

Российское кардиологическое общество

Государственный научно-исследовательский центр
профилактической медицины

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Официальный сайт журнала

www.ros cardio.ru

№ 1, 2017

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



Нитремед

Контролирует давление, защищает мозг,
оберегает разум!



Фармакологическое действие

Гипотензивное, сосудорасширяющее, антиангинальное, нефропротективное

Показания

Артериальная гипертензия: монотерапия или в составе комбинированной терапии

Форма выпуска

Таблетки по 0,02 г (20 мг) и по 0,01 г (10 мг)

Способ применения и дозы

Внутрь, обычно по 20 мг в сутки в 1–2 приема.

При необходимости усиления антигипертензивного эффекта можно увеличить суточную дозу до максимальной – 40 мг.

НИТРЕМЕД

- Новый антагонист кальция, не имеющий аналогов в России
- Эффективное лечение артериальной гипертензии
- Доказанные преимущества над другими антагонистами кальция в крупных международных исследованиях в профилактике инсультов и развития деменции

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Представительство в Москве:
тел./факс 8 495 665 61 03

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Российское кардиологическое общество

Государственный
научно-исследовательский
центр профилактической
медицины

**Научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал**

Журнал зарегистрирован Министерством РФ
по делам печати, телерадиовещания и средств
массовых коммуникаций 30.11.2001 г.
(ПИ № 77-11335)

Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК

Журнал включен в Scopus, WoS, PubMed,
EBSCO
Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2014) 2,803
импакт-фактор (2014) 1,053

Правила публикации авторских материалов
и архив номеров: www.roscardio.ru

Полнотекстовые версии всех номеров размещены
на сайте Научной Электронной Библиотеки:
www.elibrary.ru

Информация о подписке:
www.roscardio.ru/ru/subscription

Объединенный каталог "Пресса России":
42434 — для индивидуальных подписчиков
42524 — для предприятий и организаций

Зарубежная подписка (International subscription):
"МК-Periodica" partners or directly:
e-mail: info@periodicals.ru, www.periodicals.ru

Издательство:
ООО "Силицеа-Полиграф"
115478, Москва, а/я 509;
тел. +7 (499) 323 53 88; факс +7 (499) 324 22 34;
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель

Периодичность: 6 раз в год

Установочный тираж — 5 000 экз.

Отдел рекламы Леонтьева Е. В.
тел.: +7 (499) 323 53 88,
e-mail: leontyeva.silicea@yandex.ru

Отдел распространения Гусева А. Е.
тел.: +7 (499) 324 22 34,
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

Основан в 2002 г.

Том 16 1'2017 / Vol.16 1'2017

Главный редактор

Оганов Р. Г. (Москва)

Заместители главного редактора

Бузиашивили Ю. И. (Москва)

Вёрткин А. Л. (Москва)

Погосова Н. В. (Москва)

Ответственный секретарь

Киселева Н. В. (Москва)

Ответственный редактор номера

Оганов Р. Г. (Москва)

Редакционная коллегия

Бойцов С. А. (Москва)

Бритов А. Н. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Вебер В. Р. (Великий Новгород)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Галявич А. С. (Казань)

Глезер М. Г. (Москва)

Гринштейн Ю. И. (Красноярск)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Драпкина О. М. (Москва)

Задонченко В. С. (Москва)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Кухарчук В. В. (Москва)

Мамедов М. Н. (Москва)

Мартынов А. И. (Москва)

Марцевич С. Ю. (Москва)

Мацкеплишвили С. Т. (Москва)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Подзолков В. И. (Москва)

Поздняков Ю. М. (Жуковский)

Симонова Г. И. (Новосибирск)

Тюрин В. П. (Москва)

Фишман Б. Б. (Великий Новгород)

Чазова И. Е. (Москва)

Шальнова С. А. (Москва)

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Батыралиев Т. А. (Газiantep, Турция)

Бахшалиев А. Б. (Баку, Азербайджан)

Габинский В. Л. (Атланта, США)

Чумбуридзе В. В. (Тбилиси, Грузия)

Редактор

Киселева Н. В. (Москва)

Шеф-редактор

Родионова Ю. В. (Москва)

Выпускающий редактор

Рыжова Е. В. (Москва)

Корректор

Чекрыгина Л. Л. (Москва)

Ответственный переводчик

Таратухин Е. О. (Москва)

Компьютерная верстка

Андреева В. Ю. (Москва),

Иванова А. Е. (Москва)

Адрес Редакции:

101990, Москва,

Петроверигский пер-к, д. 10, стр. 3

тел./факс: +7 (495) 623 93 84;

+7 (495) 553 69 53

e-mail: oganolv@gnicpm.ru; www.roscardio.ru

Editor-In-Chief

Oganov R. G. (Moscow)

Deputy Chief Editors

Buziashvili J. I. (Moscow)

Vertkin A. L. (Moscow)

Pogosova N. V. (Moscow)

Executive secretary

Kisseleva N. V. (Moscow)

Executive Editor of the issue

Oganov R. G. (Moscow)

Editorial board

Boytsov S. A. (Moscow)

Britov A. N. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Weber V. R. (Velikiy Novgorod)

Gabinskiy Ja. L. (Yekaterinburg)

Galjovich A. S. (Kazan')

Glezer M. G. (Moscow)

Greenstein Yu. I. (Krasnoyarsk)

Dovgalevskiy P. Ja. (Moscow)

Drapkina O. M. (Moscow)

Zadionchenko V. C. (Moscow)

Kobalava Zh. D. (Moscow)

Kukharchuk V. V. (Moscow)

Mamedov M. N. (Moscow)

Martynov A. I. (Moscow)

Martsevich S. Yu. (Moscow)

Matskeplishvili S. I. (Moscow)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Nedogoda S. V. (Volgograd)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovskiy)

Simonova G. I. (Novosibirsk)

Tyurin V. P. (Moscow)

Fishman B. B. (Velikiy Novgorod)

Chazova I. E. (Moscow)

Shalnova S. A. (Moscow)

Shljahto E. V. (St-Petersburg)

Batyrallyev T. A. (Gaziantep, Turkey)

Bakhshaliyev A. B. (Baku, Azerbaijan)

Gabinskiy V. L. (Atlanta, USA)

Chumburidze V. B. (Tbilisi, Georgia)

Senior editor

Kisseleva N. V. (Moscow)

Managing editors

Rodionova Yu. V. (Moscow)

Ryzhova E. V. (Moscow)

Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow)

Translator

Taratukhin E. O. (Moscow)

Design, desktop publishing

Andreeva V. Yu. (Moscow),

Ivanova A. E. (Moscow)

Editorial office address

Petroverigskiy per. 10, str. 3,

Moscow 101990, Russia

Tel./Fax: +7 (495) 623 93 84;

+7 (495) 553 69 53

e-mail: oganolv@gnicpm.ru; www.roscardio.ru

Содержание

Передовая статья

Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я.
Индивидуальная профилактика
сердечно-сосудистых заболеваний. Позиция
европейских кардиологических обществ

Согласованное мнение экспертов

Согласованное мнение экспертов Российской
ассоциации геронтологов и гериатров,
Геронтологического общества при Российской
академии наук, Российского медицинского общества
по артериальной гипертензии
Лечение артериальной гипертензии у пациентов
80 лет и старше и пациентов со старческой
астенией

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Олейников В. Э., Моисеева И. Я., Мельникова Е. А.,
Томашевская Ю. А., Авдеева И. В.

Клиническая ценность показателей локальной
и региональной сосудистой ригидности,
возможности фармакологической коррекции

Ефанов А. Ю., Сторожок М. А., Шоломов И. Ф.,
Медведева И. В., Шалаев С. В.

Особенности распространенности артериальной
гипертензии и эффективность ее лечения среди
лиц 25-64 лет в Тюменском регионе

Инфаркт миокарда

Таратухин Е. О., Кудинова М. А., Шайдюк О. Ю.,
Головкина А. Л., Васляева С. Н.

Человекоцентрированное интервью
как инструмент клинической работы с больными
инфарктом миокарда

Азаров А. В., Семитко С. П., Глезер М. Г.,
Ахромович Р. В., Малороев А. И., Мельниченко И. С.,
Атаров Г. Ю., Лебедев А. В.

Результаты отсроченного эндоваскулярного
вмешательства у больных острым инфарктом
миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным
массивным тромбозом инфаркт-ответственной
коронарной артерии

Аритмии сердца

Тарасов А. В., Давтян К. В., Марцевич С. Ю.,
Шатахтян В. С.

Оценка эффективности катетерной изоляции
устьев легочных вен для лечения пароксизмальной
формы фибрилляции предсердий на фоне
применения антиаритмической терапии в раннем
послеоперационном периоде (исследование
ПРУФ)

Стрельцова Л. И., Ткачева О. Н., Плохова Е. В.,
Акашева Д. У., Стражеско И. Д., Дудинская Е. Н.,
Бойцов С. А.

Возрастные изменения вариабельности ритма
сердца и их связь с длиной теломер лейкоцитов

Contents

Editorial

Oganov R. G., Maslennikova G. Ya.
Individual prevention of cardiovascular diseases.
The position of European cardiovascular societies

Position agreement of the experts

A position agreement of the experts of Russian
association of gerontologists and geriatricians,
Gerontological society of Russian Academy
of Sciences, Russian medical society for arterial
hypertension
Arterial hypertension management in patients aged
older than 80 years and patients with the senile
asthenia

Original articles

Arterial hypertension

Oleynikov V. E., Moiseeva I. Ya., Melnikova E. A.,
Tomashevskaya Yu. A., Avdeeva I. V.

Clinical value of the parameters of local and regional
vascular rigidity, ways for pharmacological correction

Efanov A. Yu., Storojok M. A., Sholomov I. F.,
Medvedeva I. V., Shalaev S. V.

The specifics of hypertension prevalence
in Tyumenskaya Region and its treatment efficacy
among inhabitants of 25-64 year old

Myocardial infarction

Taratukhin E. O., Kudinova M. A., Shaydyuk O. Yu.,
Golovkina A. L., Vaslyayeva S. N.

Person-centered interview as a tool for clinical work
in myocardial infarction setting

Azarov A. V., Semitko S. P., Glezer M. G.,
Akhranovich R. V., Maloroev A. I., Melnichenko I. S.,
Atarov G. Yu., Lebedev A. V.

The results of delayed endovascular intervention in ST
elevation acute myocardial infarction due to thrombotic
occlusion of coronary artery

Arrhythmias

Tarasov A. V., Davtyan K. V., Martsevich S. Yu.,
Shatakhtsyan V. S.

Assessment of the efficacy of catheter isolation
of pulmonary veins ostia for treatment of paroxysmal
atrial fibrillation with antiarrhythmic therapy in early
post-surgery period (the PRUF study)

Streltsova L. I., Tkacheva O. N., Plokhova E. V.,
Akasheva D. U., Strajesko I. D., Dudinskaya E. N.,
Boytsov S. A.

Age-related changes in heart rate variability and their
relation with leucocyte telomere length

Кардиореабилитация

Володина К. А., Линчак Р. М., Ачкасов Е. Е.,
Алаева Е. Н., Тхай Н. В., Булгакова О. В.
Эффективность 12-недельной амбулаторной
физической кардиореабилитации пациентов,
перенесших острый коронарный синдром без
подъема сегмента ST с чрескожным коронарным
вмешательством на инфаркт-связанной артерии

Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний

Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П.,
Воронина В. П., Дмитриева Н. А., Захарова А. В.,
Лерман О. В., Гарганеева А. А., Гомова Т. А.,
Дроздецкий С. И., Чесникова О. И. от имени рабочей
группы исследования ГРАНАТ-1
Изучение приверженности терапии у пациентов
с метаболическим синдромом на примере
нового комбинированного антигипертензивного
препарата рамиприла и амлодипина
по результатам наблюдательного исследования
ГРАНАТ-1

Троицкая Е. А., Старостина Е. С., Кобалава Ж. Д.
Эффективность азилсартана медоксомила
в отношении суточного профиля периферического
и центрального артериального давления
и артериальной ригидности у пациентов
с артериальной гипертонией и сахарным диабетом
2 типа

Гайсин И. Р., Рычкова Л. В., Газимзянова А. С.,
Ларина О. Н., Максимов Н. И., Галимова А. А.,
Гуреева В. Н., Помосов С. А., Широбокова Е. Г.,
Пономарева А. А., Николаева Н. Б., Шилина Л. В.,
Иванова Л. В., Жуйкова М. Ю., Максимов Н. Н.,
Богданова И. В., Чечетова Н. Н., Тимонин Д. В.
Эффективность мультидисциплинарной системы
оказания помощи при легочной гипертензии

Мнение по проблеме

Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю.
Приверженность лечению: современный взгляд
на знакомую проблему

Колпакова А. Ф.
О связи между инсультом и загрязнением воздуха
взвешенными частицами. Меры профилактики

Мясников Р. П., Куликова О. В., Харлап М. С.,
Корецкий С. Н., Андреев Е. Ю., Мершина Е. А.,
Синицын В. Е., Бойцов С. А.
Некомпактный миокард левого желудочка:
вторичная профилактика тромбоэмболических
осложнений

Информация

X Юбилейная международная конференция
“Профилактическая кардиология 2017”

Cardiorehabilitation

Volodina K. A., Linchak R. M., Achkasov E. E.,
Alaeva E. N., Tkhai N. V., Bulgakova O. V.
Effectiveness of 12-week outpatient physical
rehabilitation of patients after non-ST-elevation
acute coronary syndrome with percutaneous coronary
intervention on infarction-relevant artery

Pharmacotherapy of cardiovascular diseases

Martsevich S. Yu., Lukina Yu. V., Kutishenko N. P.,
Voronina V. P., Dmitrieva N. A., Zakharova A. V.,
Lerman O. V., Garganeeva A. A., Gomova T. A.,
Drozdetzky S. I., Chesnikova O. I. on behalf of the trial
workgroup GRANAT-1
Study of patients adherence to treatment in metabolic
syndrome, with the novel combination antihypertension
compound of ramipril and amlodipine by the data
of observational study GRANAT-1

Troitskaya E. A., Starostina E. S., Kobalava Zh. D.
Efficacy of azilsartan medoxomil on the daily profile
of peripheral and central arterial pressure and arterial
stiffness in hypertensives with type 2 diabetes

Gaisin I. R., Richkova L. V., Gazimzyanova A. S.,
Larina O. N., Maximov N. I., Galimova A. A.,
Gureeva V. N., Pomosov S. A., Shirobokova E. G.,
Ponomareva A. A., Nikolaeva N. B., Shilina L. V.,
Ivanova L. V., Zhuykova M. Yu., Maximov N. N.,
Bogdanova I. V., Chechetova N. N., Timonin D. V.
Efficacy of multidisciplinary management of pulmonary
hypertension

Opinion on a problem

Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Martsevich S. Yu.
Treatment adherence: modern view on a well known
issue

Kolpakova A. F.
On the relation of stroke and air pollution with
particulate matter. Prevention actions

Myasnikov R. P., Kulikova O. V., Kharlap M. S.,
Koretsky S. N., Andreenko E. Yu., Merzhina E. A.,
Sinitin V. E., Boytsov S. A.
Non-compact myocardium of the left ventricle:
secondary prevention of thromboembolism

Information

X Anniversary international conference “Preventive
cardiology 2017”

Индивидуальная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Позиция европейских кардиологических обществ

Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я.

ФГБУ Государственный научно исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. Москва, Россия

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(1): 4–7
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-4-7>

Поступила 09/01-2017
Принята к публикации 18/01-2017

Individual prevention of cardiovascular diseases. The position of European cardiovascular societies

Oganov R. G., Maslennikova G. Ya.

National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow, Russia

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(1): 4–7
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-4-7>

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, МТ — масса тела, НЗТ — никотинзаместительная терапия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

В 2016г были опубликованы “Европейские руководства по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в клинической практике” (European Heart Journal doi: 10.1093/eurhearti/ehw106). В их подготовке приняли участие Европейское общество кардиологов и представители других 10 обществ, а также приглашенные эксперты.

Во вступлении отмечается, что профилактика должна проводиться как на популяционном уровне, т.е. среди всего населения путем пропаганды здорового образа жизни, так и на индивидуальном уровне, а именно среди пациентов повышенного риска или больных ССЗ путем оздоровления их образа жизни и снижения уровня повышенных факторов риска (ФР).

Во многих публикациях, посвященных стратегии профилактики ССЗ и других неинфекционных заболеваний, всегда подчеркивалось, что эти два подхода не следует противопоставлять, т.к. они дополняют друг друга.

Не рассматривая вопросы выявления ФР и оценки степени суммарного риска, в этой статье акцент делается на основные принципы вмешательств по коррекции ФР на индивидуальном уровне.

Изменение поведения. Когнитивные поведенческие методы рекомендуются для мотивации изменения поведения в сторону здорового образа жизни. Поэтому медицинские работники должны быть

обучены эффективным методам общения с пациентами. Дружеское и позитивное общение с пациентом увеличивает вероятность выполнения им рекомендаций по изменению образа жизни.

Важно выяснить предыдущий опыт конкретного пациента, ход его мышления, тревоги, условия повседневной жизни и на этой основе проводить консультирование. В руководствах обычно представлены общие принципы и конкретные шаги эффективного консультирования в отношении изменения поведения.

Психосоциальные факторы. Коррекция и лечение психосоциальных факторов могут противодействовать психологическому стрессу, депрессии, тревоге и тем самым способствовать изменению поведения, улучшению качества жизни и прогноза пациента.

Не на все психосоциальные факторы врачи могут воздействовать, но, зная механизмы их влияния на ССЗ, они могут предупредить их вредное воздействие. При выраженных симптомах депрессии, тревоги, враждебности пациентов рекомендуется направлять на психотерапию, медикаментозное или комбинированное лечение. В руководствах приведены основные принципы взаимодействия медицинского работника с пациентом, направленного на снижение влияния психосоциальных факторов; ориентированное на пациента общение

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (495) 623-93-84

e-mail: roganov@nrcpm.ru

[Оганов Р. Г.* — д.м.н., профессор, академик РАН, г.н.с., руководитель отдела профилактики коморбидных состояний, Масленникова Г. Я. — к.м.н., в.н.с. отдела].

лежит в их основе. Одновременно отмечается недостаток доказательств, что только лечение депрессии и тревоги без других профилактических мер приведет к предупреждению ССЗ и улучшению их прогноза.

Малоподвижный образ жизни и физическая активность. Регулярная физическая активность является основой профилактики ССЗ, улучшая физическое состояние и умственное здоровье. Для здоровых взрослых лиц всех возрастов рекомендации остаются прежними: 150 мин в нед. умеренной интенсивности или 75 мин большей интенсивности аэробной физической активности. Их следует рекомендовать всем лицам, ведущим малоподвижный образ жизни. При желании пациента заниматься интенсивной физической активностью необходимо проведение клинического обследования, включая тест с физической нагрузкой. Для укрепления костной системы, увеличения массы и силы мышц рекомендуются одновременно с аэробными выполнять как минимум 2 раза в нед. изотонические физические упражнения.

Курение. Прекращение курения является наиболее выигрышной стратегией профилактики ССЗ в плане соотношения стоимость/эффективность. Рекомендуется выявлять курильщиков, повторно советовать им прекратить курение, а при необходимости оказывать медикаментозную помощь, назначая никотинзаместительную терапию (НЗТ): варениклин, бупропион или их комбинацию (исключение — НЗТ и варениклин). Пассивное курение заметно увеличивает риск, поэтому некурящие нуждаются в защите. Электронные сигареты могут помочь в отказе от курения, но на них должны быть такие же маркировочные ограничения, как на обычные сигареты.

Питание. Здоровое питание рекомендуется как основа профилактики ССЗ для всех лиц. Если следовать принципам здорового питания, то нет необходимости в пищевых добавках.

Основные характеристики здорового питания:

- насыщенные жирные кислоты <10% от общей потребляемой энергии,
- трансформы ненасыщенных жиров <1% от общей потребляемой энергии,
- соль — 5 г, клетчатка — 30–45 г, фруктов ≥200 г, орехи — 30 г в сут., рыба — 1–2 раза в нед., алкоголь — 20 г для мужчин и 10 г для женщин.

В наблюдательных и случай-контроль исследованиях находили негативную ассоциацию между витаминами А, Е, В, С, однако интервенционные исследования не подтвердили эти наблюдения.

Функциональные продукты, содержащие фитостеролы, эффективны в снижении холестерина даже в дополнении к диете и статинам.

В то же время клинические исследования с конечными точками пока отсутствуют.

Масса тела (МТ). Избыточная МТ и ожирение ассоциируются с повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых и всех причин. Общая смертность наименьшая при индексе массы тела (ИМТ) от 20 до 25 кг/м² для лиц <60 лет. Дальнейшее снижение МТ не следует рассматривать перспективным для ССЗ. Поддержание оптимальной МТ оказывает благоприятный эффект на метаболические ФР: артериальное давление, липиды крови, толерантность к глюкозе, и таким образом снижает риск ССЗ и диабета.

