критерии АД менее 130 и 80 мм рт. ст., тогда как в Европе диагностические критерии не изменились, а целевые показатели АД в лечении АГ у некоторых групп пациентов с АГ снизили до 130 мм рт. ст. и менее для систолического и менее 80 мм рт. ст. для ДАД. Данная ситуация сложилась благодаря ряду исследований (SPRINT, HOPE-3), которые показали значимое снижение смертности на фоне более агрессивной антигипертензивной (АГТ) терапии и более выраженного снижения АД [3, 4]. Сегодня уже доказано, что для достижения желаемого снижения общей и сердечно-сосудистой смертности среди пациентов с АГ необходим жесткий суточный контроль АД в пределах целевых показателей, что, в свою очередь, требует применения в основе АГТ терапии пролонгированных лекарственных средств (ЛС) в целевых дозах и рациональных комбинациях.

Эффективность и контролируемость лечения в разных странах существенно различается. По данным канадского исследования, 18% больных АГ не принимают АГТ ЛС, 50% пациентов принимают одно ЛС, 20% пациентов принимают два ЛС и 9% лечатся тремя и более ЛС [5].

По данным Hypertension among adults in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey, в США охват терапией составляет 75%, а контроль гемодинамических показателей составляет 52% среди больных АГ [6]. Частота применения различных классов АГТ ЛС распределяется с США следующим образом: блокаторы РААС – 50%, тиазидные диуретики (ТД) – 30%, β -адреноблокаторы (ББ) и блокаторы кальциевых каналов (БКК) – по 10% [7].

Исследование EURICA, проведенное в 12 европейских странах, показало, что охват АГТ терапией пациентов с АГ составил 94,2%, и всего 38,8% из них достигали целевых показателей АД [8]. Авторы исследования акцентируют внимание на том, что пациенты в России имеют более низкий уровень охвата медикаментозной терапией и, следовательно, контроля АД.

В исследовании PURE показало, что уровень охвата АГТ терапией колеблется в пределах 31,7–46,7% и имеет прямую зависимость от уровня дохода граждан страны. Степень контролируемости АД среди лечащихся пациентов с АГ варьирует в пределах 26,9–40,7% [9].

В своей работе мы выполнили анализ применения различных групп АГТ препаратов и их комбинаций в различных группах пациентов с АГ.

Материалы и методы

В статье представлены результаты последнего этапа исследования «ЭПОХА-АГ» (ЭПидемиологическое

Обследование больных европейской части России с Артериальной Гипертонией), проведенного в 2017 г. На сегодняшний день данное исследование состоит из трех этапов, выполненных в 2002, 2007 и 2017 гг. Исследование заключается в осмотре одной и той же рандомизированной выборки респондентов в вышеуказанных периодах (этапах). Дизайн исследования подробно представлен в журнале «Сердечная недостаточность» [10].

В 2017 г. в исследовании приняли участие Нижегородская, Рязанская, Кировская, Саратовская области, Ставропольский и Пермский край, Республика Татарстан и Чувашская Республика.

В данной работе под понятием «эффективность лечения АГ» мы подразумеваем достижение целевых показателей систолического (САД) и ДАД у больных, имеющих АГ, которые определены в рекомендациях ЕОК, как САД менее 140 мм рт. ст. и ДАД менее 90 мм рт. ст. [1]. Для изучения эффективности лечения АГ в выборке были выделены респонденты с вероятным диагнозом АГ. Мы понимаем, что измерение АД при однократном осмотре позволяет сформировать ошибку постановки диагноза АГ 1-й степени при незначительном повышении АД в пределах от 140/90 до 150/95 мм рт. ст., но так как доля таковых людей незначима для общей популяции больных АГ 1-й степени, то они были включены в выборку больных АГ 1-й степени.

В группу больных АГ отнесены лица с уровнем САД >140 мм рт. ст. или уровнем ДАД >90 мм рт. ст. (повышенный уровень АД). Также в данную группу включены пациенты с уровнем САД менее 140 мм рт. ст. и уровнем ДАД менее 90 мм рт. ст. (целевой уровень АД) и принимающие любое ЛС, обладающее гипотензивным эффектом (эффективно леченые (ЭЛ) пациенты), а также пациенты с целевым уровнем АД и не принимающие гипотензивных ЛС, но указывающие на наличие АГ в анамнезе (анамнестическая АГ). Вероятно, пациенты из последней группы контролируют АД за счет коррекции ФР.