Кроме количества общего жира важно его распределение. Отложение жира в области живота (интраабдоминальный жир) создает больший риск, чем подкожный жир.

При окружности талии ≥94 см у мужчин и ≥80 см у женщин рекомендуется не набирать больше вес, а при окружности талии ≥102 см у мужчин и ≥88 см у женщин необходимо рекомендовать снижение веса. Так как нормальные показатели окружности талии различаются в разных расовых и этнических группах, то определение ИМТ считается достаточным в рутинной практике.

Среди больных ишемической болезнью сердца (ИБС), с сердечной недостаточностью, после чрескожных коронарных вмешательств в ряде исследований наблюдался протективный эффект ожирения, что назвали парадоксом ожирения. Однако причины таких результатов остаются неясными, поэтому не следует рекомендовать повышение веса с протективной целью у подобных больных.

Диета, физические упражнения, изменение поведения остаются основными терапевтическими подходами при лечении ожирения. В случае их неэффективности дополнительными подходами являются медикаментозное лечение (орлистат) и бариатрическая хирургия.

Недостаточно изученными остаются оптимальные показатели ИМТ в пожилом возрасте и после сердечных событий.

Контроль липидов. Повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) этиологически связано с атеросклерозом, поэтому их снижение влияет благоприятно на риск сердечно-сосудистых событий. Низкий холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) ассоциируется с повышенным риском ССЗ, однако попытки повысить их уровень не сопровождались снижением риска сердечно-сосудистых событий.

Здоровый образ жизни и изменение питания рекомендуются всем для коррекции дислипидемии. Интенсивность вмешательства в основном зависит от общего сердечно-сосудистого риска.

Рекомендуются следующие целевые уровни ХС ЛНП:

- у пациентов очень высокого риска <1,8 ммоль/л или снижение как минимум на 50% от исходного уровня;

- у пациентов высокого риска $<2,6$ ммоль/л или снижение на 50% от исходного уровня;
- у остальных пациентов <3 ммоль/л.

Эти рекомендации целевых уровней являются результатом консенсуса, основанного на крупных эпидемиологических данных и результатов рандомизированных клинических исследований.

Современная липид-снижающая терапия включает: статины, фибраты, секвестранты желчных кислот, никотиновая кислота (ниацин), селективные ингибиторы абсорбции холестерина и PCSK 9 ингибиторы.

Статины являются препаратами первого выбора у больных с гиперхолестеринемией или комбинированной гиперлипидемией. Это объясняется тем, что статины, снижая уровень ХС ЛНП, уменьшают заболеваемость и смертность от ССЗ, потребность в коронарных вмешательствах, в эффективных дозах останавливают прогрессирование, и даже приводят к регрессии коронарного атеросклероза, снижают уровень триглицеридов и даже риск панкреатита. Комбинация статинов с эзетемибом оказывает благоприятный эффект если считать, что важно снижение уровня ХС ЛНП, а не каким образом это достигается.

Терапия статинами может сопровождаться повышением уровня печеночных энзимов, которое в большинстве случаев является обратимым, а также миопатией, однако рабдомиолиз развивается крайне редко. Так как статины принимаются длительно, то возможно их взаимодействие с другими лекарствами, что заслуживает особого внимания. В целом профиль безопасности статинов допустим, и ранние наблюдения об их возможном влиянии на развитие злокачественных новообразований, депрессии, когнитивных расстройств не подтвердились при больших мета-анализах. Повышение риска развития сахарного диабета небольшое и является дозозависимым. Пациенты должны это учитывать и придерживаться соответствующего образа жизни. В целом польза статинов заметно перевешивает риски, которые они могут вызвать.

Эзетемиб обычно рекомендуется применять совместно со статинами, когда не удается достигнуть целевых уровней ХС ЛНП.

Секвестранты желчных кислот плохо переносятся, могут повышать уровень триглицеридов плазмы, поэтому для рутинного использования не рекомендуются.

Фибраты и ниацин используются в основном для снижения триглицеридов и повышения уровня ХС ЛВП. Доказательства их положительного влияния на профилактику ССЗ ограничены и они не рекомендуются для рутинного назначения.

Недавно появившиеся ингибиторы PCSK9 до 60% снижают уровень ХС ЛНП, и могут использоваться в виде монотерапии или в комбинации со ста-

тинами. Окажут ли они предполагаемый эффект на снижение количества сердечно-сосудистых событий — изучается в масштабных исследованиях.

Для пациентов с дислипидемией может потребоваться комбинированная липид-снижающая терапия. Однако единственной комбинацией, имеющей доказательство клинической эффективности, является комбинация статина с эзетемибом.

Сахарный диабет. В профилактике сахарного диабета 2 типа очень важен многофакторный подход:

- контроль МТ с помощью диеты и физической активности;
- интенсивный контроль гипергликемии, что снижает риск микроваскулярных осложнений и в меньшей степени риск ССЗ;
- интенсивное лечение артериальной гипертонии, целевой уровень систолического артериального давления <140 мм рт.ст. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы рекомендуются в первую очередь;
- липид-снижающая терапия статинами всем пациентам с диабетом 2 и 1 типов >40 лет;
- у больных диабетом с ССЗ использование ингибитора SGLT 2 значительно снижает риск сердечно-сосудистой и общей смертности, что делает целесообразным его раннее назначение.

Контроль ФР у больных диабетом значительно снижает сердечно-сосудистую смертность, однако рост распространенности диабета создаст новые проблемы, поэтому следует прилагать больше усилий на профилактику этого опасного заболевания.

Изменение образа жизни должно быть среди первых мероприятий по профилактике диабета. Антитромбоцитарную терапию не рекомендуется применять больным диабетом без ССЗ.

Артериальная гипертония. Повышенное артериальное давление является основным ФР ИБС, сердечной недостаточности, cerebrovasкулярных заболеваний, болезни периферических артерий, хронических заболеваний почек.

Всем больным рекомендуются мероприятия по изменению образа жизни: контроль МТ, повышение физической активности, умеренное употребление алкоголя, ограничение соли, увеличение потребления овощей и фруктов, низкожировые молочные продукты.

Решение начать антигипертензивную терапию зависит от уровня артериального давления и суммарного кардиоваскулярного риска.

Благоприятный эффект терапии в основном зависит от степени снижения артериального давления, а не от класса использованного препарата. Любой из основных классов антигипертензивных препаратов может быть рекомендован для лечения артериальной гипертонии, т.к. их эффективность по снижению артериального давления существенно

не различается, и все зависит от конкретной клинической ситуации.

Большинство больных для контроля артериального давления нуждаются в комбинированной терапии, фиксированным комбинациям в одной таблетке двух препаратов рекомендуется отдавать предпочтение, т.к. это повышает приверженность пациентов лечению.

Целевой уровень артериального давления для лиц <60 лет <140/90 мм рт.ст., для лиц >60 лет — систолическое давление между 150-140 мм рт.ст.

Бета-блокаторы и тиазидные диуретики не рекомендуются назначать больным с множественными метаболическими ФР в связи с увеличением риска развития диабета.

Антитромбоцитарная терапия. Антитромбоцитарная терапия не рекомендуется лицам без ССЗ в связи с увеличением риска больших кровотечений. В случае имеющихся ССЗ или цереброваскулярных заболеваний использование моно- или двойной антитромбоцитарной терапии — аспирина и P2Y₁₂ ингибиторы, и ее продолжительность будут зависеть от остроты кардиоваскулярного события.

При остром коронарном синдроме двойная терапия рекомендуется в течение 12 мес., после этого срока обычно рекомендуют прием аспирина. При стабильной ИБС применение прасугрела и тикагрелора нецелесообразно.

Приверженность лечению лиц с высоким риском и больных ССЗ низкая. Существуют несколько типов вмешательств, эффективных в улучшении приверженности терапии. Рекомендуется насколько возможно упростить режим лечения

с последующим мониторингом и обратной связью, дать четкий совет пациенту относительно выгоды и возможных побочных эффектов лекарства, продолжительности лечения и времени приема препарата, спросить пациента о том, как препарат действует и обсудить с ним возможные причины плохой приверженности, учесть привычки и предпочтения пациента. В случае сохранения низкой приверженности предложить поведенческое вмешательство. Использование политаблетки может увеличить приверженность лечению.

Рекомендуется медицинским работникам быть примером в соблюдении принципов здорового образа жизни.

В целом можно отметить, что каких-то радикальных изменений в индивидуальной профилактике ССЗ за последние годы не произошло. В то же время руководства подробно освещают проблему профилактики ССЗ в целом, а не отдельных заболеваний или состояний. Руководства хорошо структурированы, и каждый раздел включает таблицы с конкретными рекомендациями по решению обсуждаемой проблемы с указанием их класса и уровня доказательности. Участие в составе группы по подготовке руководств и их рецензированию большого количества специалистов из разных стран, и не только Европы, дают основание считать, что они действительно объективно отражают современную ситуацию в Европе по профилактике ССЗ, и врачи могут их широко использовать в своей повседневной практике. Однако руководства не снимают персональной ответственности врачей при принятии решений в отношении конкретного пациента.

Лечение артериальной гипертензии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией

Согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Геронтологического общества при Российской академии наук, Российского медицинского общества по артериальной гипертензии

Рабочая группа по подготовке текста: Ткачева О. Н. (председатель), Рунихина Н. К., Котовская Ю. В., Шарашкина Н. В., Остапенко В. С.

Комитет экспертов: Анисимов В. Н., Архипов М. В., Баранова Е. И., Бойцов С. А., Болотнова Т. В., Виллеальде С. В., Галявич А. С., Гринштейн Ю. И., Драпкина О. М., Дупляков Д. В., Жернакова Ю. В., Захарова Н. О., Ильницкий А. Н., Караева Е. В., Карпов Ю. А., Кисляк О. А., Кобалава Ж. Д., Козиолова Н. А., Конради А. О., Мартынов А. И., Медведева И. В., Моисеев В. С., Недогода С. В., Оганов Р. Г., Орлова Я. А., Остроумова О. Д., Ощепкова Е. В., Подзолков В. И., Прощаев К. И., Скибицкий В. В., Фомин И. В., Фролова Е. В., Хавинсон В. Х., Чазова И. Е., Чесникова А. И., Чукаева И. И., Шабалин В. Н.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(1): 8–21
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-8-21>

Поступила 15/01-2017
Принята к публикации 08/02-2017

Arterial hypertension management in patients aged older than 80 years and patients with the senile asthenia

A position agreement of the experts of Russian association of gerontologists and geriatricians, Gerontological society of Russian Academy of Sciences, Russian medical society for arterial hypertension

Task Force Members: Tkacheva O. N. (Chairperson), Runikhina N. K., Kotovskaya Yu. V., Sharashkina N. V., Ostapenko V. S.

Expert Committee: Anisimov V. N., Arkhipov M. V., Baranova E. I., Boytsov S. A., Bolotnova T. V., Villevalde S. V., Galyavich A. S., Grinshtein Yu. I., Drapkina O. M., Duplyakov D. V., Zhernakova Yu. V., Zakharova N. O., Ilnitsky A. N., Karaeva E. V., Karpov Yu. A., Kisliak O. A., Kobalava Zh. D., Koziovalova N. A., Konradi A. O., Martynov A. I., Medvedeva I. V., Moiseev V. S., Nedogoda S. V., Oganov R. G., Orlova Ya. A., Ostroumova O. D., Oschepkova E. V., Podzolkov V. I., Proschaev K. I., Skibitsky V. V., Fomin I. V., Frolova E. V., Khavinson V. Kh., Chazova I. E., Chesnikova A. I., Chukaeva I. I., Shabalin V. N.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(1): 8–21
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-8-21>

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АК — антагонисты кальция, БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЕОАГ — Европейское общество по артериальной гипертензии, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, КГО — комплексная гериатрическая оценка, РКИ — рандомизированные клинические исследования, САД — систолическое артериальное давление, ССА — синдром старческой астении, ТД — тиазидные/тиазидоподобные диуретики, β-АБ — бета-адреноблокаторы, HYVET — Hypertension in the Very Elderly Double Blind Trial, SPRINT — Systolic Blood Pressure Intervention Trial.

Введение

Обобщенный термин “артериальная гипертензия (АГ) у пожилых” объединяет гетерогенную группу пациентов пожилого (60–74 лет) и старческого (75–89 лет) возраста, а также долгожителей ≥90 лет. Такое обобщение не учитывает, что с возрастом, особенно >80 лет, растет частота развития

синдрома старческой астении (ССА, код R54 по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, соответствующего термину frailty в англоязычной литературе). Появление и прогрессирование ССА повышает риск развития зависимости от посторонней помощи и ухудшает прогноз пациента; это принципиально меняет приоритеты

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (916) 634-67-35

e-mail: kotovskaya@bk.ru

[Ткачева О. Н. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой болезней старения ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, директор Российского геронтологического научно-клинического центра, Рунихина Н. К. — д.м.н., профессор кафедры болезней старения ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, заместитель директора Российского геронтологического научно-клинического центра, Котовская Ю. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и персонализированной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, Шарашкина Н. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории гериатрии Российского геронтологического научно-клинического центра ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Остапенко В. С. — ассистент кафедры болезней старения ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ].

ведения пациентов. При этом старение является не единственной причиной ССА (таблица 1).

Контролируемые рандомизированные клинические исследования (РКИ) предоставили убедительные доказательства снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности на фоне антигипертензивной терапии (АГТ) у пожилых людей при лечении систолической и изолированной систолической АГ и дали основания полагать, что эффективная АГТ может отдалить развитие составляющих ССА, в частности деменции. Особо отметить в этом отношении можно результаты исследования Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe trial), которое продемонстрировало достоверное снижение частоты деменции на фоне активной терапии, основанной на антагонисте кальция (АК) нитрендипине, по сравнению с плацебо у пожилых пациентов с изолированной систолической АГ [1]. В настоящее время АГТ относится к доказанным факторам, снижающим риск развития болезни Альцгеймера [2].

Лечение АГ у пациентов ≥ 80 лет заслуживает отдельного обсуждения. Эта возрастная группа растет быстрее, чем какая-либо другая, а ожидаемая продолжительность жизни этих людей за последние 50 лет выросла на 50%. Заболеваемость, коморбидность и потеря способности к самообслуживанию существенно возрастают после 80 лет [3-5].

Пациенты в возрасте ≥ 80 лет длительное время были мало представлены в РКИ, в связи с чем до получения результатов HYVET (Hypertension in the Very Elderly Double Blind Trial), в которое включены пациенты с АГ именно этой возрастной группы, вопрос о пользе АГТ у этой категории людей оставался открытым [6]. Однако в силу критериев формирования группы наблюдения, и это исследование не дало полного ответа, поскольку, как и предыдущие исследования, не включало пациентов, находящихся в домах престарелых и/или страдающих деменцией. Иными словами, данные по лечению АГ у пациентов ≥ 80 лет по-прежнему ограничены, но определенно указывают на то, что тактика их ведения должна отличаться от пациентов более молодого возраста.

В 2011г Американской ассоциацией сердца и Американской Коллегией кардиологов впервые был опубликован отдельный документ, посвященный лечению АГ у пожилых, в котором были сделаны акценты на проблемы лечения АГ у пациентов старческого возраста с ССА [7]. В частности, подчеркивалось, что, несмотря на накопленные данные о пользе лечения, не следует назначать АГТ всем без исключения пациентам с АГ ≥ 80 лет, и, что при решении о начале лечения врач должен учитывать общее состояние больного.

В том же году группа пациентов с АГ ≥ 80 лет впервые была выделена в общих рекомендациях по АГ британских экспертов [8], которые на осно-

вании исследования HYVET установили для этой популяции более высокие уровни артериального давления (АД) для начала АГТ и его целевые значения.

В 2013г рекомендации Европейского общества по АГ (ЕОАГ) и Европейского общества кардиологов (ЕОК) по ведению АГ не только выделили группу пациентов ≥ 80 лет, установив для них особые уровни АД для начала АГТ и целевого АД, но и ввели разделение пациентов пожилого возраста на “крепких” и “хрупких” [9], подразумевая знания врачами критериев их выделения и наличие достаточно развитой системы оказания гериатрической помощи в европейских странах.

Признание ограниченности данных по ведению АГ у пациентов старческого возраста, необходимости особого подхода и участия гериатра в их ведении привело к созданию в 2015г ЕОАГ, ЕОК и Обществом Гериатрической Медицины Евросоюза совместной Рабочей группы для изучения особенностей течения АГ у лиц >80 лет, результатом работы которой стала публикация мнения экспертов по этому вопросу в 2016г [10, 11].

В РФ развитие гериатрической помощи существенно отстает от европейских стран, однако в последние годы значительно повысилось внимание к проблемам пациентов пожилого и старческого возрастов. В 2016г Минздравом России был утвержден Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю “гериатрия” (Приказ № 38н от 29.01.2016г) [12]. В соответствии с Порядком гериатрическая помощь оказывается пожилым (≥ 60 лет) пациентам с ССА. Основной целью гериатрической помощи является предупреждение развития преждевременного старения, сохранение и восстановление способности пациентов к самообслуживанию, функциональной активности и независимости от посторонней помощи в повседневной жизни, улучшение качества жизни, снижение смертности.

Таблица 1

ССА: ключевые положения

- ССА — ассоциированный с возрастом синдром, отражающий накопление дефицитов функций организма, связанных со старением. Риск развития ССА особенно возрастает после 80 лет.
- Развитие и прогрессирование ССА повышает риск развития зависимости от посторонней помощи и ухудшает прогноз пациента.
- Существует широкая межиндивидуальная вариабельность времени начала старения с появлением признаков ССА и скорости его прогрессирования.
- Возможно, как раннее (преждевременное) старение с появлением признаков ССА в возрасте 60-70 лет. У ряда людей ССА не развивается и в очень преклонном возрасте.
- Развитие ССА меняет взаимосвязь между традиционными факторами риска смерти, в т.ч. сердечно-сосудистой, и исходами, что требует особых подходов к их коррекции.

Таблица 2

Мишени старческой астении

Система	Проявления старческой астении
Костно-мышечная система	Снижение мышечной массы Нарушение мышечной терморегуляции Снижение потребления мышцами кислорода Нарушение иннервации мышечной ткани Снижение мышечной выносливости
Иммунная система	Снижение продукция иммуноглобулинов А и G, ИЛ-2 Активация продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-6)
Нейроэндокринная система	Снижение продукции и содержание гормона роста, эстрогена и тестостерона, инсулиноподобного фактора роста — 1, витамина D Увеличение инсулинорезистентности Повышение симпатического тонуса Нарастание стероидной дисрегуляции

Примечание: ИЛ — интерлейкин.

В марте 2016г Российским геронтологическим научно-клиническим центром была инициирована подготовка документа, отражающего согласованное мнение российских экспертов в области гериатрии и АГ.

Цели документа:

- информировать врачей, связанных с лечением АГ, о ССА, его скрининге и показаниях для консультации гериатра,
- привлечь внимание врача к клинически значимым феноменам при измерении АД у пациентов пожилого и старческого возрастов, прежде всего, ортостатической гипотонии,
- суммировать информацию о взаимосвязи АД с исходами у очень пожилых и при ССА,
- представить современное состояние проблемы лечения АГ у пациентов ≥ 80 лет и пациентов с ССА,
- предоставить согласованное мнение экспертов по ключевым вопросам ведения АГ у пациентов ≥ 80 лет и пациентов с ССА.

Синдром старческой астении: определение, патогенез, эпидемиология, диагностика

Определение. Старческая астения — ассоциированный с возрастом синдром, основными клиническими проявлениями которого являются общая слабость, медлительность и/или непреднамеренная потеря веса, снижение физической и функциональной активности многих систем, снижение адаптационного и восстановительного резервов организма. ССА способствует развитию зависимости от посторонней помощи в повседневной жизни, утрате способности к самообслуживанию и ухудшает прогноз состояния здоровья [13, 14].

Патогенез старческой астении. “Мишенями” ССА являются костно-мышечная, иммунная и нейроэндокринная системы (таблица 2) [15].

Основу патогенеза ССА составляют три тесно взаимосвязанных возраст-зависимых состояния: синдром недостаточности питания (мальнутриция), саркопении и снижение метаболического индекса [16].