Лекарственные средства, обладающие гипотензивным эффектом, были классифицированы по нескольким параметрам. Один из таковых параметров – продолжительность гипотензивного эффекта. По данному параметру ЛС разделены на короткодействующие (требующие приема более двух раз в сутки), ЛС средней длительности действия (требующие одного или двукратного приема в сутки) и длительно действующие ЛС или пролонгированные (требующие однократного приема в сутки). Таким образом, в группу короткодействующих ЛС были отнесены: препараты раувольфии, короткодействующие иАПФ (иАПФ) (каптоприл),



 **Репата**
(эволюкумаб)

СПАСИТЕЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ, КОГДА РИСК ОЧЕНЬ ВЫСОК

Применение препарата Репата снижает риск сердечно-сосудистых событий на 20% (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и сохраняющимся высоким уровнем ХС-ЛПНП на терапии статинами*

*Пациенты после ИМ, инсульта и с атеросклеротическими заболеваниями сосудов нижних конечностей исходно получали максимально переносимую дозу статинов ± эзетимиб. ХС-ЛПНП = холестерин липопротеинов низкой плотности

Sabatine et al. 2017

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ РЕПАТА (ЭВОЛУКУМАБ) РАСТВОР ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ 140 МГ/МЛ ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.

Регистрационный номер: ЛП-003574

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Эволюкумаб является полностью человеческим моноклональным иммуноглобулином G2 (IgG2), который избирательно соединяется с пропротеин конвертазой субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), предотвращая PCSK9-опосредованный распад рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и приводит к снижению сывороточной концентрации холестерина ЛПНП (ХС-ЛПНП). Было показано, что у пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией эволюкумаб снижал ХС-ЛПНП до 75%, а также общий холестерин (ОХ), аполипопротеин В (АпоВ), холестерин липопротеинов невысокой плотности, холестерин липопротеинов очень низкой плотности, триглицериды и липопротеин (а), одновременно повышал холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и аполипопротеин А1 (АпоА1), улучшая соотношение ОХ/ХС-ЛПВП и АпоВ/АпоА1. Регресс коронарного атеросклероза отмечался у 64% пациентов, получавших препарат Репата. Кроме этого, было показано, что Репата значительно снижала риск сердечно-сосудистых событий (смерть по сердечно-сосудистой причине, ИМ, инсульт, необходимость проведения процедуры коронарной реваскуляризации или госпитализации по причине нестабильной стенокардии) у взрослых с диагностированными атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Относительный риск МАСЕ (смерть по сердечно-сосудистой причине, ИМ или инсульта) был достоверно снижен на 20%.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: 1) **Диагностированные сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом (инфаркт миокарда, инсульт или заболевания артерий нижних конечностей)** Репата назначается взрослым с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений посредством

снижения концентрации ХС-ЛПНП, в дополнение к коррекции других факторов риска (в комбинации с максимально переносимой дозой статина, или в комбинации с максимально переносимой дозой статина и другой гиполипидемической терапией, а также в монотерапии или в комбинации с другой гиполипидемической терапией у пациентов с непереносимостью статинов или имеющих противопоказания к их применению); 2) **Гиперхолестеринемия и смешанная дислипидемия** Репата назначается взрослым с первичной гиперхолестеринемией (гетерозиготной семейной и несемейной) или со смешанной дислипидемией в качестве дополнения к диете (в комбинации со статином и другой гиполипидемической терапией у пациентов, не достигших целевых уровней ХС-ЛПНП при максимально переносимой дозе статина, а также в монотерапии или в комбинации с другой гиполипидемической терапией у пациентов с непереносимостью статинов, или имеющих противопоказания к их применению); 3) **Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия (гоСГХС)** Репата назначается взрослым и подросткам в возрасте 12 лет и старше с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в комбинации с другой гиполипидемической терапией.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; детский возраст до 18 лет при первичной гиперхолестеринемии и при смешанной дислипидемии (эффективность и безопасность не установлены); детский возраст до 12 лет при гомозиготной семейной гиперхолестеринемии (эффективность и безопасность не установлены).

СОСТОРОЖНОСТЬЮ: тяжелые почечная и печеночная (класс С по классификации Чайлд-Пью) недостаточность; беременность и период грудного вскармливания (неизвестно, выделяется ли эволюкумаб с грудным молоком).

ПОДРОБНЫЕ ИНСТРУКЦИИ ПО СПОСОБУ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗАМ

ПРИВЕДЕНЫ В ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ, ПОЖАЛУЙСТА, ПЕРЕД НАЧАЛОМ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ПО ПРЕПАРАТУ.

Диагностированное сердечно-сосудистое заболевание атеросклеротического генеза или первичная гиперхолестеринемия и смешанная дислипидемия у взрослых: рекомендуемая доза составляет 140 мг каждые 2 недели или 420 мг раз в месяц подкожно, обе дозы являются клинически эквивалентными. **Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия** взрослым и подросткам в возрасте от 12 лет: первоначальная доза составляет 420 мг раз в месяц подкожно. После 12 недель лечения частота дозирования может быть увеличена до 420 мг раз в 2 недели, если клинического ответа не наблюдается. Информация по применению у отдельных групп пациентов и инструкции по введению препарата приведены в полной версии инструкции по применению препарата Репата.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ: К наиболее частым нежелательным реакциям в регистрационных исследованиях относились: назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, боль в спине, артралгия, грипп и реакции в месте инъекции. Профиль безопасности в популяции Го-СГХС аналогичен таковому у пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: не требуется коррекции доз статинов при одновременном назначении с препаратом Репата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: перед началом терапии препаратом Репата следует оценить возможные вторичные причины гиперлипидемии или смешанной дислипидемии (например, нефротический синдром и гипотиреоз) и предпринять меры для адекватного контроля ассоциированных заболеваний (см. также раздел «СОСТОРОЖНОСТЬЮ»).

За дополнительной информацией по препарату, пожалуйста, обращайтесь:

ООО «Амджен»:

Россия, 123317, Москва,

Пресненская наб., д. 8, стр. 1, 7-й эт.

Тел.: +7 (495) 745-0478, факс: +7 (499) 995-19-65

RU-P-145-0819-077095

AMGEN

Cardiovascular

Таблица 1. Структура антигипертензивной терапии у пациентов с АГ (%)

Комбинации	ЭЛ (1 241)*	НеЭЛ (2 158)				p, ЭЛ/НеЭЛ
		Все	АГ1	АГ2	АГ3	
1 ЛС	34,6	32,2	32,4	31,3	30,8	0,159
			78,3	18,8	2,9	
ББ	19,1	10,4	10,5	9,9	10,0	-
БКК	6,3	5,5	4,8	7,6	10,0	
ТД	6,1	2,9	2,8	3,8	0,0	
иАПФ	48,0	58,1	58,1	60,3	45,0	
АРА	20,5	23,2	23,9	18,3	35,0	
2 ЛС	45,9	44,9	45,3	44,0	41,5	0,562
			78,2	19,0	2,8	
БКК+ББ	3,3	2,0	1,5	4,3	0,0	-
БКК+ТД	1,1	2,1	1,5	3,8	7,4	
ББ+ТД	3,9	2,8	2,2	4,3	7,4	
ИАПФ+ББ	34,0	26,0	27,4	21,7	14,8	
ИАПФ+БКК	7,2	9,8	9,6	10,3	11,1	
ИАПФ+ТД	22,8	27,5	27,0	28,3	33,3	
ИАПФ+АРА	0	0,6	0,3	2,2	0,0	
АРА+ББ	11,4	13,1	14,0	10,3	7,4	
АРА+БКК	4,0	4,9	5,0	4,3	3,7	
АРА+ТД	12,3	11,4	11,5	10,3	14,8	
3 ЛС	17,9	20,7	20,3	21,3	26,2	0,050
			76,2	20,0	3,8	
БКК+ТД+ББ	3,6	1,6	1,5	2,2	0,0	-
ИАПФ+БКК+ББ	14,4	10,8	11,2	9,0	11,8	
ИАПФ+БКК+ТД	10,4	12,3	12,4	13,5	5,9	
ИАПФ+ББ+ТД	38,3	39,0	38,2	37,1	64,7	
ИАПФ+АРА+ББ	0	1,1	1,2	1,1	0,0	
ИАПФ+АРА+БКК	0,5	0,4	0,6	0,0	0,0	
ИАПФ+АРА+ТД	0,9	1,1	0,3	4,5	0,0	
АРА+БКК+ББ	5,9	11,2	11,5	10,1	11,8	
АРА+БКК+ТД	4,5	7,6	8,2	6,7	0,0	
АРА+ТД+ББ	21,6	14,8	15,0	15,7	5,9	
4 ЛС	1,6	2,2	1,9	3,3	1,5	0,253
			68,1	29,8	2,1	
ИАПФ+БКК+ТД+ББ	60,0	68,1	71,9	71,9	100,0	-
ИАПФ+АРА+ТД+ББ	5,0	6,4	6,3	6,3	0,0	
АРА+БКК+ТД+ББ	35,0	25,5	21,9	21,9	0,0	
Среднее кол-во ЛС на 1 пациента	1,87	1,93	1,92	1,97	1,98	0,04