Синдром мальнутриции развивается вследствие ассоциированных с процессом старения снижения здоровья ротовой полости, уменьшения вкусовой чувствительности и появления синдрома “быстрого насыщения”. В результате снижается аппетит, объем и качество потребляемой пищи. Основные клинические проявления синдрома мальнутриции включают снижение мышечной силы и выносливости, уменьшение физической активности, активности в повседневной жизни, снижение массы тела. Саркопении или возраст-ассоциированная мышечная слабость — следствие повышения активности субклинического воспаления, окислительного стресса и взаимодействия этих факторов с мальнутрицией. Саркопении — пусковой патогенетический фактор развития нарушений баланса, синдрома падений, остеопении. При саркопении снижается чувствительность периферических тканей к инсулину и интенсивность метаболических процессов. Все это вместе приводит к нарушению функционирования всех органов и систем, включая когнитивные функции. При минимальных внешних или внутренних воздействиях этот замкнутый патологический круг — синдром мальнутриции, саркопении, снижение метаболического индекса и уровня физической активности, способен в минимальные сроки привести к ухудшению состояния здоровья, инвалидности и смерти. Следует отметить, что развитию саркопении в пожилом и старческом возрастах способствует недостаточная физическая активность в среднем возрасте и/или ее снижение по мере старения. У лиц с ожирением снижение мышечной массы может быть “замаскировано” высокой общей массой тела (саркопеническое ожирение). Поэтому выявление саркопении требует специальных методов исследования, а также прямой и косвенной оценки мышечной силы и сохранности мышечных функций: динамометрия, скорость ходьбы и т.д.

Хорошо документировано, что длительный анамнез повышенного АД способствует развитию ССА и других гериатрических синдромов у пожилых пациентов [17-19].

ССА тесно ассоциирован с инвалидностью и сопутствующими заболеваниями, но может развиваться самостоятельно [20]. Риск развития ССА у пациентов с несколькими хроническими заболеваниями значительно выше [21]. У ~50% пожилых людей выявляется старческая преастения. Считается, что при отсутствии адекватных мер лечения

и реабилитации преаестения переходит в развернутую форму в течение 4–5 лет [14].

Эпидемиология. Распространенность ССА составляет 14% среди самостоятельно живущих лиц ≥ 65 лет, но эти данные могут значительно варьировать в зависимости от метода выявления [22]. Распространенность ССА увеличивается с возрастом, достигая 16% среди людей в возрасте 80–84 лет и 26% в возрасте ≥ 85 лет [23]. Значительно чаще ССА встречается среди проживающих в домах престарелых и пациентов с хроническими заболеваниями и присутствует почти у половины пациентов с хронической сердечной недостаточностью или хронической обструктивной болезнью легких, у каждого пятого пациента с хронической болезнью почек 3б–5 стадий [24, 25].

По данным российской программы “ХРУСТАЛЬ”, по крайней мере, 25% людей >65 лет частично зависимы в повседневной жизни, при этом зависимость определяется именно функциональными нарушениями, а не количеством сопутствующих заболеваний [26].

Диагностика и алгоритм ведения. ССА включает >85 различных гериатрических синдромов, основными из которых являются падения, недостаточность питания (мальнутриция), саркопения (уменьшение массы и силы мышечной ткани), недержание мочи, сенсорные дефициты, когнитивные нарушения, депрессия. Осведомленность о ССА и наиболее распространенных гериатрических синдромах становится неотъемлемой частью клинической практики врачей различных специальностей, особенно врачей общей практики, семейных врачей и терапевтов.

В алгоритме выявления ССА можно выделить две составляющие: качественное выявление фенотипа и количественную оценку ССА с использованием индекса ССА (рисунок 1). Эти не альтернативные, но взаимодополняющие подходы к оценке пожилого человека, предназначенные для разных целей.

Качественный подход больше подходит для немедленного выявления пожилых людей с признаками ССА и отбора пациентов для обязательного последующего обследования врачом-гериатром — комплексной гериатрической оценки (КГО) [27]. В основе качественного подхода лежит классическое определение ССА, которое включает в себя сочетание пяти компонентов:

- потеря веса (саркопения),
- снижение силы кисти, доказанное динамометрией,
- выраженная слабость и повышенная утомляемость,
- снижение скорости передвижения,
- значительное снижение физической активности.

ССА устанавливается при наличии ≥ 3 признаков [13].

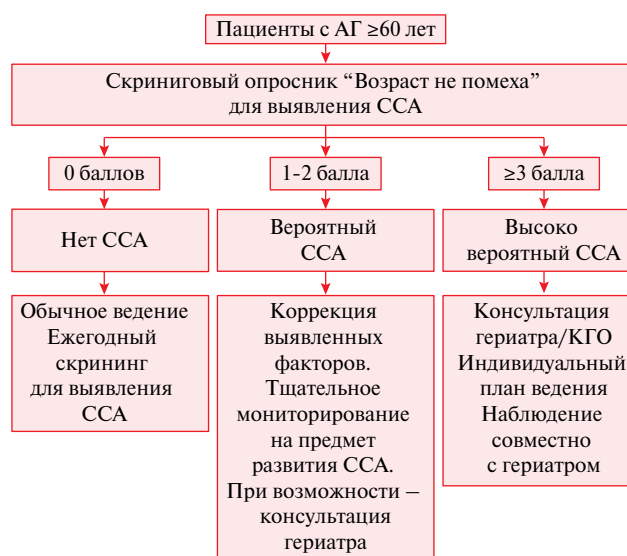


Рис. 1 Алгоритм диагностики ССА.

Как следует из определения, даже качественная диагностика ССА требует специального оборудования (динамометра), пространства и времени для определения скорости ходьбы, что ограничивает возможности использования такого подхода в широкой клинической практике, например, участковым терапевтом. Поэтому для скрининга используются опросники, в частности, “Возраст не помеха” (РГНКЦ, 2016), учитывающий основные компоненты ССА (таблица 3) [https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/032/212/original/000/032/212/original/алгоритм_по_синдрому_старческой_астении.pdf?1471422279].

Семь вопросов позволяют выявить наиболее распространенные гериатрические синдромы: клинические проявления саркопении, когнитивные нарушения, расстройства настроения, недержание мочи, недоедание, нарушение походки и равновесия, снижение слуха и зрения [28, 29]. Важно отметить, что в зависимости от клинической ситуации информация, необходимая для применения этой скрининговой шкалы, может быть получена как при сборе анамнеза — врач задает соответствующие вопросы по ходу беседы с пациентом в любом порядке, так и путем использования данного опросника как анкеты. Ключевым является знание врача о необходимости получения и соответствующей интерпретации информации по семи вопросам шкалы “Возраст не помеха”. Результаты опросника позволяют определить потребность в консультации гериатра и выполнении КГО (рисунок 1). КГО — междисциплинарный диагностический процесс, результатом которого является разработка комплекса мер, направленных на долгосрочную поддержку пожилого человека, создание координированного плана лечения и долговременного наблю-

Таблица 3

Скрининговый опросник “Возраст не помеха” для выявления ССА

№	Вопросы	Ответ
1	Похудели ли Вы на ≥ 5 кг за последние 6 мес.?* (Вес)	Да/Нет
2	Испытываете ли Вы какие-либо ограничения в повседневной жизни из-за снижения ЗРения или Слуха?	Да/Нет
3	Были ли у Вас в течение последнего года Травмы, связанные с падением?	Да/Нет
4	Чувствуете ли Вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении последних недель? (Настроение)	Да/Нет
5	Есть ли у Вас проблемы с Памятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать?	Да/Нет
6	Страдаете ли Вы недержанием Мочи?	Да/Нет
7	Испытываете ли Вы трудности в перемещении по дому или на улице? (Ходьба до 100 м/ подъем на 1 лестничный пролет)	Да/Нет

Примечание: * — имеется в виду непреднамеренное снижение веса. Выявление этого синдрома требует анализа клинической ситуации с тщательной оценкой характера питания и онконастороженностью. За каждый ответ “Да” начисляется 1 балл. 3 балла — высоковероятен ССА, показана консультация гериатра с составлением индивидуального плана ведения пациента. 2 балла — вероятен ССА (“преаестения”), коррекция выявленных нарушений, при возможности может быть рассмотрено направление к гериатру. 0 баллов — нет ССА.

Название опросника “**ВоЗРАСТ Не ПоМеХа**” подсказывает врачу параметры, требующие оценки: В — вес, ЗР — зрение, С — слух, Т — травмы, Н — настроение, П — память, М — моча, Х — ходьба.

Таблица 4

Составляющие комплексной гериатрической оценки

Компонент КГО	Описание
Анамнез	Условия жизни, качество питания, сна, наличие хронической боли, потребности в помощи, отношение к старости, жизненные приоритеты
Физический статус	Выявление гериатрических синдромов, например, синдрома падений, недержания мочи, мальнутриции, снижение физической активности и др.
Функциональный статус	Оценка базовой и инструментальной функциональной активности, тесты для оценки мобильности, определение мышечной силы
Нейропсихическое исследование	Выявление изменений психического статуса — когнитивный дефицит, деменция, депрессия, психологических особенностей личности
Социальный статус	Выявление социальной роли и характера социальных взаимоотношений; условия проживания, потребность социальной помощи и уходе

Таблица 5

Профилактика ССА

F — food intake maintenance	X — ходьба и тренировка мышц
R — resistance exercises	P — рациональное питание
A — atherosclerosis prevention	Y — улучшение баланса
I — isolation avoidance	П — профилактика осложнений атеросклероза
L — limit pain	К — купирование боли и коррекция гериатрических синдромов
T — tai-chi or other balance exercises	И — избегание социальной изоляции
Y — yearly functional checking	Е — ежегодная оценка функциональной активности

дения (таблица 4). КГО позволяет количественно оценить накопленные дефициты в физическом, функциональном, когнитивном, психологическом и социальном статусах пациента и определить индекс “хрупкости”. Индекс ССА по данным КГО более точно определяет состояние пациента, более чувствителен к изменениям, чем качественно выявленная ССА [30, 31]. В настоящее время нет унифицированного подхода к определению индекса ССА, и методология его расчета зависит от детализации КГО. Как правило, для корректного определения

индекса “хрупкости” требуется оценка не менее 40 параметров.

Гериатр составляет индивидуальный план ведения пациента, который включает рекомендации по диете, физической активности, медикаментозной и немедикаментозной терапии, обустройству быта, необходимости адаптивных технологий, социальной поддержки и ухода. Могут быть даны рекомендации для семьи или опекуна, сиделки, осуществляющих уход за пожилым пациентом с ССА.

Профилактика. Профилактика развития ССА и его прогрессирования включает комплекс мер, направленных на обеспечение полноценного питания, поддержание физической и социальной активности, профилактику возраст-ассоциированных заболеваний, в т.ч. атеросклеротических осложнений и гериатрических синдромов (таблица 5).

Артериальное давление и синдром старческой астении

Повышенное АД. Установлено, что повышенное АД в среднем возрасте ассоциировано с худшим физическим состоянием и функциональным статусом

сом (инвалидностью) в пожилом возрасте [18]. Однако взаимосвязь повышенного АД у людей в старшем возрасте с их физической и функциональной активностью не однозначна. При одномоментном обследовании пожилых людей была выявлена ассоциация повышенного АД с инвалидностью, медленной скоростью или нарушением ходьбы, снижением инструментальной и повседневной деятельности. В проспективных исследованиях было установлено, что в возрасте 70-80 лет не только высокое АД ассоциировано со снижением скорости ходьбы, но и низкое АД связано с ухудшением физического состояния, в частности, со снижением силы рук [19].

У пациентов старческого возраста с ССА низкий уровень АД взаимосвязан с ухудшением когнитивного статуса. У пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями низкий уровень диастолического АД (ДАД) был связан с прогрессированием атрофии мозга и ухудшением функционирования [32, 33]. Было выявлено, что уровень АД у людей старческого возраста постепенно начинает снижаться за 3 года до смерти [34]. В группе пациентов >85 лет высокое АД ассоциировалось с лучшей выживаемостью в отличие от данных для 75-летних пациентов, у которых отмечалась общая закономерность связи АД и ухудшения прогноза жизни [35].

Таким образом, для людей старшего возраста снижение уровня АД (низкие показатели, как систолического (САД), так и ДАД), вероятно, является индикатором старения сердечно-сосудистой системы, сопровождается гипоперфузией жизненно важных органов, прежде всего, головного мозга, и прогрессированием когнитивных, физических и функциональных расстройств. Высокое АД у очень пожилых людей может быть компенсаторным механизмом для поддержания перфузии органов и, в конечном счете, предотвращать заболеваемость и функциональный дефицит.

Ортостатическая гипотония является распространенным клиническим синдромом у пожилых пациентов, независимым фактором риска развития ССА, падений, сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Для оценки ортостатической реакции АД у пожилых пациентов рекомендуется выполнять измерение АД и частоты сердечных сокращений после не менее 7 мин в положении лежа и через 1, 2 и 3 мин после перехода в вертикальное положение. Ортостатическая гипотония — снижение АД на $\geq 20/10$ мм рт.ст. при переходе в вертикальное положение у нормотензивных пациентов или $30/10$ мм рт.ст. у пациентов с АД в положении лежа (САД ≥ 160 мм рт.ст.) [36].

Пожилым возрастом считается фактором, ассоциированным с повышением частоты ортостатической гипотонии [37]. Так, по данным исследования

TILDA (The Irish Longitudinal Study on Ageing) частота ортостатической гипотонии в общей популяции составляет 6,9%, тогда как среди лиц >80 лет, это явление встречается почти в 3 раза чаще (18,5%) [38].

Физиологические причины, обусловленные старением, приводят к уменьшению чувствительности барорецепторов и α -адренергической вазоконстрикторной реакции при симпатической активации, снижению активности блуждающего нерва, уменьшению концентрационной способности почек, повышению сосудистой жесткости, уменьшению диастолического объема левого желудочка и обуславливают широкое распространение ортостатической гипотонии в пожилом и старческом возрастах. Способствуют возникновению ортостатической гипотонии и внешние факторы (недоедание, обезвоживание), различные заболевания, прежде всего, сердечно-сосудистые и неврологические, использование препаратов как антигипертензивных, так и тех, для которых снижение АД является побочным эффектом: фенотиазиды, трициклические антидепрессанты, антипсихотические, миорелаксанты и др. [36].

Ортостатическая гипотония может быть бессимптомной либо проявляться симптомами, среди которых наиболее характерны головокружение, “легкость в голове”, пресинкопе, синкопе. Нередко пациенты испытывают общую слабость, тошноту, когнитивный дефицит, ватность ног, головную боль, нечеткость зрения, боли в области шеи, ортостатическую одышку и боли в груди [36]. Симптомы ортостатической гипотонии появляются при вставании, либо через некоторое время пребывания в положении стоя и проходят в положении лежа или сидя. Симптомы могут усугубляться при нагрузке, длительном пребывании в положении стоя, повышении температуры окружающей среды или после приема пищи.

Имеются данные о том, что ортостатическая гипотония сопровождается более высокой смертностью и более высокой частотой сердечной сосудистых событий [39-41].

АД, особенно неконтролируемая, повышает частоту ортостатической гипотонии. Долгое время было принято считать, что снижение АД при применении антигипертензивных препаратов может усугубить ортостатическую гипотонию и увеличить риск падений у пожилых людей, но существующие в настоящее время данные не подтверждают эту точку зрения. Например, в Бостонском исследовании ($n=722$ в возрасте ≥ 70 лет) с АД и без было показано, что распространенность ортостатической гипотонии у пациентов с контролируемой АД ниже, чем при неконтролируемой АД, а при неконтролируемой АД в сочетании с ортостатической систолической гипотонией риск падений в течение года увеличива-

Таблица 6

Лечение АГ у пожилых: открытые вопросы

- Существует ли польза АГТ у пожилых людей с ССА
- Одинакова ли польза АГТ для пациентов с ССА и без такового?
- Исходный уровень АД для назначения медикаментозной терапии у пациентов с ССА?
- Целевой уровень АД для достижения оптимального соотношения польза/риск?

ется в 2,5 раза [42]. У пациентов с неконтролируемой АГ и ортостатической гипотонией падения ассоциированы с нарушением равновесия при вставании в первые несколько сек из-за невозможности поддержать адекватную перфузию головного мозга, повышен риск травм и смерти [43, 44].

Ортостатическая гипертензия — феномен, которому уделяется значительно меньше внимания, чем ортостатической гипотонии, четкие критерии отсутствуют. В последние годы появились данные о том, что такой вид ортостатической реакции также является прогностически неблагоприятным, повышая риск ишемического инсульта в 2,5 раза [45]. Установлено, что ортостатическая гипертензия ассоциирована с возрастом, АГ, сахарным диабетом, дислипидемией. Существуют данные о том, что ортостатическую гипертензию можно рассматривать как маркер предгипертензии и предиктор развития АГ в будущем (относительный риск составляет от 2,17 до 4,74 в зависимости от пола и расы), а также как маркер скрытой гипертензии [45]. Последнее придает ортостатической гипертензии особую значимость, особенно в возрастных группах, для которых однозначно установлено неблагоприятное значение собственно повышенного АД и скрытой АГ. У пациентов очень пожилого возраста и с ССА значение ортостатического повышения АД не столь однозначно, поскольку может быть следствием значительного физического усилия, необходимого для вставания.

Наиболее вероятно, риск исходов имеет U-образную зависимость от типа ортостатической реакции. У пожилых и пациентов старческого возраста оба феномена — ортостатической гипотонии и ортостатической гипертензии, могут отражать дисрегуляцию АД, связанную с возрастом.

Различия САД между руками также могут иметь важное значение в пожилом возрасте. Разница САД между руками ≥ 10 мм рт.ст. считается специфичным, хотя и недостаточно чувствительным, признаком стеноза супрааортальных артерий и независимо ассоциирована с развитием ишемической болезни сердца в будущем, повышением риска инсульта и увеличением сердечно-сосудистой смертности [46-49]. Установлена независимая взаимосвязь различий между руками > 10 мм рт.ст. с возрастом, индексом массы тела, дислипидемией, лодыжечно-плечевым индексом и АГ, артериальной ригид-

ностью — каротидно-фemorальной скоростью распространения пульсовой волны [50-53]. Для пациентов с ССА данные о прогностическом значении этого феномена отсутствуют.

Псевдогипертензия у пожилых — ситуация, когда показатели АД при аускультативном измерении не соответствуют истинному уровню АД при внутриаrтериальной регистрации. Распространенность феномена оценивается в 3-4% среди лиц ≥ 80 лет. Данный феномен обусловлен “несдавливаемостью” периферических сосудов вследствие их кальцификации и может быть обнаружен при использовании так называемого “маневра Ослера”. Проведение этого теста требует нагнетания воздуха в манжету выше уровня САД с одновременной пальпацией плечевой или лучевой артерий. Проба считается положительной, если хотя бы на одной из этих артерий пульсация сохраняется. Более надежным способом выявления несдавливаемых артерий является ультразвуковое исследование плечевой артерии. Данные о распространенности феномена псевдогипертензии и его клиническом значении достаточно противоречивы.

Лечение АГ у пациентов ≥ 80 лет: данные клинических исследований

В отношении лечения АГ у пациентов с ССА остается открытым ряд принципиальных вопросов (таблица 6), но очевидно, что тактика их ведения должна отличаться от таковой в отношении пациентов без ССА (таблица 7). Принимая во внимание рост частоты ССА с возрастом, вопросы и ограничения лечения АГ у пожилых пациентов касаются, прежде всего, людей ≥ 80 лет. Однако эти вопросы могут быть актуальными и для людей более молодого возраста (60-70 лет) с преждевременным старением.

Современные рекомендации по ведению АГ у лиц ≥ 80 лет основаны на результатах исследования HYVET. Напомним, что это исследование было первым, специально спланированным, рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым у больных АГ этого возраста. Результаты исследования HYVET показали, что у пациентов с АГ ≥ 80 лет назначение индапамида-ретард при необходимости в сочетании с ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) периндоприлом ведет к существенному снижению риска наступления сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин в сравнении с плацебо [6, 54].

Несмотря на убедительность данных, сохраняется ряд ограничений в отношении лечения АГ у пациентов ≥ 80 лет [6-11, 55, 56]. Во-первых, в настоящее время HYVET остается единственным РКИ, в ходе которого решался вопрос о пользе АГТ в этой возрастной группе. Необходимы дополнительные исследования. Во-вторых, в виду того, что возраст

Таблица 7

Рекомендации по началу АГТ и целевым уровням АД у людей пожилого и очень пожилого возрастов

Категория пациентов	Начало АГТ и целевые значения АД	Примечание
60-79 лет без старческой астении	Начало АГТ в зависимости от категории риска сердечно-сосудистых событий. АГТ показана всем пациентам с САД ≥ 160 мм рт.ст. Целевой уровень АД 140-150 мм рт.ст. Начало АГТ может быть рассмотрено при САД ≥ 140 мм рт.ст. с достижением целевого уровня < 140 мм рт.ст. при условии хорошей переносимости лечения.	При развитии старческой астении у пациентов в возрасте 60-79 лет применяются рекомендации для пациентов ≥ 80 лет со старческой астенией. Обязательно проведение ортостатической пробы до и на фоне АГТ. При выявлении ортостатической гипотонии следует оценивать способствующие ей факторы: сопутствующее лечение, недоедание, обезвоживание.
≥ 80 лет без старческой астении	Начало АГТ при САД ≥ 160 мм рт.ст. либо продолжать предшествующую АГТ при условии ее хорошей переносимости. Целевое САД 140-150 мм рт.ст. При достижении уровня САД < 130 мм рт.ст. дозы препаратов должны быть уменьшены вплоть до отмены. Начинать АГТ с низкой дозы одного препарата. Комбинированную АГТ назначать только при неэффективной монотерапии. Тщательное мониторирование в отношении появления признаков старческой астении.	Начало АГТ или смена лекарственных препаратов и их доз увеличивает риск падений. Для пациентов ≥ 80 лет со старческой астенией в качестве немедикаментозных мер не рекомендовано снижение веса и ограничение соли.
≥ 80 лет со старческой астенией	Индивидуальный подход на основе результатов КГО с определением целевых значений АД и тактики АГТ. Начало АГТ с низких доз и монотерапии под тщательным контролем КГО.	

Примечание: ортостатическая проба — измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) после не менее 7 мин в положении лежа и через 1, 2 и 3 мин после перехода в вертикальное положение. Ортостатическая гипотония — снижение САД на ≥ 20 мм рт.ст. (≥ 30 мм рт.ст. при САД в положении лежа ≥ 160 мм рт.ст.) и/или ДАД на ≥ 10 мм рт.ст. в вертикальное положение из положения лежа в любой из трех точек измерения, или регистрация САД < 90 мм рт.ст. в любой из трех точек измерения в вертикальном положении независимо от уровня САД в положении лежа.

73% участников исследования HUYET был 80-84 года, 22% — 85-89 лет, эффект лечения АГ у пациентов, возраст которых близок к 90 годам или превышает его, в значительной степени остается неизученным. В-третьих, исследование было преждевременно остановлено комитетом по мониторингу безопасности в виду доказательства положительного эффекта АГТ, и период наблюдения был коротким (1,8 года). В дальнейшем, открытое наблюдение в течение 1 года после окончания HUYET показало снижение частоты сердечно-сосудистых событий в группе активной терапии [55], однако, по-прежнему необходимо определить и более долгосрочные преимущества лечения, что важно, принимая во внимание рост ожидаемой продолжительности жизни в этой возрастной категории. В-четвертых, критерии отбора пациентов были таковы, что в исследование HUYET были включены пациенты в хорошем физическом и психическом состоянии, а пациенты с ССА и с множественными заболеваниями, в основном представляющие этот возраст, — исключались. Не включали пациентов с ортостатической гипотонией [6].

Дополнительный анализ исследования HUYET не выявил влияния индекса ССА, определенного

на основании некоторых лабораторных данных и ответов на выборочные вопросы шкал для оценки когнитивного статуса, качества жизни и др., использованных в исследовании, на преимущества АГТ [57]. Такие результаты оптимистичны, но следует помнить о том, что в HUYET не изучали влияние терапии у пациентов с ССА, а также пациентов с полиморбидностью.

Результаты ряда исследований указывают на потенциальное отрицательное влияние ССА на исходы у пациентов с АГ, особенно у получающих АГТ. Например, есть данные о том, что САД у пациентов с большей скоростью ходьбы коррелирует со смертностью, в то время как такая взаимосвязь отсутствует у пациентов с медленной скоростью ходьбы [58]. У пациентов, которые не в состоянии выполнить тест на скорость ходьбы, АД было отрицательно связано с риском смерти [7]. В Миланской гериатрической популяции более высокое САД ассоциировалось с более низкой смертностью среди лиц в возрасте ≥ 75 лет, у которых по результатам теста Mini Mental State Examination было < 25 баллов или < 6 баллов по шкале оценки активности в повседневной жизни [59]. Исследова-

ние PARTAGE (Predictive Value of Blood Pressure and Arterial Stiffness in Institutionalized Very Aged Population) показало, что закономерности, выявляемые у пациентов среднего возраста, не обязательно присутствуют у пациентов ≥ 80 лет, проживающих в домах престарелых [60-62]. У этих пациентов значения АД при стандартной процедуре клинического измерения врачом были сопоставимы с таковыми при повторных утренних и вечерних измерениях в течение 3 сут. самостоятельного измерения АД [60], и наблюдалась обратная связь между основными исходами: общей смертностью и основными сердечно-сосудистыми событиями, и САД, измеряемым врачом или самостоятельно пациентом [61]. Интересно, что в данном исследовании смертность у больных с САД < 130 мм рт.ст., получавших ≥ 2 антигипертензивных препарата, была выше по сравнению с имеющими тот же уровень АД, но на фоне одного препарата или без приема АГТ [62]. В другом исследовании более выраженное снижение когнитивных функций отмечалось у пожилых пациентов, получавших АГТ и с САД < 128 мм рт.ст., а у пациентов, не получавших АГТ, такой уровень САД не ассоциировался с ухудшением когнитивных функций [63].

В отношении людей очень пожилого возраста особенно важно помнить, что низкое АД и ортостатическая гипотония могут быть связаны с обмороками, падениями, а значит с травмами и переломами [64-66]. Таким образом, для престарелых пациентов с ССА до назначения лечения следует сопоставлять преимущества, в т.ч. и сохранение способности к самообслуживанию, и риски, ассоциированные с АГТ. Эти пациенты подвержены риску событий, связанных не только с высоким АД, но и с гипотонией [67, 68]. События, связанные с гипотонией, вероятно, будут более распространены в реальной жизни, чем в исследованиях, где лечение пациента проходит под тщательным контролем врачей. Анализ большой базы данных реальной практики показал значительное увеличение числа госпитализаций по поводу перелома шейки бедра в течение 30 сут. после начала АГТ [69]. Такая же картина наблюдалась у пациентов со средним возрастом 80 лет, среди которых 26% были в возрасте 86-100 лет, в течение 45 сут. после начала АГТ [66].

Уровень АД для назначения АГТ в пожилом и старческом возрастах и целевые значения АД

В силу патофизиологических особенностей АГ в пожилом и старческом возрастах, доказанных более высоким по сравнению с ДАД прогностическим значением в этой возрастной категории, САД является основным показателем, учитываемым при назначении АГТ и в качестве цели лечения [9, 11].

Однако следует помнить, что слишком низкий уровень ДАД (≤ 60 мм рт.ст.), особенно при сохранении высокого уровня САД, сопряжен с ухудшением прогноза у пожилых пациентов [70].

В исследование HYVET включали пациентов с САД ≥ 160 мм рт.ст., и именно это значение прописано в рекомендациях ЕОК/ЕОАГ 2013г как уровень АД, при котором пациентам ≥ 80 лет следует начинать АГТ [9]. Эксперты 8-го Объединенного национального комитета США, Американского общества по АГ/Международного общества по АГ устанавливают для пожилых пациентов более низкий уровень САД для начала лечения — ≥ 150 мм рт.ст. [55, 71], но в связи с тем, что у лиц ≥ 80 лет такой режим не изучался, рекомендации по назначению АГТ при САД < 160 мм рт.ст. не имеют должной доказательной базы. Таким образом, вопрос потенциальной пользы АГТ при САД 140-159 мм рт.ст. в этой возрастной категории остается неясным и неизученным.

Сведения о целевых значениях АД также ограничены. Современные руководства устанавливают их согласно HYVET, т.е. САД < 150 мм рт.ст. [8, 9, 55, 71], однако не указывают уровни, которые могут оказаться небезопасными для этих пациентов. Этот вопрос очень важен, т.к. у людей ≥ 80 лет низкие значения АД ассоциированы с повышением заболеваемости и смертности.

Российские эксперты отдельно не выделяют группу пациентов ≥ 80 лет и устанавливают целевое САД у больных пожилого возраста < 140 мм рт.ст., при этом не рекомендуется снижать АД резко. У больных, перенесших инсульт с выраженными остаточными явлениями, допускается снижение САД до 140-150 мм рт.ст. В качестве нижней границы безопасного снижения АД рекомендовано учитывать уровень 110-115/70-75 мм рт.ст. [56].

Какой уровень АД может быть принят в качестве нижней границы безопасного снижения? По крайней мере, два исследования с рандомизацией для достижения более или менее жесткого контроля САД не обнаружили преимуществ снижения САД < 140 мм рт.ст. по сравнению с более высокими значениями [71-73]. Есть данные о том, что снижение САД < 120 , 130 или даже 140 мм рт.ст. может быть связано с повышенным риском нежелательных исходов — феномен J-кривой, особенно отчетливый у хрупких пациентов. Патофизиологическая гипотеза, объясняющая этот феномен, состоит в том, что у хрупких пациентов происходит нарушение механизмов перфузии, и при определенном снижении АД может критически снижаться приток крови к сердцу, головному мозгу, почкам [68, 70]. В большинстве исследований у людей среднего возраста не наблюдается четкого отрицательного влияния снижения АД на перфузию органов и связанных с этим осложнений [74, 75]. С другой сто-

Таблица 8

**Факторы, которые следует учитывать при назначении
антигипертензивных препаратов пациентам пожилого и старческого возрастов**

Клинические гериатрические проблемы	Препарат и тактика применения
Риск падений	Повышается при назначении всех антигипертензивных препаратов.
Ортостатическая гипотония	Снижение дозы антигипертензивных препаратов.
Появление/усугубление когнитивных расстройств после назначения/повышения дозы антигипертензивных препаратов	Снижение дозы антигипертензивных препаратов вплоть до отмены.
Мышечная слабость вследствие саркопении	Возможно усугубление при назначении диуретиков. Необходим контроль электролитов.
Запоры	АК.
ДАД ≤60 мм рт.ст.	Повышение риска ишемии миокарда, особенно при сохранении высокого уровня САД.

роны, в регистре CLARIFY (The Prospective Observational Longitudinal Registry of Patients With Stable Coronary Artery Disease) снижение САД <120 мм рт.ст. было ассоциировано с повышением риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца в 1,56 раза (95% ДИ 1,36-1,81) [76].

В аспекте лечения АГ у пожилых заслуживают внимания результаты исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) — крупного, хорошо спланированного исследования, организованного и субсидированного Национальным институтом здоровья, легких, сердца и крови США [77]. Результаты этого исследования показали, что у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, уже принимающих антигипертензивные препараты, рандомизированных для достижения САД <120 мм рт.ст. при автоматическом офисном измерении АД без присутствия медицинского работника, риск сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин ниже по сравнению с пациентами, у которых целевое САД составляло <140 мм рт.ст., и этот результат был справедлив для пациентов ≥75 лет (n=2600, 28% группы наблюдения). Однако, число пациентов в возрасте ≥80 лет было существенно меньше и составляло всего 12,5%. Неоднозначны и другие аспекты исследования SPRINT: отсутствие положительного эффекта в отношении инсультов, маскирующего действия диуретиков на признаки и симптомы сердечной недостаточности, методы измерения АД, почечные исходы и др. И, наконец, что еще более важно, пациенты с прогрессирующим ССА, когнитивными нарушениями, потерей способности к самообслуживанию, а также проживающие в домах престарелых в это исследование, как и в более ранние, не включали. Не включали и пациентов с низкой приверженностью лечению — проблемой, имеющей особое значение у пожилых в силу снижения памяти. Кроме того, критериями исключения были сахарный диабет и перенесенный инсульт, т.е. те состояния, которые обычно сопровождают АГ в пожилом

возрасте, и при которых АГ — основная причина смертности. Важным является тот факт, что в исследовании SPRINT агрессивное лечение привело к увеличению числа обмороков, нарушений электролитного баланса, почечной недостаточности, т.е. тех побочных реакций, которые могут быть еще более частыми в старшей возрастной группе в реальной практике, а тем более у пациентов с ССА. Таким образом, результаты исследования SPRINT не могут быть перенесены на популяцию больных с ССА, хотя, несомненно, они важны для пациентов, относящихся к категории “крепких”. Для очень пожилых пациентов стратегии лечения должны определяться наличием ССА.

Выбор антигипертензивного препарата

Пожилым пациентам ≥60 лет современные руководства рекомендуют те же антигипертензивные препараты, что и пациентам более молодого возраста. При этом если относительно назначения тиазидных/тиазидоподобных диуретиков (ТД), блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА), ИАПФ и АК все руководства едины, то возможность назначения β-адреноблокаторов (β-АБ) в качестве стартовой терапии сохранена только в рекомендациях ЕОАГ/ЕОК 2013г. ТД и АК рекомендуются как препараты выбора при изолированной систолической АГ. Однако при назначении антигипертензивных препаратов пожилым и очень пожилым пациентам следует учитывать ряд аспектов, важных для этой возрастной категории (таблица 8).

Ни один из рекомендательных документов не указывает на особый выбор препаратов для лечения АГ в возрасте ≥80 лет. В исследовании HYVET в качестве стартовой терапии использовался ТД — индапамид-ретард, в дальнейшем в ходе исследования — в сочетании с ИАПФ периндоприлом у 74% пациентов, что предполагает предпочтительное применение такого подхода [7]. Анализ японского исследования [78] у пациентов с АГ в возрасте 75-84 лет показал, что комбинированная терапия БРА/АК была более эффективна в отношении снижения

риска инсульта по сравнению с пациентами, получавшими БРА/ТД.

Учитывая тот факт, что польза лечения во многом зависит от снижения АД *per se* [79], большинство основных классов антигипертензивных препаратов, применяемых у более молодых, пригодны для использования у пациентов очень пожилого возраста. За исключением тех случаев, когда присутствуют определенные клинические состояния — стенокардия, предшествующий инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, польза применения β -АБ остается спорной [80, 81]. Следует подчеркнуть, что пациенты пожилого возраста относятся к группе высокого риска нарушения функции почек при терапии блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, назначение и лечение этими препаратами должно проводиться под тщательным контролем скорости клубочковой фильтрации [82].

В рекомендациях ЕОК/ЕОАГ 2013г [9] с уровнем доказательности IbC (“можно рассмотреть”) предполагается возможность начала АГТ комбинацией двух препаратов в случае значительного повышения АД и высокого сердечно-сосудистого риска независимо от возраста. У пациентов ≥ 80 лет назначение двух антигипертензивных препаратов даже в низких дозах на старте лечения не тестировалось в контролируемых РКИ, и потенциально может нести неоправданные риски, в частности, привести к развитию гипотонии в виду нарушения механизмов поддержания гомеостаза и нормального кровотока, а также возможного изменения фармакокинетики препаратов [83]. Увеличение числа назначенных препаратов может еще больше повысить заведомо высокую вероятность возникновения неблагоприятных лекарственных взаимодействий и побочных эффектов, поскольку у обсуждаемой группы пациентов велики шансы полипрагмазии в виду сочетания АГ с другими заболеваниями [84, 85]. Наконец, увеличение количества назначаемых препаратов, как известно, оказывает негативное влияние на приверженность лечению, особенно у очень старых пациентов, у которых соблюдение и ошибки в приеме предписанных лекарственных средств могут быть обусловлены когнитивной дисфункцией и деменцией. Преимущество фиксированных комбинаций как решение проблемы приверженности в данной ситуации не изучалось, и возможно, не столь очевидно, как у более молодых пациентов, т.к. не решает проблемы полипрагмазии.

Лечение комбинацией двух препаратов у пациентов ≥ 80 лет стоит рассматривать в случае, если монотерапия не приносит ожидаемого эффекта, но только при условии, что польза от назначения второго препарата превышает возможные риски. АГТ у этой категории пациентов не должно состоять

более чем из 3 лекарственных средств, за исключением случаев сохранения высокой неконтролируемой АГ или если до этого возраста пациент принимал >3 препаратов, и по-прежнему хорошо их переносит [9]. Наблюдение за такими пациентами должно быть особенно пристальным, т.к. ятрогенные эффекты резко возрастают с увеличением количества назначенных препаратов, тем более у пациентов с ССА.

Согласованное мнение экспертов по лечению АГ у пациентов ≥ 80 лет и пациентов с ССА

Подводя итог сказанному выше, ключевые положения рекомендаций по ведению АГ у пациентов ≥ 80 лет и пациентов с ССА, можно сформулировать следующим образом:

- При обследовании пациента с АГ пожилого и старческого возрастов необходимо делать акцент на выявление ССА с использованием скринингового опросника, результаты которого служат основанием для консультации гериатра и разработки индивидуального плана ведения пациента с ССА.

- Рекомендации по особой индивидуальной тактике ведения АГ относятся, преимущественно, к пациентам ≥ 80 лет, у которых вероятность ССА особенно высока. Однако и к ведению пациентов 60–70 лет с признаками ССА, для которых очевидно расхождение биологического и фактического возраста, следует подходить аналогичным образом.

- Индивидуальная тактика ведения пациентов с АГ и ССА подразумевает совместное наблюдение с гериатром и контроль эффективности, безопасности лечения с применением КГО.

- Обследование пациента с АГ пожилого и старческого возрастов должно включать оценку ортостатической реакции АД. Избыточное ортостатическое изменение АД отражает связанную с возрастом дисрегуляцию контролирующих его механизмов. Наличие ортостатической гипотонии должно оцениваться до назначения АГТ и на фоне лечения. При выявлении ортостатической гипотонии следует определять способствующие ей факторы — сопутствующее лечение, мальнутрицию, обезвоживание.

- Назначение медикаментозной АГТ пациентам ≥ 80 лет в хорошем физическом и психическом состоянии (без ССА) рекомендуется при САД ≥ 160 мм рт.ст. (Класс рекомендаций I, уровень доказанности A).

- У лиц, принимающих АГТ и достигших 80 лет, следует продолжать лечение при условии его хорошей переносимости (Класс рекомендаций IIa, уровень доказанности C). Необходимо наблюдение на предмет появления ССА для коррекции стратегии лечения.

- Для пациентов ≥ 80 лет в хорошем физическом и психическом состоянии рекомендуется

достижение целевого САД 150-140 мм рт.ст. (Класс рекомендаций I, уровень доказанности A). По соображениям безопасности не следует снижать САД <130 мм рт.ст. При достижении уровня САД <130 мм рт.ст. следует рассмотреть уменьшение доз препаратов вплоть до отмены.

- Самостоятельное измерение АД и суточное мониторирование АД при необходимости могут способствовать выявлению избыточного снижения АД и гипотонии. В настоящее время нет данных исследований о целевых уровнях амбулаторного АД на фоне лечения у пациентов ≥80 лет.

- Для снижения повышенного АД возможно применение всех 5 основных классов антигипертензивных препаратов с предпочтением ТД и АК при изолированной систолической АГ (Класс рекомендаций I, уровень доказанности A). Учитывая данные исследования HYVET, у пациентов ≥80 лет следует признать равноценным использование ИАПФ наряду с ТД и АК

- У пациентов ≥80 лет начинать АГТ следует с низкой дозы одного препарата. Несмотря на высокий сердечно-сосудистый риск, ассоциированный с возрастом, комбинированная терапия не должна быть терапией выбора на старте лечения, и ее следует назначать только при неэффективности монотерапии в низкой дозе.

- При решении вопроса о назначении АГТ очень старым пациентам с ССА, живущим в домах престарелых или нуждающимся в ежедневной помощи в повседневной жизни, необходимо:

- получить достоверные данные о функциональном состоянии и когнитивном статусе, оценить тяжесть ССА, и, понимая все сложности и ограничения, попытаться оценить прогноз пациента,

- уделять особое внимание большому количеству применяемых без достаточных оснований лекарств (полипрагмазии), характерному для лиц этого возраста,

- выявить и по возможности провести коррекцию факторов, предрасполагающих к чрезмерному снижению АД, ортостатической и других видов гипотонии — сопутствующая терапия, мальнутриция, дегидратация,

- если врачом принято решение о начале АГТ у пациента с ССА, следует соблюдать особую осторожность (начало с низких доз и монотерапии) и тщательно наблюдать пациента с применением КГО.

- Для оценки пользы и риска многокомпонентной АГТ у растущей популяции очень пожилых пациентов и пациентов с ССА наряду с исследованиями, основанными на регистрах и административных базах данных, необходимо проведение контролируемых РКИ.

Согласованное мнение экспертов представлено, обсуждено и одобрено для публикации на Расширенном пленарном заседании Российской Ассоциации геронтологов и гериатров, Геронтологического общества при РАН, Российского медицинского общества по артериальной гипертонии “Сложные вопросы гериатрии и пути их решения: согласованное мнение экспертов” в рамках III Московской научно-практической конференции по геронтологии и гериатрии 15 декабря 2016 года.