* – в скобках указано число респондентов в группе; ЛС – лекарственное средство; ЭЛ – эффективно леченные пациенты, НеЭЛ – неэффективно леченные пациенты; АГ1 – артериальная гипертензия 1 степени; АГ2 – артериальная гипертензия 2 степени; АГ3 – артериальная гипертензия 3 степени; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ББ – β-адреноблокаторы; ТД – тиазидные диуретики; АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II; БКК – блокаторы кальциевых каналов.

короткодействующие ББ (анаприлин), короткодействующие БКК (нифедипин, верапамил и дилтиазем не ретардированные формы), спазмолитики (андипал, папазол), препараты центрального действия (моксонидин, клофелин).

В группу ЛС средней длительности гипотензивного эффекта включены иАПФ (эналаприл, рамиприл, зофеноприл), ретардированные формы недигидропиридиновых БКК, ББ (метопролол тарtrat, карведилол, атенолол), АРА (лозартан), и к пролонгированным препаратам отнесены оставшиеся

Таблица 2. Частота приема различных групп антигипертензивных лекарственных средств среди пациентов с АГ (%)

ЛС	ЭЛ (1241) *	НеЭЛ (2158)				p, ЭЛ/НеЭЛ
		Все	АГ1	АГ2	АГ3	
иАПФ	58,6	62,5	62,5	62,4	61,5	0,025
ББ	47,4	41,5	41,7	40,4	41,5	0,001
ТД	36,2	38,6	37,3	42,1	47,7	0,169
АРА	26,4	29,1	29,7	27,3	26,2	0,09
БКК	18,0	21,3	20,5	24,4	21,5	0,019

* – в скобках указано число респондентов в группе; ЛС – лекарственное средство; ЭЛ – эффективно леченные пациенты, НеЭЛ – неэффективно леченные пациенты; АГ1 – артериальная гипертония 1 степени; АГ2 – артериальная гипертония 2 степени; АГ3 – артериальная гипертония 3 степени; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ББ – β -адреноблокаторы; ТД – тиазидные диуретики; АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II; БКК – блокаторы кальциевых каналов.

АРА (кандесартан, валсартан, азилсартан, телмисартан, ирбесартан, олмесартан), иАПФ (лизиноприл, периндоприл, фозиноприл), дигидропиридиновые БКК (амлодипин, лерканидипин, фелодипин), ТД (гидрохлоротиазид, индапамид, хлорталидон) и ББ (бисопролол, небиволол, метопролола сукцинат, бетаксолол) [2].

Также препараты были разделены на рекомендованные для лечения АГ и нерекондованные. К рекомендованным ЛС для лечения АГ были отнесены все иАПФ, АРА, БКК, ББ и ТД, кроме короткодействующих, так как применение подобных препаратов увеличивает среднесуточную девиацию АД и, как следствие, риски ССЗ, поэтому они не могут применяться в качестве постоянной терапии АГ.

К рекомендованным препаратам не были отнесены торасемид, так как применение петлевых диуретиков при АГ рекомендуется только при клинически выраженной застойной ХСН, и спиронолактон в монотерапии, так как его применение с гипотензивной целью оправдано только при резистентной АГ.

Для определения достоверности различий непараметрических показателей использовались тест χ^2 , критерий Манна–Уитни. Межгрупповые различия считались статистически значимыми при уровне p менее 0,05.

Результаты

Распространенность АГ в 2017 г. в Европейской части РФ по результатам нашего исследования составила 43,3%. Структура пациентов с АГ формировалась из следующих групп пациентов: пациенты, имеющие повышенный уровень АД – 69,2%, пациенты, имеющие целевой уровень АД и принимающие какое-либо гипотензивное средство – 27,9% и пациенты с анамнестической АГ – 2,9%.