Литература

- Forette F, Seux M, Staessen J, et al. Prevention of dementia in a randomised double blind placebo controlled systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 1347-51.
- Xu W, Tan L, Wang H-F, et al. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86(12): 1299-306.
- National Institute on Aging, National Institutes of Health. Global Health and Aging. NIH Publication no. 11-7737. Washington, DC: World Health Organisation; 2011.
- Health at a Glance 2009—OECD Indicators. http://www.google.com/url?sa=t&rc=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCIQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.oecd.org%2Fhealth%2Fhealth-systems%2F44117530.pdf&ei=DvK7VN7SJMXkasibgrAI&usq=AFQjCNHKK9qNe87GdiBli_VTS0dfWpigg&bvm=bv.83829542,d.d2s&cad=rja.
- <https://www.rosminzdrav.ru/news/2016/04/13/2895-kollegiya-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ob-itogah-raboty-ministerstva-v-2015-godu-i-zadachah-na-2016-god>
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358(18): 1887-98.
- Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2011; 5: 259-352. doi: 10.1016/j.jash.2011.06.001.
- National Institute for Health and Care Excellence. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg127/resources/guidance-hypertension-pdf>.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159-219.
- Blacher J, Halimi JM, Hanon O, et al; French Society of Hypertension. Management of hypertension in adults: the 2013 French Society of Hypertension guidelines. *Fundam Clin Pharmacol* 2014; 28: 1-9.
- Benetos A, Bulpitt CJ, Petrovic M, et al. An Expert Opinion from the European society of hypertension—European union geriatric medicine society Working group on the management of hypertension in very old, frail subjects. *Hypertension* 2016; 67: 820-825. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.07020.
- Poryadok okazaniya meditsinskoj pomoshchi naseleniyu po profilu geriatrya. Prikaz N 38n ot 29.01.2016. Russian (Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю “гериатрия”. Приказ № 38н от 29.01.2016. <http://kbnmot.ru/index.php/meditsina-i-pravo/obsuzhdenie-normativno-pravovykh-aktov/278-ob-utverzhenii-poryadka-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi-naseleniyu-po-profilu-geriatrya>
- Fried LP, Ferrucci L, Darer J, et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontology Series A-Biological Sciences & Medical Sciences*. 2004; 59(3): 255-63.
- Fisher AL. Just what defines frailty? *J Am Geriatrics Society* 2007; 53 (12): 2229-30.
- Rockwood K. Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty. *Clin Geriatr Med* 2011; 27 (1): 7-26.
- Yao X. Inflammation and immune system alterations in frailty. *Clin Geriatr Med* 2011; 27 (1): 79-87.
- Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005; 4: 487-99.

18. Sabayan B, Oleksik AM, Maier AB, et al. High blood pressure and resilience to physical and cognitive decline in the oldest old: the Leiden 85-plus Study. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 2014-9.
19. Taekema DG, Maier AB, Westendorp RG, de Craen AJ. Higher blood pressure is associated with higher handgrip strength in the oldest old. *Am J Hypertens* 2011; 24: 83-9.
20. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59(3): 255-63.
21. Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, et al. Frailty: an emerging research and clinical paradigm—issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62(7): 731-7.
22. Shamiyan T, Talley KM, Ramakrishnan R, Kane RL. Association of frailty with survival: a systematic literature review. *Ageing Res Rev* 2013; 12(2): 719-36.
23. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60(8): 1487-92.
24. Park SK, Richardson CR, Holleman RG, et al. Frailty in people with COPD, using the National Health and Nutrition Evaluation Survey dataset (2003–2006). *Heart Lung* 2013; 42(3): 163-70.
25. Wilhelm-Leen ER, Hall YN, Tamura MK, et al. Frailty and chronic kidney disease: the third National Health and Nutrition Evaluation Survey. *Am J Med* 2009; 122(7): 664-71.
26. Gurina NA, Frolova EV, Degriz Ya. Evaluation of health status of the elderly people in a region of Sankt-Peterburg: result of the HRUSTAL project. *Advances of gerontology* 2011; 24 (1): 114-20. Russian (Гурина Н.А., Фролова Е.В., Дегриз Я. Изучение состояния здоровья пожилых людей в одном из районов Санкт-Петербурга: результаты проекта "ХРУСТАЛЬ". Успехи геронтологии 2011; 24 (1): 114-20).
27. Cesari M, Gambassi G, Van Kan GA, et al. The frailty phenotype and the frailty index: different instruments for different purposes. *Age & Ageing* 2014; 43(1): 10-2.
28. Senn N, Monod S. Development of a Comprehensive Approach for the Early Diagnosis of Geriatric Syndromes in General Practice. *Front Med (Lausanne)* 2015; 2: 78.
29. Woo J, Yu R, Wong M, et al. Frailty Screening in the Community Using the FRAIL Scale. *J Am Med Dir Assoc* 2015; 1: 16(5): 412-9.
30. Mitnitski AB, Mogilner AJ, MacKnight C, et al. The mortality rate as a function of accumulated deficits in a frailty index. *Mech Ageing Dev* 2002; 123(11): 1457-60.
31. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005; 173(5): 489-95.
32. Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. *The Cardiovascular Health Study. Stroke* 1996; 27: 1274-82.
33. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347: 1141-5.
34. Diehr P, Williamson J, Burke GL, et al. The aging and dying processes and the health of older adults. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 269-78.
35. Poortvliet RK, de Ruijter W, de Craen AJ, et al. Blood pressure trends and mortality: the Leiden 85-plus Study. *J Hypertens* 2013; 31: 63-70.
36. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res* 2011; 21(2): 69-72.
37. Bouhanick B, Meliani S, Doucet J, et al. Gerodiab Study group. Orthostatic hypotension is associated with more severe hypertension in elderly autonomous diabetic patients from the French Gerodiab study at inclusion. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2014; 63 (3): 176-82.
38. Finucane C, O'Connell MD, Fan CW, et al. Age-related normative changes in phasic orthostatic blood pressure in a large population study: findings from the Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Circulation* 2014; 130 (20): 1780-9.
39. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, et al. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmö Preventive Project). *Eur Heart J* 2010; 31: 85-91.
40. Fagard RH, De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than night-time reverse dipping in elderly. *Hypertension* 2010; 56: 56-61.
41. Verwoert GC, Matace-Raso FU, Hofman A, et al. Orthostatic hypotension and risk of cardiovascular disease in elderly people: the Rotterdam study. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56 (10): 1816-20.
42. Gangavati A, Hajjar I, Quach L, et al. Hypertension, Orthostatic Hypotension, and the Risk of Falls in a Community-Dwelling Elderly Population: The Maintenance of Balance, Independent Living, Intellect, and Zest in the Elderly of Boston Study. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(3): 383-9.
43. Benvenuto LJ, Krakoff LR. Morbidity and mortality of orthostatic hypotension: implications for management of cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 2011; 24(2): 135-44.
44. Shen S, He T, Chu J, et al. Uncontrolled hypertension and orthostatic hypotension in relation to standing balance in elderly hypertensive patients. *Clin Interv Aging* 2015; 10: 897-9.
45. Kario K. Orthostatic hypertension — a new haemodynamic cardiovascular risk factor. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9(12): 726-38.
46. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, et al. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379(9819): 905-14.
47. English JA, Carell ES, Guidara SA, et al. Angiographic prevalence and clinical predictors of left subclavian stenosis in patients undergoing diagnostic cardiac catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 54(1): 8-11.
48. Agarwal R, Bunaye Z, Bekele DM. Prognostic significance of between-arm blood pressure differences. *Hypertension* 2008; 51: 657-62.
49. Verberk WJ, Kessels AG, Thien T. Blood pressure measurement method and inter-arm differences: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2011; 24(11): 1201-8.
50. Canepa M, Milaneschi Y, Ameri P, et al. Relationship between inter-arm difference in systolic blood pressure and arterial stiffness in community-dwelling older adults. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013; 15(12): 880-7.
51. Kimura A, Hashimoto J, Watabe D, et al. Patient characteristics and factors associated with inter-arm difference of blood pressure measurements in a general population in Ohasama, Japan. *J Hypertens* 2004; 22(12): 2277-83.
52. Khokhlov RA, Gaydashev AE, Akhmedzhanov NM. Predictors of atherosclerotic lesions of limb arteries according to cardioangiological screening of the adult population. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii* = Rational pharmacotherapy in cardiology 2015; 11(5): 470-6. Russian (Хохлов Р.А., Гайдашев А.Э., Ахмеджанов Н.М. Предикторы атеросклеротического поражения артерий конечностей по данным кардиоангиологического скрининга взрослого населения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015; 11(5): 470-6).
53. Kobalava ZD, Kotovskaya YV, Ashrafal A, et al. Inter-arm difference and orthostatic changes of brachial blood pressure in the very elderly patients under antihypertensive treatment. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2016; 22(1): 52-60. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Ашрафул А. и др. Различия между руками и ортостатические изменения артериального давления в плечевой артерии у очень пожилых пациентов с артериальной гипертензией на фоне медикаментозной терапии. Артериальная гипертензия 2016; 22(1): 52-60).
54. Beckett N, Peters R, Tuomilehto J, et al. HYVET Study Group. Immediate and late benefits of treating very elderly people with hypertension: results from active treatment extension to Hypertension in the Very Elderly randomised controlled trial. *BMJ* 2012; 344: d7541.
55. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens* 2014; 32: 3-15.
56. Chazova IE, Oshpekova EV, Zhermakova YuV. Clinical guidelines diagnostics and treatment of arterial hypertension. *Kardiologicheskij Vestnik* 2015; 1: 3-31. Russian (Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии. Кардиологический Вестник 2015; 1: 3-31).
57. Warwick J, Falaschetti E, Rockwood K, et al. No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the HYpertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over. *BMC Med* 2015; 13: 78.
58. Odden MC, Covinsky KE, Neuhaus JM, et al. The association of blood pressure and mortality differs by self-reported walking speed in older Latinos. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012; 67: 977-83.
59. Ogilari G, Westendorp RG, Muller M, et al. Blood pressure and 10-year mortality risk in the Milan Geriatrics 75+ Cohort Study: role of functional and cognitive status. *Age Ageing* 2015; 44: 932-7.
60. Benetos A, Buatois S, Salvi P, et al. Blood pressure and pulse wave velocity values in the institutionalized elderly aged 80 and over: baseline of the PARTAGE study. *J Hypertens* 2010; 28: 41-50.
61. Benetos A, Gautier S, Labat C, et al. Mortality and cardiovascular events are best predicted by low central/peripheral pulse pressure amplification but not by high blood pressure levels in elderly nursing home subjects: the PARTAGE (Predictive Values of Blood Pressure and Arterial Stiffness in Institutionalized Very Aged Population) study. *JACC* 2012; 60: 1503-11.
62. Benetos A, Labat C, Rossignol P, et al. Treatment with multiple blood pressure medications, achieved blood pressure, and mortality in older nursing home residents: The PARTAGE Study. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 989-95.
63. Mossello E, Pieracciolini M, Nesti N, et al. Effects of low blood pressure in cognitively impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 578-85.
64. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, et al. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmö Preventive Project). *Eur Heart J* 2010; 31: 85-91.
65. Angelousi A, Gierd N, Benetos A, et al. Association between orthostatic hypotension and cardiovascular risk, cerebrovascular risk, cognitive decline and falls as well as overall mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2014; 32: 1562-71.

66. Butt DA, Mamdani M, Austin PC, et al. The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1739-44.
67. van der Wardt V, Logan P, Conroy S, et al. Antihypertensive treatment in people with dementia. *J Am Med Dir Assoc* 2014; 15: 620-9.
68. Muller M, Smulders YM, de Leeuw PW, et al. Treatment of hypertension in the oldest old: a critical role for frailty? *Hypertension* 2014; 63: 433-41.
69. Corrao G, Mazzola P, Monzio Compagnoni M, et al. Antihypertensive Medications, Loop Diuretics, and Risk of Hip Fracture in the Elderly: A Population-Based Cohort Study of 81,617 Italian Patients Newly Treated Between 2005 and 2009. *Drugs Aging* 2015; 32: 927-36.
70. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, et al; American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *Hypertension* 2015; 65(6): 1372-407.
71. James PF, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311(5): 507-20.
72. Rakugi H, Ogiwara T, Goto Y, et al. JATOS Study Group. Comparison of strict- and mild-blood pressure control in elderly hypertensive patients: a per-protocol analysis of JATOS. *Hypertens Res* 2010; 33: 1124-8.
73. Ogiwara T, Saruta T, Rakugi H, et al.; Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study Group. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. *Hypertension* 2010; 56: 196-202.
74. Foster-Dingley JC, Moonen JE, de Craen AJ, et al. Blood pressure is not associated with cerebral blood flow in older persons. *Hypertension* 2015; 66: 954-60.
75. Lipsitz LA, Habtemariam D, Gagnon M, et al. Reexamining the effect of antihypertensive medications on falls in old age. *Hypertension* 2015; 66: 183-9.
76. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, et al. CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet* 2016; 388(10056): 2142-52.
77. Research Group; Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103-16.
78. Ogiwara T, Saruta T, Rakugi H, et al.; COLM Investigators. Combination therapy of hypertension in the elderly: a subgroup analysis of the Combination of OLMesartan and a calcium channel blocker or diuretic in Japanese elderly hypertensive patients trial. *Hypertens Res* 2015; 38: 89-96.
79. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1410-9.
80. Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ* 2006; 174: 1737-42.
81. Wysong CS, Bradley H, Mayosi BM, et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD002003.
82. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Russian Journal of cardiology* 2014; 8(112): 7-37. Russian (Национальные рекомендации "Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции". Российский кардиологический журнал 2014; 8(112): 7-37).
83. Ebert TJ, Morgan BJ, Barney JA, et al. Effects of aging on baroreflex regulation of sympathetic activity in humans. *Am J Physiol* 1992; 263(3 pt 2): H798-803.
84. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13: 57-65.
85. Benetos A, Rossignol P, Cherubini A, et al. Polypharmacy in the aging patient: management of hypertension in octogenarians. *JAMA* 2015; 314: 170-80.

Клиническая ценность показателей локальной и региональной сосудистой ригидности, возможности фармакологической коррекции

Олейников В. Э., Моисеева И. Я., Мельникова Е. А., Томашевская Ю. А., Авдеева И. В.
ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» Минобрнауки России, Медицинский институт.
Пенза, Россия

Цель. Исследовать влияние возраста на параметры локальной сосудистой ригидности у здоровых лиц, а также изучить корреляцию показателей жесткости сонных артерий у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) 1-2 степеней с оценкой вазопротективного эффекта препарата из класса сартанов — блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА).

Материал и методы. С целью изучения влияния возраста и кардиоваскулярной патологии на параметры локальной ригидности в исследование были включены 44 практически здоровых человека и 20 пациентов с АГ 1-2 степеней в сочетании с верифицированной ИБС. Локальную каротидную жесткость оценивали ультразвуковым исследованием сонных артерий на аппарате My Lab 90 с применением технологии радиочастотного анализа состояния артериальной стенки — эхотрекинга. Анализировали влияние 24-недельной терапии одним из сартанов на структурно-функциональные характеристики сонных артерий.

Результаты. При сравнительном анализе показателей локальной жесткости в группах здоровых лиц уровень локальной скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) варьировал в пределах от $5,9 \pm 0,7$ м/с у лиц в возрасте 30-39 лет до $6,6 \pm 1,1$ м/с у нормотоников >50 лет, достоверные различия получены для лиц >50 лет по сравнению с обследованными <40 лет. Аналогичные изменения

продемонстрировал индекс жесткости β . Наряду с нормализацией офисного артериального давления (АД) терапия БРА сопровождалась уменьшением локального давления в сонных артериях, а также снижением каротидной СРПВ от 9,9 (9,1; 11,5) м/с до 8,3 (6,6; 8,6) м/с, регресс составил 17% ($p < 0,05$). Позитивное влияние БРА на структурно-функциональные свойства сонных артерий подтверждает достоверный прирост коэффициента СС на 3,3% ($p < 0,05$), а также уменьшение индексов жесткости α и β , на 19,4% ($p < 0,05$) и 19,9% ($p < 0,01$), соответственно.

Заключение. Параметры локальной жесткости достоверно коррелировали с антропометрическими показателями, стажем АГ, уровнем систолического и диастолического АД у больных сочетанной кардиоваскулярной патологией. Терапия сартаном сопровождалась не только нормализацией значений АД, но и улучшала показатели локальной артериальной ригидности.

Ключевые слова: артериальная ригидность, эхотрекинг, артериальная гипертензия.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(1): 22–26
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-22-26>

Поступила 10/08-2016

Принята к публикации 09/11-2016

Clinical value of the parameters of local and regional vascular rigidity, ways for pharmacological correction

Oleynikov V. E., Moiseeva I. Ya., Melnikova E. A., Tomashevskaya Yu. A., Avdeeva I. V.
FSBEI HE "Penza State University" of the Ministry of Education, Medical Institute. Penza, Russia

Aim. To study the influence of age on the parameters of local vascular rigidity in healthy persons, and to assess correlations of carotid arteries rigidity in coronary heart disease (CHD) patients with arterial hypertension (AH) of 1-2 grades with assessment of vasoprotective effect of a sartan — antagonist of angiotensin II receptors (AAR).

Material and methods. With an aim to study age and cardiovascular pathology influence on the parameters of local rigidity, 44 healthy persons included and 20 patients with AH of 1-2 grades comorbid with proven CHD. Local carotid stiffness was assessed by ultrasound examination of carotid arteries, My Lab 90 device with the technology of radiofrequency analysis of vessel wall condition — echo tracking. Also, the influence was analyzed, of 24-week therapy by one of sartans on structural and functional characteristics of carotid arteries.

Results. Comparison of the results of local stiffness in healthy group showed the local pulse wave velocity (PWV) in the range from $5,9 \pm 0,7$ m/s in those 30-39 year old to $6,6 \pm 1,1$ m/s in normotronics >50 y.o.,

there were significant differences in those >50 y.o. comparing with participants <40 y.o. Analogical changes were shown for the stiffness index β . Together with normalized office blood pressure (BP), AAR treatment was followed by a decrease of local pressure in carotid arteries, and decrease of carotid PWV from 9,9 (9,1; 11,5) m/s to 8,3 (6,6; 8,6) m/s with regression by 17% ($p < 0,05$). Positive influence of AAR on structural and functional properties of carotid arteries confirms the significant growth of the coefficient by 3,3% ($p < 0,05$), and decrease of stiffness indexes α & β by 19,4% ($p < 0,05$) and 19,9% ($p < 0,01$), respectively.

Conclusion. Parameters of local stiffness significantly correlated with anthropometric parameters, duration of AH, systolic and diastolic BP in patients with cardiovascular comorbidity. Therapy with sartan followed by not only normalization of BP, but improved the parameters of local arterial rigidity.

Key words: arterial stiffness, echo tracking, arterial hypertension.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (902) 203-31-40

e-mail: v.oleynikov@gmail.com; melnikova1910@gmail.com

[Олейников В. Э. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой "Терапия", Моисеева И. Я. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой "Общая и клиническая фармакология", Мельникова Е. А. — к. м. н., ассистент кафедры "Терапия", Томашевская Ю. А. — к. м. н., доцент кафедры "Терапия", Авдеева И. В. — к. м. н., доцент кафедры "Терапия"].

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДОСА — диаметр общей сонной артерии, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ТКМ — толщина комплекса интима-медиа, Aix — индекс аугментации в сонной артерии, AP — давление аугментации, CC — коэффициент поперечной податливости, DC — коэффициент поперечной растяжимости, PWV_{loc} — локальная скорость распространения пульсовой волны.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания остаются актуальной проблемой здравоохранения в мире, т.к. сохраняют лидирующие позиции по уровню заболеваемости и смертности населения. Диагностика кардиоваскулярной патологии на ранней стадии является важным направлением современной кардиологии. Оценка состояния артерий — необходимый аспект обследования больного, т.к. сосуды — один из основных органов-мишеней, который поражается при таких заболеваниях как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и др. Выявление структурно-функциональных изменений артерий используется для определения факторов риска, оценки прогноза заболевания и мониторинга патогенетически обоснованной терапии.

С внедрением инновационного метода эхотрекинга, основанного на радиочастотном анализе, появилась возможность скрупулезного исследования локальной ригидности сонных артерий. Первые работы с применением эхотрекинга дали весьма обнадеживающие результаты [1]. Высокая разрешающая способность этой технологии обуславливает дальнейший интерес к изучению ее диагностической ценности у больных АГ и ИБС.

Цель состояла в исследовании влияния возраста на параметры локальной сосудистой ригидности у здоровых лиц, а также изучении корреляции показателей жесткости сонных артерий у больных ИБС в сочетании с АГ 1-2 степеней (ИБС + АГ) с оценкой вазопротеktivного эффекта блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА).

Материал и методы

С целью изучения влияния возраста и кардиоваскулярной патологии на параметры локальной ригидности в исследование были включены 44 практически здоровых человека и 20 пациентов с АГ 1-2 степеней в сочетании с верифицированной ИБС. Группа здоровых добровольцев состояла из 23 женщин и 21 мужчины, средний возраст $43,9 \pm 8,6$ года, значения офисного артериального давления (АД) составили — $117,4 \pm 6,9/74$ ($67,5$; 80) мм рт.ст.; частота сердечных сокращений — $67,9 \pm 6,2$ уд./мин, уровень общего холестерина (ОХС) — $4,7 \pm 0,4$ ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) — $24,3$ (22 ; $26,3$) кг/м². Критериями включения в группу являлись: отсутствие клинических и физикальных данных, указывающих на наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы и/или поражения других органов и систем, уровень ОХС <5 ммоль/л, электрокардиограмма без патологических изменений.

Для оценки влияния АГ + ИБС на структурно-функциональное состояние артерий была сформирована группа из 20 больных, из них 10 женщин и 10 мужчин, средний возраст — $56,3 \pm 7,5$ лет, ИМТ — $29,9 \pm 5,1$ кг/м², уровень систолическое АД (САД) — $149,3 \pm 12,1$ мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) — 90 ($82,5$; 90) мм рт.ст. Критериями верификации ИБС являлись: данные коронароангиографии и/или реваскуляризационные вмешательства на коронарных артериях, перенесенный инфаркт миокарда, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии. Критерии исключения: больные симптоматической АГ и АГ 3 степени; перенесенный инсульт или инфаркт миокарда; тяжелая хроническая сердечная недостаточность; сахарный диабет; выраженные нарушения функции почек и печени.

Назначение БРА является патогенетически обоснованным при лечении больных высокого сердечно-сосудистого риска, что обусловлено их позитивным влиянием на процессы ремоделирования сосудистой стенки и благоприятным воздействием на органы-мишени [2]. Больные ИБС + АГ в течение 24 нед. получали БРА. Лечение осуществляли без отмывочного периода, с сохранением полного объема ранее назначенной по поводу ИБС + АГ терапии, включавшей у всех пациентов статины и ацетилсалициловую кислоту, у 4 — антагонисты кальция и у 16 — β -адреноблокаторы. Обязательными критериями включения были отсутствие приема ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или БРА до исследования при неадекватной коррекции уровня АД на фоне ранее проводимого лечения. Локальную жесткость оценивали ультразвуковым исследованием сонных артерий на аппарате My Lab 90 (“Esaote”, Италия) с применением технологии радиочастотного анализа состояния артериальной стенки — эхотрекинга. Приложение QIMT (Quality Intima media Thickness) подразумевает оценку толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ). Измерения проводили в режиме реального времени, исключая постобработку данных, а также согласно требованиям Мангеймского протокола [1, 3]. Приложение QAS (Quality Arterial Stiffness) автоматически рассчитывает параметры локальной жесткости сонных артерий. Метод основан на прямом анализе отклонения сосудистой стенки, изменения диаметра сосуда при прохождении пульсовой волны.

Локальную ригидность сонных артерий оценивали по показателям: коэффициент поперечной податливости (CC), коэффициент поперечной растяжимости (DC), индексы жесткости α и β , локальная скорость распространения пульсовой волны (СРПВ — PWV_{loc}), индекс аугментации (Aix) в сонной артерии; определяли локальное САД/ДАД в сонной артерии (Loc P sys, loc P dia), давление аугментации (AP); диаметр общей сонной артерии (ДОСА). При статистической обработке данных использовали пакет прикладных программ Statistika 6.

Таблица 1

Влияние возраста на показатели сосудистой ригидности в группах здоровых лиц

Показатель	Группа 1 (n=14)	Группа 2 (n=16)	Группа 3 (n=14)
ДОСА справа, мм	7,2±0,4	6,8±0,6	7,5±0,6
ДОСА слева, мм	7,2±0,5	6,7±0,6	7,3±0,5
Loc P sys, мм рт.ст.	104,4 (99,9; 113,9)	104,4 (95,8; 110,1)	99,6 (97,3; 111,1)
Loc P dia, мм рт.ст.	70 (70; 79,0)	74,3±8,1	70 (70; 80)
Индекс β	6,4±1,5	6,5±1,9	8,5±2,7*
Индекс α	3,4 (2,3; 4,0)	3,4±1,0	4,4 (3,5; 5,2)
PWV _{loc} , м/с	5,9±0,7	6,0±0,9	6,6±1,1*
Aix, %	-1,5 (-2,0; 0,2)	1,4 (-0,01; 3,4) [°]	4,06 (1,2; 6,5)*
AP, мм рт.ст.	1,5 (0,1; 1,9)	1,6 (0,4; 3,4) [°]	3,6 ± 2,4**
DC, 1/кПа	0,03±0,01	0,03 (0,02; 0,04)	0,02±0,001
CC, мм ² /кПа	0,92±0,38	0,89 (0,66; 1,4)	0,88±0,3
ТКИМ, μм	444,5 (425; 486,0)	553,3±77,3	637,7±83,6*

Примечание: * — достоверные отличия между пациентами групп 1 и 3 (* — $p<0,05$, ** — $p<0,02$), [°] — достоверные отличия между группами 1 и 2 ($p<0,02$), ° — достоверные отличия между группами 2 и 3 ($p<0,02$).

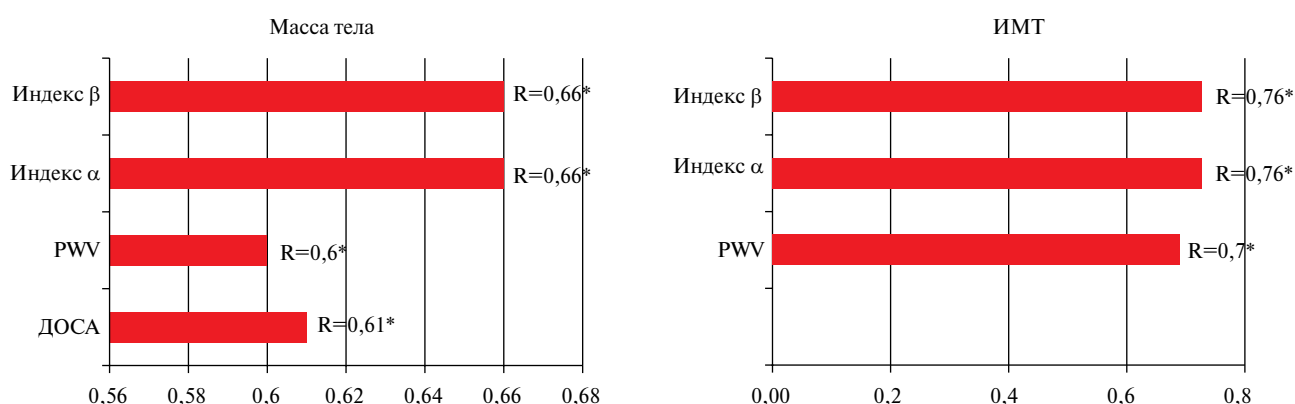


Рис. 1 Корреляции параметров локальной жесткости с антропометрическими показателями у больных АГ+ИБС.

Примечание: коэффициент корреляции Спирмена — R, достоверные отличия: * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$.

Результаты

Для выявления влияния возраста на характеристики локальной жесткости, оцененной эхотрекингом, группа здоровых добровольцев была разделена на три возрастные подгруппы: 30-39 лет ($n=14$), 40-49 лет ($n=16$) и 50-60 лет ($n=14$). Сравниваемые группы были сопоставимы по численности, полу, росту, ИМТ, уровню офисных значений САД, ДАД и частоты сердечных сокращений.

Известно, что у здоровых лиц, именно возраст обуславливает структурно-функциональные изменения сосудистой стенки [4, 5]. Относительная новизна эхотрекинга, высокая разрешающая способность и независимость метода от оператора диктует необходимость изучения клинической ценности показателей локальной жесткости сонных артерий (таблица 1).

При сравнительном анализе показателей локальной жесткости в группах здоровых лиц уровень PWV_{loc} варьировал в пределах от $5,9\pm0,7$ м/с у лиц в возрасте 30-39 лет, до $6,6\pm1,1$ м/с у нормотоников >50 лет, достоверные различия получены для лиц

>50 лет по сравнению с обследованными <40 лет. Аналогичные изменения продемонстрировал индекс жесткости β, что вполне закономерно. Показатели Loc P sys, Loc P dia, ДОСА, а также индекс ригидности α достоверно между группами не отличались (таблица 1).

Локальный Aix выявил более выраженную динамику с возрастом. У молодых лиц Aix имел отрицательное значение [-1,5 (-2,0; 0,2)], что соответствует норме; был достоверно выше у обследованных более зрелого возраста, причем в старшей группе в 2,7 раза выше, чем у лиц 30-39 лет. Величина ТКИМ увеличивалась с возрастом, достоверные отличия получены между 1 и 3 группами.

Для изучения факторов, определяющих локальную жесткость у лиц с сочетанной кардиоваскулярной патологией, проведен анализ корреляционных взаимосвязей параметров ригидности сонных артерий и данных антропометрии (рисунок 1). Выявлено, что индексы жесткости α, β, и PWV_{loc} высокодостоверно положительно взаимосвязаны с массой тела и ИМТ; ДОСА — с весом больных.

Определяющее значение влияния длительности АГ на сосудистое ремоделирование подтверждают достоверные корреляции стажа АГ с индексами α и β ($R=0,56$ и $R=0,55$, $p<0,05$, соответственно), а также ДОСА ($R=0,56$, $p<0,05$). Уровень САД оказывал прямое влияние на СРПВ ($R=0,55$, $p<0,05$), величина ДАД на АР сонной артерии ($R=0,64$, $p<0,05$).

В группе лиц с доказанной ИБС + с АГ 1-2 степеней до начала лечения значения офисного САД и ДАД составили: $149,3 \pm 12,1/90$ ($82,5$; 90) мм рт.ст., соответственно. На фоне лечения БРА целевое АД было достигнуто у 18 (90%) пациентов. Через 24 нед. доза препарата была увеличена у 18 больных, 2 пациентам оставили прежнюю дозу; средние значения АД к окончанию исследования составили: САД — 125 (120 ; $132,5$) мм рт.ст., ДАД — $80 \pm 5,1$ мм рт.ст., что соответствует регрессу на 15% ($p<0,05$) и 11%, соответственно, ($p<0,01$).

Наряду с нормализацией офисного АД, терапия сопровождалась уменьшением локального давления в сонных артериях — Loc P sys и Loc P dia на 13,5% и 11% ($p<0,05$), соответственно (таблица 2), а также снижением каротидной PWV от $9,9$ ($9,1$; $11,5$) м/с до $8,3$ ($6,6$; $8,6$) м/с; регресс составил 17% ($p<0,05$). Позитивное влияние БРА на структурно-функциональные свойства сонных артерий подтверждает достоверный прирост коэффициента CC на 3,3% ($p<0,05$), а также уменьшение индексов жесткости α и β на 19,4% ($p<0,05$) и 19,9% ($p<0,01$), соответственно. Пороговая величина ТКИМ сонных артерий для людей в возрасте 50-59 лет по данным эхотрекинга соответствует $500-590$ $\mu\text{м}$ [6]. Содержание таблицы 2 демонстрирует патологические значения ТКИМ в группе обследованных лиц с сочетанной кардиоваскулярной патологией, на фоне 24-недельной фармакотерапии выявлен регресс указанного параметра на 4,8% ($-37,3$ $\mu\text{м}$, $p<0,05$). Полученные результаты согласуются с данными литературных источников о способности БРА корректировать степень сосудистого ремоделирования и независимость этих свойств от влияния на уровень АД [7].

Обсуждение

АГ и атеросклероз не только инициируют структурно-функциональные изменения в артериях, но и усугубляют возрастные процессы. Известно, структура сосудистой стенки физиологически меняется при старении, что обусловлено развитием атеросклероза. Эти изменения, связанные с инволютивной перестройкой и гемодинамической нагрузкой, проявляются диффузной гипертрофией артериальной стенки и дилатацией сосудов, прежде всего аорты и ее крупных ветвей [8]. В ряде работ показано, что локальная СРПВ в сонной артерии высокодостоверно коррелирует с аортальной СРПВ, оцененной аппланационной

Таблица 2

Показатели ТКИМ и локальной ригидности по данным ультразвукового исследования сонных артерий у пациентов с АГ+ИБС ($n=20$)

Показатель	0 нед.	24 нед.
ТКИМ слева, $\mu\text{м}$	$773,6 \pm 155,7$	$736,3 \pm 124,1^*$
ДОСА слева, мм	$8,5 \pm 1,0$	$8,2 \pm 0,9$
Loc P sys, мм рт.ст.	$133,9$ ($126,1$; $144,0$)	$115,8$ ($111,3$; $123,4$)**
Loc P dia, мм рт.ст.	90 (90 ; 100)	80 (70 ; 80)**
Aix, %	$9,8$ ($0,35$; $14,0$)	$9,9$ ($1,0$; $12,0$)
PWV, м/с	$9,9$ ($9,1$; $11,5$)	$8,3$ ($6,6$; $8,6$)**
Индекс β	$13,6$ ($11,0$; $18,5$)	$10,9$ ($7,3$; $11,7$)**
Индекс α	$6,7$ ($5,4$; $9,2$)	$5,4$ ($3,6$; $6,0$)*
CC, mm^2/kPa	$0,6$ ($0,5$; $0,7$)	$0,7$ ($0,6$; $0,9$)**
DC, $1/\text{kPa}$	$0,01$ ($0,01$; $0,01$)	$0,01$ ($0,01$; $0,02$)

Примечание: * — достоверные отличия (* — $p<0,05$, ** — $p<0,02$).

тонометрией [6]. Однако следует уточнить, что данные соотношения можно экстраполировать только на группы здоровых лиц, в то время как при наличии АГ, ИБС и сахарного диабета аорта поражается в большей степени, чем каротидные артерии [1, 6].

Представленные результаты демонстрируют, что средние значения ТКИМ, изученные с использованием технологии эхотрекинга, в группе здоровых лиц варьируют от $444,5$ (425 ; $486,0$) до $637,7 \pm 83,6$, что ниже привычных $0,9$ мм, рекомендованных как верхняя граница нормы при стандартном ультразвуковом исследовании [3].

По результатам исследования с возрастом у практически здоровых лиц отмечается нарастание Aix, величины каротидной СРПВ и индекса β . Коэффициенты CC и DC достоверных изменений с возрастом не претерпевали. Это можно объяснить тем, что при расчете этих показателей учитывается площадь просвета сонной артерии, изменение ее внутреннего диаметра в систолу/диастолу и локальное давление. Известно, что внутренний диаметр сосуда меняется под действием растягивающего АД и с увеличением толщины стенки. В отсутствии каротидного атеросклероза и АГ значимых изменений структурных характеристик сонных артерий не происходит. Исходя из вышеизложенного, вполне объяснимы одинаковые показатели растяжимости и податливости артерий у нормотензивных лиц разного возраста, т.к. по величине ДОСА и цифрам АД группы достоверно не отличались. Таким образом, результаты анализа показателей локальной жесткости сонных артерий позволяют предположить, что PWV_{loc} , индекс β и Aix у здоровых лиц отражают структурные изменения, обусловленные возрастом. Тогда как функциональные особенности, сохранность нейрогуморальной регуляции и тонуса артерий, в большей степени характеризуют показатели, оценивающие податливость и растяжимость.

Данные о взаимосвязи параметров каротидной жесткости с развитием сердечно-сосудистых событий в современной литературе противоречивы. Согласно результатам исследования Rotterdam Study [7], включавшим 2265 пожилых пациентов, а также MESA (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [8] — когорты из 6523 лиц среднего возраста, не было выявлено ассоциаций между сердечно-сосудистыми катастрофами и показателями каротидной жесткости. Однако результаты исследования ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities), с участием 15792 человек в возрасте 45–64 лет, показали, что у больных ИБС параметры каротидной жесткости были достоверно хуже, чем у здоровых лиц [9].

Полученные результаты дают веские основания утверждать, что у больных АГ + с ИБС возраст оказывал преимущественное влияние на ТКМ сонных артерий, в то время как антропометрические показатели и длительность АГ были факторами, определяющими локальную ригидность. Таким образом, старение по данным эхотрекинга сказывается отрицательно на структурно-функциональных свойствах сонных артерий лишь в здоровой популяции, т.к. АГ и атеросклероз усугубляют сосудистую жесткость, нивелируя значение возраста.

Выявленное позитивное влияние БРА на показатели локальной ригидности подтверждают вазопротективные свойства препарата, обусловленные блокадой компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и противовоспалительной активностью. В исследовании с участием 207 пациентов с АГ показано, что использование комбинации БРА и антагониста кальция уменьшало СРПВ по артериям эластического типа [10]. Регресс сосудистого ремоделирования на фоне терапии сартанами демонстрируют результаты исследования

VIOS (Vascular Improvement with Olmesartan medoxomil Study), в котором анализировали соотношение между толщиной стенки артерии и ее просветом и Aix. Через 12 мес. лечения БРА уменьшилось соотношение толщины стенки к ее просвету до показателей, аналогичных контрольной группе здоровых лиц, и регресс Aix [11].

Механизмы влияния БРА на процессы атерогенеза дискуссионны. Возможным объяснением является их способность к частичной активации PPAR-рецепторов (peroxisome proliferator-activated receptor). Доказано, что их стимуляция влияет на метаболизм глюкозы и липидов, тонус сосудов, ангиогенез, миелогенез и дифференцировку различных клеток [12]. Этим обусловлен гипополипидемический аддитивный эффект статинов и БРА при одновременном приеме. Выраженное антипролиферативное действие связано с блокадой трансформирующего фактора роста β , который стимулирует выработку коллагена. Терапия БРА повышает чувствительность сосудов к вазодилаторам, прежде всего к оксиду азота и простациклину, снижает риск тромбообразования [11, 12].

Заключение

Таким образом, возраст в группе здоровых лиц оказывал преимущественное влияние на ТКМ сонных артерий и такие функциональные параметры как локальная СРПВ, AP и Aix, не отражаясь на их податливости и растяжимости. Параметры локальной жесткости достоверно коррелировали с антропометрическими показателями, стажем АГ, уровнем САД, ДАД у больных с кардиоваскулярной патологией. Терапия БРА сопровождалась не только нормализацией значений АД, но и улучшала показатели локальной ригидности по данным эхотрекинга.

Литература

- Laurent S, Cockcroft L, Van Bortel, *et al.* Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588–605.
- Van Mieghem W. A multi-centre, double blind, efficacy, tolerability and safety study of the oral angiotensin II antagonist olmesartan medoxomil versus atenolol in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Hypertens* 2001; 19 (suppl. 2): 152–6.
- Boutouyrie P. New techniques for assessing arterial stiffness. *Diabetes & Metabolism* 2008; 34: 21–6.
- DeLoach SS, Townsend RR. Vascular stiffness: Its Measurements and Significance for Epidemiologic and Outcome Studies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 184–92.
- Lyamina SV, Lyamina NP, Senchihin VN, *et al.* The endothelial biomarkers - indicators of potential clinical course of hypertension in young patients. *Hypertension* 2010; 16 (3): 261–5. Russian (Лямина С.В., Лямина Н.П., Сенчихин В.Н. и др. Эндотелиальные биомаркеры — потенциальные индикаторы клинического течения артериальной гипертонии у пациентов молодого возраста). *Артериальная гипертония* 2010; 16 (3): 261–5).
- Melnikova EA, Avdeeva IV, Oleynikov VE. Ehotreking — a new technology assessment of structural and functional properties of the carotid artery bed (review). *Modern Technologies in Medicine* 2016; 8 (2): 119–29. Russian (Мельникова Е.А. Авдеева И.В. Олейников В.Э. Эхотрекинг — новая технология оценки структурно-функциональных свойств артерий каротидного русла (обзор). *Современные технологии в медицине* 2016; 8(2): 119–29).
- Mattace-Raso FU, Cammen TJ, Hofman A, *et al.* Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113: 657–63.
- Owens DS, Katz R, Takasu J, *et al.* Incidence and progression of aortic valve calcium in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Cardiol* 2010; 105(5): 701–8.
- Riley WA, Evans GW, Sharrett AR, *et al.* Variation of common carotid artery elasticity with intimal-medial thickness: the ARIC Study. *Atherosclerosis Risk in Communities. Ultrasound Med Biol* 1997; 23: 157–64 [PubMed: 9140173].
- Matsui Y, Eguchi K, Michael O'Rourke, *et al.* Differential Effects Between a Calcium Channel Blocker and Diuretic When Used in Combination With Angiotensin II Receptor Blocker on Central Aortic Pressure in Hypertensive Patients. *Hypertension* 2009; 54: 716–23.
- Smith RD, Yokoyama H, Averill DB, *et al.* The protective effects of angiotensin II blockade with olmesartan medoxomil on resistance vessel remodeling (The VIOS study): rationale and baseline characteristics. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006; 6(5): 335–42.
- Ball KJ, Williams PA, Stumpe KO. Relative efficacy of an angiotensin II antagonist compared with other antihypertensive agents: olmesartan medoxomil versus antihypertensives. *J Hypertens* 2001; 19 (Suppl. 1): S49–56.

Особенности распространенности артериальной гипертонии и эффективность ее лечения среди лиц 25-64 лет в Тюменском регионе

Ефанов А. Ю.^{1,2}, Сторожок М. А.¹, Шоломов И. Ф.^{1,2}, Медведева И. В.^{1,2}, Шалаев С. В.¹

¹ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Тюмень;

²ГАОУ ТО «Научно-практический медицинский центр». Тюмень, Россия

Цель. Изучение распространенности артериальной гипертонии (АГ), средних значений систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), осведомленности больных о наличии заболевания, приема антигипертензивных препаратов (АГП) и эффективности лечения среди населения в возрасте 25-64 лет Тюменского региона.