При изучении качества гипотензивной терапии у пациентов с целевым уровнем АД была выделена группа ЭЛ пациентов, которые принимали рекомендованные группы ЛС без короткодействующих средств в структуре лечения. Доля таковых среди всех пациентов с АГ составила 25,1%, что составило 89,9% среди всех лечащихся пациентов, имеющих целевой уровень АД. В данной группе 44,8% пациентов имели в структуре терапии только пролонгированные ЛС. 18,2% пациентов в исследуемой группе в структуре терапии имели только среднедействующие ЛС. Остальные пациенты (37,0%) принимали комбинацию пролонгированных и среднедействующих ЛС.

Среди ЭЛ пациентов прием фиксированных комбинаций составил 13,9%. Фиксированные комбинации представлены формами только из двух действующих веществ.

Мы проанализировали комбинированную терапию у ЭЛ больных АГ (табл. 1). Частота применения только одного АГТ лекарственного препарата составила 34,6%. Среди них 48,0% принимали только один иАПФ, 20,5% – АРА, 19,1% использовали только один ББ, 6,1% – ТД и 6,3% – БКК.

Два гипотензивных лекарственных препарата принимало 45,9% ЭЛ пациентов. Согласно современным рекомендациям по лечению АГ рациональными комбинациями являются иАПФ или АРА плюс ТД или БКК [1]. В группе ЭЛ пациентов самой частой комбинацией оказалась ИАПФ+ББ – 34,0%. Аналогичную комбинацию – АРА+ББ принимало 11,4% пациентов. Комбинацию иАПФ+ТД использовали в лечении 22,8% и АРА+ТД – 12,3% пациентов (в сумме блокатор РААС и ТД – 35,1%), а вторую рациональную комбинацию АРА или иАПФ с БКК принимали в сумме 11,2% пациентов. Нерациональные комбинации двух ЛС использовались в терапии у 8,2% пациентов, особенно

не рекомендованная комбинация ББ+ТД представлена у 3,9% больных [11].

Частота приема иАПФ в группе ЭЛ пациентов составила 64,0%, ББ – 52,6%, ТД использовались в 40,0% случаев. АРА и БКК составили 27,7% и 15,6% назначений соответственно.

Частота приема трех АГТ ЛС среди ЭЛ пациентов составила 17,9%. Чаще всего в данной группе встречался одновременный прием иАПФ, ТД и ББ – 38,3%. Следующей по частоте приема оказалась комбинация АРА+ТД+ББ (21,6%). Комбинацию иАПФ+БКК+ББ принимало 14,4% пациентов, а иАПФ+БКК+ТД – только 10,4% пациентов. Аналогичная закономерность выявляется в трехкомпонентной терапии с использованием АРА. Сочетание АРА+БКК+ББ принимало 5,9% пациентов, а АРА+БКК+ТД – 4,5% пациентов. Нерациональная комбинация в виде БКК+ТД+ББ встречалась в 3,6% случаев. Обращает на себя внимание, что 1,4% пациентов в группе ЭЛ пациентов принимали не рекомендованную комбинацию иАПФ+АРА+ББ или ТД.

В структуре трехкомпонентной терапии среди ЭЛ пациентов чаще всего принимали ББ (83,8%), частота приема ТД достигла 79,3%, иАПФ принимали в 64,4% случаев. БКК и АРА использовал каждый третий пациент: 39,2 и 33,3% соответственно. Обращает на себя внимание, что блокаторы РААС в трехкомпонентной терапии представлены в 97,7% случаев.

Четырехкомпонентная терапия представлена всего лишь в 1,6% случаев. Комбинации различались присутствием блокатора РААС в соотношении иАПФ к АРА – 1,69 к 1,0.

Таким образом, ЭЛ пациенты чаще всего принимали иАПФ (58,6%), доля пациентов, имеющих в терапии ББ, составила 47,4%. У 36,2% исследуемых использовались ТД и у 26,4% – АРА. Реже всего использовалась в терапии БКК (18,0%). Данные представлены в таблице 2.

Проведен анализ группы неэффективно леченных пациентов (НеЭЛ). В данную группу больных были включены все респонденты, принимающие ЛС и не достигшие на фоне терапии целевого уровня АД. Все пациенты были разделены на три группы в соответствии с измеренным АД в домашних условиях. Среди пациентов с повышенным уровнем АД частота приема ЛС, обладающих гипотензивным эффектом, составила 75,0% случаев, а рекомендованные для лечения АГ АГТ препараты принимали 63% пациентов.