Материал и методы. Выборка населения в возрасте 25-64 лет Тюменского региона, обследованная в рамках многоцентрового, наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ. Количество обследованных — 1762 человек, из них 34,4% (n=607) мужчины, 65,6% (n=1155) — женщины, средний возраст 48,9±11,4 лет.

Результаты. В Тюменском регионе распространенность АГ составила 48,9%, что на 4,9% выше показателя, полученного при обследовании общей популяции участников ЭССЕ-РФ по 9 регионам. Одинаково повышенное АД встречалось в общей популяции мужчин и женщин, однако статистически значимо преобладало среди мужчин в возрастной группе <55 лет. Распространенность АГ увеличивалась с возрастом — с 17,1% в группе 25-34 лет до 70,6% в группе 55-64 лет, значимо чаще регистрировалась среди жителей сельской местности — 58,1% vs 46,8% (p<0,05) и лиц с образованием ниже среднего — 57,4% vs 47,9% (p<0,05). Особенностью Тюменского региона явился низкий уровень осведомленности пациентов о наличии АГ. В отличие от общей выборки ЭССЕ-РФ, где этот показатель составил 73,1%, осведомленность о наличии АГ в Тюменском регионе составляла 57,6%. Закономерно этот показатель был выше среди женщин — 60,5% vs 50,6% (p=0,03), горожан — 59,3% vs 51,7% (p<0,05) и лиц с уровнем образования средним и выше — 58,4% vs 47,9% (p<0,05). Невысоким был процент

больных АГ, регулярно принимающих АГТ — 39,5%, из которых эффективно лечились 39,1%. Женщины с АГ значительно чаще принимали АГТ — 43,9% vs 23,0% и делали это более эффективно — 43,2% vs 24,3% (p<0,01). Эффективность АГТ была выше среди лиц с высшим образованием — 44,7% vs 35,9% (p<0,01), снижалась с возрастом и не зависела от типа поселения. Особенностью Тюменского региона была невысокая доля лиц с АГ, достигших целевых значений АД — 15,4% vs 22,7% в общей популяции ЭССЕ-РФ. Этот показатель не имел значимых различий в зависимости от возраста и типа поселения, но был существенно выше среди женщин в возрастной группе >35 лет как жительниц города, так и села. Корреляция эффективного контроля АД с уровнем образования обнаружена только в мужской популяции. Среди гипертоников мужчин с уровнем образования средним и выше контроль АД был достоверно лучше в сравнении с больными АГ ниже среднего образования.

Заключение. Полученные результаты определили цели профилактической работы, направленной на борьбу с влиянием АГ с учетом характерных особенностей распространенности этого фактора риска в Тюменском регионе.

Ключевые слова: артериальная гипертония, распространенность, факторы риска, эффективность лечения, осведомленность.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(1): 27–33
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-27-33>

Поступила 15/05-2016

Принята к публикации 02/08-2016

The specifics of hypertension prevalence in Tyumenskaya Region and its treatment efficacy among inhabitants of 25-64 year old

Efanov A. Yu.^{1,2}, Storozhok M. A.¹, Sholomov I. F.^{1,2}, Medvedeva I. V.^{1,2}, Shalaev S. V.¹

¹Tyumen State Medical University of the Ministry of Health. Tyumen; ²Scientific-Practical Medical Center. Tyumen, Russia

Aim. To study prevalence of arterial hypertension (AH), mean values of systolic (SBP) and diastolic (DBP) levels of blood pressure, awareness of patients on this, antihypertension drugs (AD) intake and treatment efficacy among inhabitants of Tyumen Region, age 25-64 year old.

Material and methods. A cohort of Tyumen Region inhabitants, 25-64 y.o., investigated under the framework of multicenter observational study ESSE-RF. Number of participants — 1762, of those men 34,4% (n=607), women 65,6% (n=1155), mean age 48,9±11,4 y.o.

Results. In Tyumen Region the prevalence of AH was 48,9%, which is 4,9% higher than general population in ESSE-RF (by 9 regions). The same high pressure was found in general population of men and women, however statistically significantly predominated in men aged <55 y.o. The prevalence of AH increased with age — from 17,1% in group 25-34 y.o. to 70,6% in group 55-64 y.o., significantly more frequently registered in rural inhabitants — 58,1% vs 46,8% (p<0,05) and those with lower educational level — 57,4% vs 47,9% (p<0,05). The specifics of Tyumen Region was low level of awareness about

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (922) 472-26-14

e-mail: efan_8484@mail.ru

[Ефанов А. Ю.* — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии и фтизиатрии, Шоломов И. Ф. — к.м.н., помощник ректора, заместитель директора по организационно-методической работе, Медведева И. В. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ректор, директор, Шалаев С. В. — д.м.н., профессор, главный кардиолог УРФО, зав. кафедрой кардиологии ФПК ППС].

having AH. In difference with the general ESSE-RF selection, with this value 73,1%, awareness on their AH in Tyumen Region was 57,6%. Naturally, this value was higher in women — 60,5% vs 50,6% ($p=0,03$), city inhabitants — 59,3% vs 51,7% ($p<0,05$) and persons with middle-level or higher education — 58,4% vs 47,9% ($p<0,05$). Not high was the portion of those regularly taking AD — 39,5%, of those effectively treated 39,1%. Women with AH significantly more commonly took AD — 43,9% vs 23,0%, and were doing this more effectively — 43,2% vs 24,3% ($p<0,01$). Efficacy of AD was higher among those with higher education — 44,7% vs 35,9% ($p<0,01$), decreased with the age and did not relate on the type of settlement. Of the specifics of Tyumen Region was not high portion of those with AH reached target values of BP — 15,4% vs 22,7% in general population of ESSE-RF. This value did

not have significant differences depending on the age and type of settlement, but was significantly higher among women in the age group >35 y.o., citizens, as rurals. Correlation of effective BP control with educational level was found only in male population. Among hypertensive males with middle and higher education, BP control was significantly better comparing to AH patients with low educational level.

Conclusion. The results determined the aims of prevention work with AH taking the specifics of this factor prevalence in Tyumen Region.

Key words: arterial hypertension, prevalence, risk factors, treatment efficacy, awareness.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(1): 27–33
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-27-33>

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ГНИЦПМ — ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации.

Введение

В XXI веке сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности во всем мире. Признавая разрушительное действие ССЗ на общество, экономику и общественное здравоохранение, в сентябре 2011г мировые лидеры приняли политическую декларацию, содержащую обязательства по борьбе с глобальным бременем хронических неинфекционных заболеваний в целом и ССЗ в частности. На основе этого документа Всемирная организация здравоохранения разработала Глобальный план действий по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними на 2013–2020гг, одной из задач которого является сокращение на 25% распространенности случаев артериальной гипертензии (АГ) к 2025г. Такой акцент на АГ сделан неслучайно, т.к. она является одним из ключевых модифицируемых факторов риска (ФР) развития основных ССЗ. Воздействие на этот фактор дает возможность снизить как общую, так и сердечно-сосудистую смертность [1–3].

Особенно актуальной проблему АГ делает ее высокая распространенность в мире. По данным разных авторов до 30% жителей планеты имеют повышенное артериальное давление (АД) [4], которое ответственно, как минимум, за 7,6 млн. смертей ежегодно [5]. Вместе с тем, установлено, что снижение уровня АД на популяционном уровне в значительной степени обуславливает снижение смертности от ишемической болезни сердца и мозгового инсульта. Наблюдающееся в последние годы в США и странах Европы сокращение кардиоваскулярной летальности, в значительной степени обусловлено улучшением популяционного контроля АД [3].

Возможность такого влияния на смертность очень актуальна для РФ, где болезни системы кровообращения в 2012г составляли 737,1 на 100 тыс человек, а количество смертей от них — более полу-миллиона в год [6]. Для того чтобы снизить частоту

болезней системы кровообращения в России и сократить их вклад в общую смертность, необходимо усилить мероприятия по выявлению и коррекции основных модифицируемых ФР ССЗ, важнейшим из которых является АГ. Основой для такой работы служат эпидемиологические исследования, на базе которых должны разрабатываться и внедряться профилактические программы, учитывающие региональные особенности распространенности тех или иных ФР ССЗ, призванные сформировать у населения приоритет здорового образа жизни, а у врачебного сообщества — внимание к профилактической работе. Одним из значимых шагов на пути к достижению этой цели в Тюменском регионе явилось изучение распространенности АГ, а также осведомленности и особенностей антигипертензивной терапии (АГТ) в регионе в рамках многоцентрового, эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах РФ).

Цель исследования — изучение распространенности АГ, средних значений систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), осведомленности больных о наличии заболевания, приема антигипертензивных препаратов (АГП) и эффективности лечения среди населения в возрасте 25–64 лет Тюменского региона.

Материал и методы

Материалом для анализа явилась выборка населения в возрасте 25–64 лет г. Тюмени и юга Тюменской области, обследованная в рамках многоцентрового, наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ с сентября по декабрь 2012г. Методическое руководство исследованием осуществлял ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России (ГНИЦПМ).

Группы обследованных сформированы путем систематической, стратифицированной, многоступенчатой, случайной выборки по территориальному принципу методом Kish L. Подробно метод формирования выборки

Таблица 1

Особенности распространенности АГ среди обследованных мужчин и женщин в Тюменском регионе в различных возрастных группах

Возрастная группа	Мужчины	Женщины	p	Всего
Распространенность АГ (%)				
25-34	24,0	10,2	<0,05	17,1
35-44	36,0	17,5	<0,05	25,3
45-54	60,3	47,0	<0,05	50,1
55-64	68,0	71,3	>0,05	70,6
Всего	47,9	49,4	>0,05	48,9
Средние значения уровней САД (мм рт.ст.)				
25-34	121,3±8,3	114,2±7,8	<0,05	121,8±8,5
35-44	123,5±9,1	117,6±7,5	<0,05	120,5±7,2
45-54	137,4±9,5	138,1±9,4	>0,05	137,8±6,9
55-64	145,4±8,9	146,2±7,31	>0,05	145,8±9,3
Всего	136,8±9,9	138,0± 8,1	>0,05	135,3±7,2
Средние значения уровней ДАД (мм рт.ст.)				
25-34	79,2±6,3	75,8±6,1	<0,05	77,5±6,1
35-44	84,6±8,5	79,9±8,1	<0,05	82,3±8,1
45-54	87,2±8,1	84,4±9,1	<0,05	85,8±9,2
55-64	88,1±9,3)	86,8±5,9	>0,05	87,5±6,8
Всего	82,9±10,0	83,9±8,3	>0,05	83,2±7,3
Осведомленность о наличии АГ (%)				
25-34	22,6	30,8	<0,05	25,0
35-44	35,0	44,4	<0,01	38,8
45-54	50,0	55,9	<0,05	54,2
55-64	66,0	65,2	>0,05	65,4
Всего	50,6	60,5	<0,01	57,6
Назначение АГТ (%)				
25-34	12,9	23,1	<0,05	15,9
35-44	20,0	29,6	<0,05	23,9
45-54	28,6	39,1	<0,01	36,1
55-64	38,0	48,1	<0,01	45,9
Всего	29,0	43,9	<0,01	39,5
Доля эффективно лечатся среди лиц с АГ, принимающих АГП (%)				
25-34	75,0	100,0	>0,05	85,7
35-44	50,5	75,0	<0,05	62,5
45-54	20,0	51,4	<0,01	44,4
55-64	15,8	25,2	<0,01	33,3
Всего	24,3	43,2	<0,01	39,1
Доля контролируемых АД среди всех лиц с АГ (%)				
25-34	9,7	23,1	>0,05	13,6
35-44	10,0	22,2	<0,05	14,9
45-54	5,7	20,1	<0,01	16,1
55-64	6,0	17,9	<0,01	15,3
Всего	7,1	18,9	<0,01	15,4

и предпосылок к исследованию был опубликован ранее [7, 8]. В исследование вошли лица, прикрепленные к участкам городских поликлиник №№ 2, 7, 13, 14, а также жители сел Н. Тавда (областная больница № 15) и Ярково (областная больница № 24). Общее количество обследованных составило 1762 человек, из них 34,4% (n=607) мужчины, 65,6% (n=1155) — женщины, средний возраст 48,9±11,4 лет. Исследование одобрено независимым этическим комитетом ГНИЦПМ. Каждый участник дал письменное информированное согласие на участие в обследовании.

Все обследуемые были опрошены по стандартному вопроснику, разработанному на основе адаптированных международных методов, состоящему из 12 модулей. Вопросник о наличии АГ включал: осведомленность пациента о наличии у него заболевания, прием АГП. Измерение АД проводили на правой руке обследуемого автоматическим тонометром Omron в положении сидя, после 5-минутного отдыха. Уровень АД измеряли двукратно с интервалом 2–3 мин; при анализе учитывалось среднее из двух измерений. АГ диагностировали при

Таблица 2

Особенности распространенности АГ среди обследованных мужчин и женщин в Тюменском регионе

Критерий	Мужчины	Женщины	p	Всего
Распространенность АГ (%)	47,9	49,4	>0,05	48,9
Средние значения уровней САД (мм рт.ст.)	136,8±9,9	134,0±8,1	>0,05	135,3±7,2
Средние значения уровней ДАД (мм рт.ст.)	83,9±7,4	82,9±3,3	>0,05	83,2±7,3
Осведомленность о наличии АГ (%)	50,6	60,5	0,03	57,6
Назначение АГТ (%)	29,0	43,9	<0,01	39,5
Доля эффективно лечащихся среди лиц с АГ, принимающих АГП (%)	24,3	43,2	<0,01	39,1
Доля контролируемых АД среди всех лиц с АГ (%)	7,1	18,9	<0,01	15,4
Всего	503	811		1568

Таблица 3

Средние значения и распространенность изучаемых характеристик среди обследованных мужчин и женщин в Тюменском регионе в зависимости от типа поселения

Тип поселения	Мужчины	Женщины	p	Всего
Распространенность АГ (%)				
Город	46,4	47,0	>0,05	46,8
Село	55,6	58,8	>0,05	58,1
Всего	47,9	49,4	>0,05	48,9
Средние значения уровней САД (мм рт.ст.)				
Город	135,1±18,3	136,2±15,3	>0,05	135,9±16,3
Село	137,2±19,9	138,8±18,9	>0,05	138,6±19,4
Всего	136,8±9,9	138,0±8,1	>0,05	135,3±7,2
Средние значения уровней ДАД (мм рт.ст.)				
Город	82,8±10,3	82,9±9,5	>0,05	82,7±9,7
Село	83,0±11,0	83,6±8,0	>0,05	83,4±9,9
Всего	82,9±10,3	83,2±8,3	>0,05	83,2±7,3
Осведомленность о наличии АГ (%)				
Город	52,0	62,6	<0,01	59,3
Село	45,0	53,6	0,02	51,7
Всего	50,6	60,5	<0,01	57,6
Назначение АГТ (%)				
Город	30,0	44,5	<0,01	39,9
Село	25,0	41,4	<0,01	37,8
Всего	29,0	43,9	<0,01	39,5
Доля эффективно лечащихся среди лиц с АГ, принимающих АГП (%)				
Город	25,0	44,3	<0,01	39,7
Село	20,0	39,7	<0,01	36,8
Всего	24,3	43,2	<0,01	39,1
Доля контролируемых АД среди всех лиц с АГ (%)				
Город	7,5	19,7	<0,01	15,8
Село	5,0	16,4	<0,01	13,9
Всего	7,1	18,9	<0,01	15,4

уровне САД $\geq$ 140 мм рт.ст., и/или ДАД $\geq$ 90 мм рт.ст., или если больной получал АГП. Эффективность лечения определяли долей (%) лиц, достигших целевых значений АД при приеме АГП. Под контролем понимали долю (%) больных с уровнем АД $<$ 140/90 мм рт.ст. от общего числа больных АГ.

При статистической обработке полученных результатов использовали пакет программ SPSS 17.0. Статистическую значимость различий между группами оценивали с помощью проверок нулевых статистических гипотез

с использованием непараметрического критерия Mann-Whitney (U Test). Для дихотомических признаков в независимых группах — критерий χ^2 .

Результаты и обсуждение

Известно из многих исследований, частота распространения АГ колеблется в мире в широких пределах — от 3,4% среди мужчин сельской местности Индии до 72,5% среди польских женщин [4]. Опи-

Таблица 4

Средние значения и распространенность изучаемых характеристик среди обследованных мужчин и женщин в Тюменском регионе в зависимости от уровня образования

Уровень образования	Мужчины	Женщины	p	Всего
Распространенность АГ (%)				
Ниже среднего	56,7	57,9	>0,05	57,4
Среднее	47,6	48,1	>0,05	48,0
Выше среднего	46,7	48,3	>0,05	47,7
Всего	47,9	49,4	>0,05	48,9
Средние значения уровней САД (мм рт.ст.)				
Ниже среднего	138,3±7,2	138,8±7,9	>0,05	138,5±11,7
Среднее	134,2±10,6	136,2±9,5	>0,05	134,9±10,3
Выше среднего	133,6±9,1	134,1±10,9	>0,05	133,9±7,1
Всего	136,8±9,9	138,0±8,1	>0,05	135,3±7,2
Средние значения уровней ДАД (мм рт.ст.)				
Ниже среднего	84,5±7,9	83,5±11,1	>0,05	84,2±8,3
Среднее	83,5±7,6	82,1±8,5	>0,05	82,8±9,6
Выше среднего	82,2±6,3	80,6±9,8	>0,05	81,1±9,5
Всего	82,9±10,0	83,9±8,3	>0,05	83,2±7,3
Осведомленность о наличии АГ (%)				
Ниже среднего	44,1	55,7	<0,05	51,9
Среднее	46,1	62,2	<0,05	58,0
Выше среднего	57,6	59,8	>0,05	59,0
Всего	50,6	60,5	<0,01	57,6
Назначение АГТ (%)				
Ниже среднего	20,5	47,1	<0,01	38,5
Среднее	29,9	42,9	<0,01	39,5
Выше среднего	30,4	44,9	<0,01	39,7
Всего	29,0	43,9	<0,01	39,5
Доля эффективно лечатся среди лиц с АГ, принимающих АГП (%)				
Ниже среднего	14,3	39,4	<0,01	35,0
Среднее	20,0	40,8	<0,01	36,7
Выше среднего	32,1	49,3	<0,01	44,7
Всего	24,3	43,2	<0,01	39,1
Доля контролируемых АД среди всех лиц с АГ (%)				
Ниже среднего	0,03	18,6	<0,01	13,5
Среднее	6,0	17,5	<0,01	14,5
Выше среднего	9,8	22,2	<0,01	17,8
Всего	7,1	18,9	<0,01	15,4

сываемые во многих исследованиях последних лет половозрастные особенности распространенности этого ФР характеризуются, как правило, большей частотой АГ в мужской популяции более ранних возрастных групп и преобладанием ее среди женщин более старшего возраста [3, 9]. Распространенность АГ и средних значений САД традиционно повышаются с возрастом, а ДАД снижается в связи с повышением жесткости сосудистой стенки после 65 лет. В Тюменском регионе в обследованной группе АГ встречалась чаще на 4,8% чем в общей популяции участников ЭССЕ-РФ (данные 9 регионов), составляя 48,9%. Было отмечено закономерное увеличение частоты АГ с 17,1% в группе 25-34 лет до 70,6% в группе 55-64 лет (таблица 1). Уровни

САД и ДАД также повышались. Отсутствие снижения ДАД обусловлено тем, что в исследование не были включены лица более старшего возраста. Особенностью Тюменской популяции явилось отсутствие значимых гендерных различий в частоте АГ в общей когорте обследованных (таблица 2), однако в более молодых возрастных группах (<55 лет) повышенное АД значимо чаще регистрировали у мужчин ($p<0,05$) (таблица 1).

Еще одной особенностью распространенности АГ, показанной во многих работах, выполненных в странах Европы и России [3], является большая ее частота среди сельского населения. Тюменский регион не является исключением (таблица 3). Среди жителей города Тюмени АГ отмечена у 46,8%,

в то время как сельские жители в 58,1% имели повышение АД $>140/90$ мм рт.ст., либо принимали АГП ($p<0,05$). Закономерно более высокими были уровни САД и ДАД у жителей села. Статистически значимо ($p<0,05$) чаще АГ диагностировали у лиц с уровнем образования ниже среднего в сравнении с лицами, имеющими высшее образование, что было отмечено в обеих гендерных группах (таблица 4) в отличие от общей популяции участников ЭССЕ-РФ, где меньшая частота АГ отмечалась только среди женщин с высшим образованием.