Частота приема рекомендованных АГТ ЛС среди больных, имеющих уровень АД, соответствующий 1-й степени АГ, составила 62,1%, соответствующий

2-й степени – 67,7% ($p_{AG1/AG2} = 0,009$), а среди пациентов, у которых уровень АД остался в пределах 3-й степени – 57,0% ($p_{AG1/AG3} = 0,27$). В таблице 2 представлена частота приема различных классов АГТ средств в зависимости от сохраняющегося уровня АД. Блокаторы РААС (иАПФ или АРА) принимали 91,6% пациентов. На втором месте по частоте приема оказались ББ (41,5%), ТД принимал каждый третий пациент (29,1%), но необходимо отметить, что чем выше уровень АД, тем чаще использовались в терапии ТД. Частота применения БКК достигала 21,3%. Никаких различий в плане увеличения частоты применения ББ или БКК в зависимости от более высоких уровней АД не установлено.

Оценка компонентности АГТ терапии показала, что частота приема монотерапии среди НеЭЛ больных составила 32,2%, двухкомпонентная терапия использовалась чаще – в 44,9%, трехкомпонентная – в 20,7% случаев и четыре ЛС принимали всего 2,2% пациентов. Никаких различий в отношении компонентности терапии среди групп ЭЛ и НеЭЛ пациентов не было обнаружено.

Структура терапии в зависимости от степени повышения АД представлена в таблице 1. Среди НеЭЛ пациентов, принимающих одно АГТ ЛС, 78,3% сохраняли уровень АД, соответствующий 1-й степени, 18,8% – 2-й степени и 2,9% – 3-й степени. Чаще всего данная группа пациентов имела в структуре лечения блокаторы РААС (81,3%), второе место по частоте приема заняли ББ – 10,4%, а БКК и ТД применялись эпизодически: в 5,5% и 2,9% случаев. Подобная закономерность распределения частоты приема различных классов ЛС прослеживалась во всех группах в зависимости от повышения АД.

Самые частые комбинации АГТ ЛС у пациентов, находящихся на двухкомпонентной терапии, это блокатор РААС и ББ – 39,1% и блокатор РААС и ТД – 38,9%. Реже используется комбинация блокатора РААС и БКК – 14,7%. Частота применения других комбинаций ЛС не превышает 3%. В группах пациентов, сформированных в зависимости от степени повышения АД, частота применения различных комбинаций практически одинаковая, кроме использования нерациональной комбинации (БКК+ТД) или не рекомендованной комбинации (ТД+ББ). Отмечено, что с сохраняющимся более высоким уровнем АД применение данных комбинаций растет, а использование комбинации БКК+ТД увеличивается статистически значимо ($p=0,02$).

У НеЭЛ пациентов, принимающих три рекомендованных АГТ ЛС, чаще всего встречалась комбинация блокатора РААС, ББ и ТД (53,8%). На втором месте (22,0%) по частоте применения оказалась

комбинация блокатора РААС, БКК и ББ и чуть реже (20,0%) использовалась комбинация блокатора РААС, БКК и ТД. Частота применения других комбинаций не превышала 2%. Не рекомендованные комбинации (иАПФ+АРА и любое третье ЛС) встречалось в популяции НеЭЛ пациентов в 1,5% случаев. Такая же закономерность прослеживалась среди пациентов, имеющих уровень АД, соответствующий 1-й и 2-й степени АГ. Среди пациентов с АГ 3-й степени, частота применения комбинации блокатор РААС, ББ и ТД составила 70,6%, а комбинация блокатор РААС, БКК и ТД встречалась всего у 5,9% пациентов.

Четырехкомпонентная АГТ терапия встречалась редко (2,2%) и представлена в основном комбинацией блокатор РААС, БКК, ТД и ББ среди 93,6% пациентов. Остальные пациенты принимали не рекомендованную комбинацию в виде двух блокаторов РААС и ТД+БКК (6,4%).

Обращает на себя внимание, что среднее число принимаемых групп ЛС на одного пациента у ЭЛ пациентов меньше, чем у НеЭЛ ($1,87 \pm 0,76$ против $1,93 \pm 0,78$, $p=0,04$). Межгрупповых различий среди НеЭЛ пациентов не выявлено. Хотя более правильно в ранговых переменных указывать медиану и квартили, но во всех изучаемых группах медиана равнялась 2, верхний квартиль – 3, нижний квартиль – 1, поэтому в описательную статистику включены средние значения. Полученные результаты указывают на то, что применение ЛС и достижение целевого уровня АД зависит только от степени повышения АД и никак не зависит от тактических подходов терапии со стороны врачей.

Обсуждение

В нашей работе мы показали, что в среднем компонентность АГТ терапии у пациентов с АГ в большинстве случаев составляет два класса ЛС и данный показатель не меняется в зависимости от сохраняющегося уровня АД на фоне применяемой терапии. Однако, среди ЭЛ пациентов среднее число принимаемых классов ЛС на одного пациента статистически значимо меньше, чем среди НеЭЛ. Этот факт, вероятно, говорит о том, что ЭЛ пациенты имеют более низкий сердечно-сосудистый риск и поэтому они достигают целевых значений АД с помощью меньшего числа АГТ средств.

Чаще всего пациенты с АГ используют блокаторы РААС и этот показатель также не изменяется в зависимости от степени повышения АД. Данный факт согласуется с рекомендациями по лечению АГ ЕОК 2018, где блокаторы РААС включены в первый шаг иницирующей терапии АГ. Данные рекомендации в качестве двухкомпонентной терапии у большинства пациентов

с АГ рекомендуют использовать комбинацию блокаторов РААС с ТД или БКК. Однако в нашем исследовании установлено, что ББ назначаются чаще, чем ТД или БКК. Частое назначение ББ в РФ, возможно, связано с высокой распространенностью среди населения гиподинамией, избыточной массы тела, курения и злоупотребления алкоголем, что влечет за собой увеличение ЧСС. Это обстоятельство интуитивно вынуждает врача назначать ББ. Наши данные согласуются с исследованиями коллег из Ярославля, которые показали, что частота применения иАПФ и ББ составляет около 50% случаев [12].

На втором месте независимо от компонентности терапии стоят ТД, что ассоциировано с большим числом генерических лекарственных средств в виде фиксированных комбинаций с гидрохлоротиазидом [13].

Реже всего пациенты с АГ применяют в терапии БКК. Ни одного случая применения альфа-блокаторов в выборке не было обнаружено.

Мировая практика свидетельствует о том, что самые часто назначаемые АГТ препараты – это блокаторы РААС. В высокоразвитых странах доля назначения этой группы ЛС по данным исследования PURE достигает 28% среди пациентов с АГ, что примерно составляет 60% среди лечащихся пациентов. Частота назначения ББ находится на втором месте и составляет 8,2%. В странах с низким доходом населения частота назначения ББ превышает частоту назначения блокаторов РААС. Два и более АГТ ЛС принимают 30,8% лечащихся пациентов с АГ, причем в странах с высоким доходом этот показатель статистически значимо выше, чем в странах с низким доходом населения [9].

В своей работе мы показали, что структура АГТ в России не похожа ни на одну модель других стран в зависимости от уровня дохода, представленных в исследовании PURE. Частота приема АГТ средств в РФ по убыванию располагается следующим образом: блокаторы РААС, ББ, ТД, БКК.

Наши результаты согласуются с результатами исследования ПИФАГОР, которое показало, что частота применения пациентами с АГ блокаторов РААС достигает 73%, ББ – 33,8%, ТД – 31,9% и БКК – 22,8% [14].

По данным маркетинговых исследований, доля мировых продаж блокаторов РААС составляет 38%, а 17% мирового рынка занимают фиксированные комбинации. Продажи ББ и БКК составляют 12% и 13% соответственно. Доля диуретиков на рынке колеблется около 5%. Специалисты подчеркивают, что финансовый объем рынка АГТ препаратов постоянно снижается за счет активной работы компаний, выпускающих генерические препараты, и давления со стороны

поставщиков медицинских услуг, что обуславливает выраженное влияние фармацевтической отрасли на назначения врачей [15].

Заключение

Наша работа, показала, что структура АГТ терапии одинаковая во всех группах пациентов с АГ. Вероятно, это свидетельствует об отсутствии наблюдения и контроля за течением АГ как со стороны врача, так и со стороны пациента. Пациент, получив однажды назначения от врача, продолжает их выполнять вне зависимости от достижения или недостижения целевых значений АД, а врач не требует обязательных регулярных осмотров. Таким образом, АГТ терапия

никак не титруется и большинство пациентов, не зависимо от их сердечно-сосудистого риска, находятся на первом шаге титрации, то есть в фазе инициирующей двухкомпонентной терапии.

Благодарности

Благодарю за участие в работе над публикацией Артемьева Е. Г., Галявич А. С., Ионов Т. С., Камалова Г. М., Кечеджиева С. Г., Козиолова Н. А., Маленкова В. Ю., Мальчикова С. В., Смирнова Е. А., Тарловскую Е. И., Фомина И. В., Якушина С. С.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269–324. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000066
- The SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2103–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939
- Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(21):2009–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1600175
- Gee ME, Campbell NRC, Gwady-Sridhar F, Nolan RP, Kaczorowski J, Bienek A et al. Antihypertensive Medication Use, Adherence, Stops, and Starts in Canadians with Hypertension. *Canadian Journal of Cardiology*. 2012;28(3):383–9. DOI: 10.1016/j.cjca.2012.01.014
- Nwankwo T, Yoon SS, Burt V, Gu Q. Hypertension among adults in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey, 2011–2012. *NCHS data brief*. 2013;133:1–8. PMID: 24171916
- Friedman O, McAlister FA, Yun L, Campbell NRC, Tu K. Anti-hypertensive Drug Persistence and Compliance Among Newly Treated Elderly Hypertensives in Ontario. *The American Journal of Medicine*. 2010;123(2):173–81. DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.08.008
- Banegas JR, Lopez-Garcia E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *European Heart Journal*. 2011;32(17):2143–52. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr080
- Chow CK. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Rural and Urban Communities in High-, Middle-, and Low-Income Countries. *JAMA*. 2013;310(9):959–68. DOI: 10.1001/jama.2013.184182
- Mareev V.Yu., Belenkov Yu.N., Ageev F.T., Fomin I.V., Chochlov R.A., Galiavich A.S. et al. The first results of Russian epidemiological studies with CHF (ЕРОЧА-CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2003;4 (1):17–8. [Russian: Мареев В. Ю., Беленков Ю. Н., Агеев Ф. Т., Фомин И. В., Хохлов Р. А., Галявич А. С. и др. Первые результаты Российского эпидемиологического исследования по ХСН (ЭПОХА-ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2003;4(1):17-8]
- 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) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*. 2016;37(29):2315–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
- Mozheyko M, Eregun S, Vigdorchik A, Tobe S, Campbell N, Riahi F et al. Changes in Hypertension Treatment in the Yaroslavl Region of Russia: Improvements Observed Between 2 Cross-Sectional Surveys. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2013;15(12):918–24. DOI: 10.1111/jch.12214
- Morozova T.E., Andrushchishina T.B., Yudina I.Yu. Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертонии. Обзор фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов. *Systemic Hypertension*. 2016;13(3):58–63. [Russian: Морозова Т. Е., Андрущишина Т. Б., Юдина И. Ю. Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертонии. Обзор фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов. *Системные гипертензии*. 2016;13(3):58-63]
- Leonova M.V., Belousov Yu.B. Results of pharmacoepidemiological study of arterial hypertension in Russia (Pythagoras). *Problems of standardization in health care*. 2005;4:12–20. [Russian: Леонова М. В., Белоусов Ю. Б. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии в России (ПИФАГОР). *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2005;4:12-20]
- Ali MA, Rizvi S, Syed BA. Trends in the market for antihypertensive drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2017;16(5):309–10. DOI: 10.1038/nrd.2016.262

Статья поступила 15.01.19 (Received 15.01.19)

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**



СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ РАЗБИВАЕТ ТЫСЯЧИ ЖИЗНЕЙ

За год в России умирает более 700 тысяч больных сердечной недостаточностью.
У половины пациентов после постановки диагноза Хроническая Сердечная Недостаточность (ХСН)
продолжительность жизни не превышает 5 лет.
При этом каждый третий больной ХСН в России – моложе 60 лет.

ВМЕСТЕ МЫ МОЖЕМ ЭТО ИЗМЕНИТЬ!

Источники: Fauci A.S. et al. eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008; Roger V.L. et al. JAMA. 2004;292(3):344-350;
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; Фомин И.В. РЖ. 2016,8(136):7-13

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.