Одной из особенностей Тюменского региона явился низкий уровень осведомленности пациентов о наличии у них АГ. В отличие от общей выборки ЭССЕ-РФ, где этот показатель составил 73,1%, осведомленность о наличии АГ в Тюменском регионе составляла всего 57,6%. Осведомленность о наличии АГ в Тюменском регионе увеличивалась с возрастом, была выше среди горожан и лиц с уровнем образования средним и выше, а также была статистически значимо большей среди женщин в возрастной группе <55 лет (таблицы 1-4). Необходимо отметить, что доля лиц с АГ, знающих о наличии у них заболевания в Тюменской области по результатам представленного исследования оказалась чуть меньшей, чем в целом по России, а также в странах Западной Европы и Северной Америки. По данным исследования ЭССЕ-РФ (данные получены из 9 регионов) величина этого показателя составила 73,1% [3]. В Чехии осведомлены о наличии у них АГ порядка 70% гипертоников, Канаде — 82,5%. Результаты, полученные в Тюмени, примерно соответствуют данным, полученным в Сербии (58%), превышают таковые в Румынии (44,3%) и Китае (42,9%) [9-11]. Во многих исследованиях, проведенных в России и за рубежом осведомленность также, как и в Тюменском регионе, была лучшей среди женской популяции, пациентов с высшим образованием и увеличивалась с возрастом [4, 9, 12, 13].

Следующими показателями, которые проанализировали в рамках этой работы, были прием АГП больными АГ и его эффективность. Среди обследованных больных АГ в Тюменском регионе в рамках проекта ЭССЕ-РФ регулярно лечились 39,5%, а эффективно — 39,1% регулярно принимающих АГП. Это существенно меньше соответствующих показателей из других 9 регионов-участников проекта [3], где доля пациентов с АГ, регулярно принимающих АГП, составляла 50,5%, а эффективно достигающих целевые значения АД 49,2% регулярно лечащихся. Половозрастные особенности приема АГП в Тюменском регионе характеризовались большим охватом лечения женской популяции гипертоников в сравнении с мужской — 43,9% vs 23,0% ($p<0,01$), а также увеличением частоты регулярного приема АГП с возрастом, эта

гендерная тенденция просиживалась во всех возрастных группах. Аналогичные закономерности отмечаются во многих эпидемиологических исследованиях, выполненных в России и за рубежом [3, 14]. Частота применения АГП тюменцами, страдающими АГ, не зависела от уровня образования и типа поселения.

Анализ эффективности АГП показал, что в Тюменском регионе доля достигающих целевые значения АД среди регулярно принимающих АГП с возрастом снижалась, была значимо выше среди женщин в возрастной группе >35 лет, лиц с высшим образованием — 44,7% vs 36,4% ($p<0,05$) и не менялась в зависимости от типа поселения.

Подобные закономерности снижения эффективности АГП с возрастом отмечены в ряде исследований, проведенных в других странах. По результатам ЭССЕ-РФ (данные 9 регионов), с возрастом, при накоплении сопутствующей патологии, доля эффективно лечащихся снижалась как среди мужчин — с 64,5% в возрасте 25–34 до 24,5% в возрасте 55–64 лет, так и среди женщин — с 73,7% до 34,4%, соответственно [3]. Подобная закономерность была отмечена испанскими исследователями в программе PRESCAP (*Presión arterial en la población hipertensa española en los Centros de Atención Primaria*) [15]. Напротив, в таких странах как Англия, Канада и США эффективность лечения с возрастом возрастает [12].

Другим важнейшим критерием, отражающим степень успешности борьбы с АГ, является контроль АД. Это более жесткий показатель, который определяется как доля лиц, достигающих целевых значений АД, среди всех, имеющих АГ. В Тюменском регионе этот показатель был довольно низким, составляя 15,4%, не имел значимых различий в зависимости от возраста и типа поселения, но был существенно выше среди женщин в возрастной группе >35 лет как жительниц города, так и села. Корреляция эффективного контроля АД с уровнем образования обнаружена только в мужской популяции обследованных. Среди гипертоников мужского пола с уровнем образования средним и выше контроль АД был достоверно лучше в сравнении с больными АГ уровня образования ниже среднего ($p<0,05$).

Заключение

Таким образом, по результатам анализа особенностей распространенности АГ в Тюменском регионе выявлена специфика частоты данного ФР в различных гендерных, возрастных группах, отличающихся по уровню образования и типа поселения. Отмечена большая, чем в целом по стране (исследование ЭССЕ-РФ, данные 9 регионов) частота АГ — 48,9% vs 44,0%, а также преобладание повышенного АД в мужской популяции тюменцев в возрасте <55 лет и жителей сельской местности.

Из особенностей Тюменского региона явились более низкие, чем в общей популяции ЭССЕ-РФ осведомленность больных АГ о наличии у них заболевания, частота лечения АГП и эффективность АГТ. Среди тюменцев осведомленность о наличии заболевания увеличивалась с возрастом, была выше среди горожан и лиц с образованием выше сред-

него, а также среди женщин в возрастной группе <55 лет. Женщины чаще принимали АГП, и делали это более эффективно.

Полученные результаты определили цели профилактической работы, направленной на борьбу с влиянием АГ с учетом характерных особенностей распространенности этого ФР в Тюменском регионе.

Литература

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360, Issue 9349: 1903-13.
2. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the Decrease in U.S. Deaths from Coronary Disease, 1980-2000. *The New England Journal of Medicine* 2007; 356; 237, p 2388-98.
3. Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014; 14 (4): 4-14. Russian (Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 14 (4): 4-14).
4. Kearney P, Whelton M, Reynolds K, et al. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22: 11-9.
5. Lawes CM, Hoorn SV, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease. 2001. *Lancet* 2008; 371; Issue 9623: 1513-8.
6. Vorobjeva OD, Denisenko MB, Elizarov VV, et al. The Demographic Yearbook of Russia. 2013: Statistical Handbook. Rosstat. M. 2013; 543 p. Russian (Воробьева О.Д., Денисенко М.Б., Елизаров В.В. и др. Демографический ежегодник России, Стат.сб. Росстат. М 2013; 543 с. <http://www.gks.ru>).
7. Scientific Organizing Committee of the ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Preventive Medicine* 2013; 6: 25-34. Russian (Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина 2013, 6: 25-34).
8. Shalnova SA, Conradi AO, Karpov YuA, et al. Cardiovascular mortality in 12 Russian federation regions — participants of the "Cardiovascular disease epidemiology in Russian regions" study. *Russ J Cardiol* 2012; 5 (97): 6-11. Russian (Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России". Российский кардиологический журнал 2012; 5 (97): 6-11).
9. Dorobantu M, Darabont RO, Badila E, et al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Romania: Results of the SEPHAR Study. *Int. J Hypertens* 2010; Article ID 970694, 6 pages, doi:10.4061/2010/970694.
10. Grujić V, Džugić N, Kvirgić S. Epidemiology of Hypertension in Serbia: Results of a National Survey. *J Epidemiol* 2012; 22 (3): 261-6.
11. Meng XJ, Dong GH, Wang D, et al. Prevalence, awareness, treatment, control, and risk factors associated with hypertension in urban adults from 33 communities of China: the CHPSNE study. *J Hypertens* 2011; 29 Issue 7: 1303-10.
12. Joffres M, Falaschetti E, Gillespie C. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2013; 3: e003423. doi:10.1136/bmjopen-2013-003423
13. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Rural and Urban Communities in High-, Middle-, and LowIncome Countries. *JAMA* 2013; 310 (9): 959-68.
14. Gu Q, Burt VL, Dillon CF, et al. Trends in Antihypertensive Medication Use and Blood Pressure Control Among United States adults With Hypertension: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2001 to 2010. *Circulation* 2012; 126: 2105-14.
15. Llisterri JL, Rodríguez-Roca GC, Escobar C, et al. Treatment and blood pressure control in Spain during 2002–2010. *J Hypertens* 2012; 30, Issue 12: 2425-31.

Человекоцентрированное интервью как инструмент клинической работы с больными инфарктом миокарда

Таратухин Е. О.¹, Кудинова М. А.², Шайдюк О. Ю.¹, Головкина А. Л.², Васляева С. Н.²

¹ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России. Москва; ²ГБУЗ Городская клиническая больница № 15 им. О. М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы. Москва, Россия

Проблема работы с факторами риска неинфекционной патологии является одной из главных в глобальных усилиях здравоохранения. Однако ключевым звеном такой работы остается взаимодействие врача и больного, требующее высокой степени понимания и проникновения. Полезным инструментом клинической работы может быть человекоцентрированное интервью.

Цель. Оценить эпистемологическую ценность человекоцентрированного интервью и определить его место при оказании кардиологической помощи больным острым инфарктом миокарда (ИМ).

Материал и методы. Исследование проведено в качественной методологии: глубинное полуструктурированное интервью. Последовательно включены 216 больных острым ИМ. После оценки критериев включения: мужчины трудоспособного возраста с первым ИМ, без тяжелой сопутствующей патологии и без анамнеза ишемической болезни сердца на момент госпитализации, и проведения процедур исследования в анализ включены 14 интервью, обработанных феноменологическим дескриптивным с элементами интерпретации методом.

Результаты. Выявлен ряд скрытых компонентов переживания события заболевания у данной категории пациентов: серьезное изменение в жизни, жизнь “до” и “после”; тревога, страх внезапной смерти и повторения события; чувство обескураженности; удивле-

ние; дезориентированность в симптоматике, непонимание; утрата независимости; утрата перспективы развития; стигматизация; изменение картины Я; чувства вины и обиды; соматические маркеры; особенности социального стресса.

Заключение. Человекоцентрированное интервью как способ диалога, включенный в работу врача с больным, позволяет открыть не высказываемые, но очень важные аспекты течения заболевания. В переживании больных первым ИМ, мужчин трудоспособного возраста, имеется целый спектр проблем, требующих адресной работы. Обращение к феноменальному полю больных может служить более высокого уровня звеном в работе с обусловленными образом жизни неинфекционными заболеваниями.

Ключевые слова: пациент-центрированная медицина, глубинное интервью, феноменологический анализ, факторы риска, персонализированная медицина.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(1): 34–39
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-34-39>

Поступила 30/01-2017

Принята к публикации 02/02-2017

Person-centered interview as a tool for clinical work in myocardial infarction setting

Taratukhin E. O.¹, Kudinova M. A.², Shaydyuk O. Yu.¹, Golovkina A. L.², Vaslyayeva S. N.²

¹N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU). Moscow; ²SBHI City Clinical Hospital № 15 n.a. Filatov O. M. Moscow, Russia

The issue of non-communicable diseases risk factors is one of the main in global targets of healthcare. However the key point in this direction is still a patient-clinician communication that demands high level of understanding and empathy. A useful tool for clinical work might be person-centered interview.

Aim. To evaluate epistemological role of person-centered interview and to define its place in cardiological care for acute myocardial infarction patients (MI).

Material and methods. The study is done in qualitative methodology: in-depth semistructured interview. Totally, 216 consequent MI patients screened. After inclusion criteria assessment (economically active males with first MI, none severe comorbidities and no anamnesis of coronary heart disease) and study procedures, 14 interviews included into analysis by phenomenological descriptive with the elements of interpretation, method.

Results. A range of non-expressed experiences revealed of the living through of the disease state in this group of patients: serious life change,

borderline of life “before” and “after”; anxiety and fear of sudden death and repeat of the event; discourage and confusion; puzzlement; disorientation in symptoms, misunderstanding; loss of perspective for better in life; stigmatization; self-image changes; feelings of guilt and resentment; somatic markers; specifics of social stress.

Conclusion. Person-centered interview as a method of dialogue, implemented to the work of clinician, makes it to reveal the non-expressed but very important sides of the disease course. In the experiencing of males with first MI, economically active, there is a range of issues requiring specific work. Addressing to the phenomenal of patients might be a higher level position in the work with life style determined non-communicable diseases.

Key words: patient-centred medicine, in-depth interview, phenomenological analysis, risk factors, personalized medicine.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(1): 34–39
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-34-39>

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ФР — факторы риска.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: cardio03@list.ru

[Таратухин Е. О. — к.м.н., магистр психологии, Master of Arts, доцент кафедры госпитальной терапии № 1 л/ф, Кудинова М. А. — к.м.н., зав. отделением для больных инфарктом миокарда, Шайдюк О. Ю. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 1 л/ф, Головкина А. Л. — кардиолог, врач отделения для больных инфарктом миокарда, Васляева С. Н. — к.м.н., кардиолог, врач отделения для больных инфарктом миокарда].

В современном здравоохранении остро стоит проблема неинфекционной патологии. Борьба с ней, профилактика заболеваний “образа жизни”, стали первоочередными в программе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на уровне отдельных стран и целых регионов. Программа “Здоровье-2020” и другие подобные проекты ВОЗ призваны повлиять на системы здравоохранения государств в направлении модификации факторов риска (ФР) [1]. Глобальные усилия направлены на курение, неправильное питание, гиподинамию, потребление соли, повышенное артериальное давление и другие проблемы. Однако в структуре глобальных инициатив всегда будет оставаться ключевое звено отдельного человека, чьи ФР нужно модифицировать, и отдельного врача — носителя знания, позволяющего это делать. Отчасти потому ВОЗ, наряду с другими объединениями, например, Европейским обществом кардиологов, формулируют и другой аспект оказания медицинской помощи — пациент-центрированный [2, 3]. Персонализация и таргетность современной терапии позволяют подбирать лечение индивидуальное, точно действующее, чему пример — новый формат рандомизированных клинических исследований “n of 1” [4]. Но по-прежнему образ жизни как интегральный ФР, объединяющий поведенческий компонент курения, гиподинамии, потребления соли, алкоголя, атерогенной пищи и др., подразумевает, во-первых, ту или иную интенцию к соблюдению рекомендаций врачей и, во-вторых, соединение интенции с реализацией [5]. Вторая проблема далека от своего решения, о чем свидетельствует хотя бы тема конференции Европейского общества медицинской психологии (EHPS) в августе 2016г (Абердин, Шотландия) — “Изменение образа жизни: взаимодействие с системами здравоохранения”. Преодолению разрыва “посыл-действие” (“intention-behaviour gap”) посвящено множество работ психологов. Необходимость психологической работы в клинике несомненна. Тем не менее, главной клинической ситуацией было и остается взаимодействие больного и врача в моменте заболевания.

В медицинской психологии подробно, если не исчерпывающе, изучены особенности больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и, в частности, инфарктом миокарда (ИМ) [6]. Давно показаны свойственные им типы реагирования на жизненную ситуацию, например, склонность к соревновательности, враждебности, агрессивности. Описаны типы личности А и Д, определяющие развитие артериальной гипертензии, атеросклероза и их осложнений. Но важно понимать, что общее представление, статистически достоверное, давая много информации о проблеме, мало дает информации о конкретном больном здесь и сейчас. Понимая, что у больного может быть тип личности Д, как быть уверенным в этом? Как можно уточнить, экс-

плицировать это? Что с этим, в конце концов, можно делать?

Ситуация заболевания предполагает диалог “врач-пациент”, в который редко включается кто-то еще. К сожалению, психолог практически никогда не участвует в такой работе, в т.ч. ввиду отсутствия запроса на психологическую помощь. Но у больного присутствует соматическое страдание — и именно оно есть запрос на помощь. А значит, врач становится и психологом тоже. Врачу нужно уметь проникнуть в переживание своего больного, чтобы понять не высказываемые его грани — те грани, которые описываются как “тип личности”, “черты”, “паттерны поведения” в общем, и которые уникальны для каждого конкретного человека.

ИМ среди неинфекционных заболеваний находится на лидирующих позициях по смертности, снижению качества жизни, уменьшению работоспособности [7]. Первичная и вторичная профилактика этого заболевания, реабилитация больных подразумевают модификацию образа жизни. В некотором смысле, ИМ — квинтэссенция неинфекционной патологии, борьба с которой ведется на глобальном уровне. Таким образом, клиническая работа с больными ИМ может стать значительно более эффективной, если врач сможет обращаться к переживанию больного, к его отношению на уровне более глубоком, нежели формальный диалог. Одним из психологических способов такого взаимодействия является человекоцентрированное интервью, разработанное Карлом Роджерсом и успешно применяемое в психотерапии [8].

Цель исследования: оценить эпистемологическую ценность человекоцентрированного интервью во врачебном взаимодействии кардиолога и больного острым ИМ. Цель была сформулирована в практическом контексте: для проверки инструмента взаимодействия “врач-пациент”, который бы позволил более индивидуализировано и более ясно понять врачу происходящие в сознании больного ИМ процессы, его переживания. Особенность работы в том, что она является не психологической, но клинической, и выполнена в свете практической работы “скоромошного” стационара для больных ИМ.

Материал и методы

Критериями включения были первый острый ИМ в период госпитализации; мужской пол; возраст <59 лет и полная трудовая занятость; отсутствие анамнеза и картины ишемической болезни сердца (ИБС) >3 мес.; отсутствие данных о тяжелых неврологических, психических, соматических заболеваниях, включая злокачественные опухоли и хроническую сердечную недостаточность III-IV функционального класса по NYHA; согласие на участие в исследовании.

Больные получали стандартную фармакотерапию, включавшую β-адреноблокаторы, антитромбоцитарные

средства, статины, а также антагонисты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, блокаторы кальциевых каналов, цитопротекторы по показаниям. Исследование выполнено в соответствии с этическими требованиями стандарта “Надлежащая клиническая практика” и сопутствующими документами.

Для унификации выборки в исследование включены только мужчины трудоспособного возраста, работающие. Это связано с наибольшей медикосоциальной уязвимостью такой группы больных, высоким практическим интересом к работе именно с данной категорией [9].

В скрининг включены 216 больных острым ИМ, госпитализированных в отделение кардиологии ГКБ № 15 им. О.М. Филатова г. Москвы в первой половине 2016г. Всем критериям включения соответствовало 18 больных. С ними проводилось глубинное полуструктурированное интервью врачом-кардиологом, имеющим специальную подготовку в области человекоцентрированного подхода и степень магистра психологии. Два интервью по техническим причинам не были записаны, в двух других не было основного критерия состоявшейся коммуникации: психологического контакта [10]. Для анализа были использованы 14 интервью продолжительностью 24–98 мин; возраст больных — 41–58 лет. Количество было признано достаточным уже к 10 интервью, согласно методологическим критериям качественных исследований [11]. Для дополнения данных и их детализации число было увеличено.

Беседы проводились в соответствии с требованиями к глубинному интервью, в котором главным аспектом являются переживания и отношение пациентов к своему состоянию. В то же время, имелся ряд вопросов, которые затрагивались, если пациент самостоятельно не обращался к ним. Обязательно затрагивались или уточнялись следующие аспекты: отношение к перспективе трудоспособности, отношение к причинам возникновения индексного события (ИМ), отношение к классическим ФР и их модификации — курение, диета, алкоголь, стрессы, в целом образ жизни, отношение к лечению и медицинской помощи, положение индексного события в жизненной перспективе, взгляд в будущее. Интервью проводилось на фоне достигнутого психологического контакта, в комфортном помещении, в спокойных условиях, в одно время дня, после завершения основных мероприятий лечения, на 3–7 сут. госпитализации. Интервью были транскрибированы. Транскрипции входили в анализ наравне с интонационными особенностями речи и невербальной семиотикой. В качестве метода исследования использовался феноменологический дескриптивный анализ с элементами интерпретации [12].

Результаты

По результатам анализа проведенных интервью выделяется ряд имеющих высокую значимость аспектов. Всеми участниками событие ИМ воспринимается, как разграничительная линия, порог “до” и “после”. Есть жизнь “раньше” и “теперь” (“раньше я был...”, “теперь уже так не буду...”, “это удар ниже пояса”). При этом переживание себя в настоящем окрашено по-разному:

- спокойно, если выполнена так называемая “программа” жизни: выращены дети, если уже есть внуки;

- тревожно, если подобная “программа” еще не выполнена: дети не выросли, либо есть амбиции в работе, бизнесе (от которых приходится отказываться);

- с элементом витальной тоски или философствования: “как жизнь быстро прошла”, “ну ничего, завтра солнышко взойдет...”, “если Вас устраивает зарплата — меня нет”, “мне сказали: помни — с этим живут!”).

Переживание своего состояния у всех больных в той или иной степени связано с тревогой и страхом внезапной смерти. В этом отношении, они ищут информацию, и часто требуют однозначных формулировок своего состояния: насколько высок риск умереть, в т.ч. внезапно. Не менее важна информация о разрешенном и запрещенном — начиная от степени физической активности до вообще жизненной стратегии: надо ли теперь прекратить добиваться чего-то, как содержать семью, можно ли продолжать что-то делать на даче, можно ли путешествовать, гулять с ребенком и т.д.

Неизвестность и испуг, а также обескураженность — чувства, так или иначе присутствующие у всех больных. Их приложение и степень зависят от жизненного контекста и от особенностей личности. Обескураженность связана с тем, что до события не было и мысли о возможности чего-то подобного, отсутствовало осознание, что болезнь может “относиться ко мне”.

Многие больные, когда произошел ИМ, не имели явных, классических ФР. Многие не курили или давно бросили, большинство практически не употребляли алкоголь. В этом отношении, их переживание заболевания содержит долю обиды, злости (“блин, обидно”, “доработался”, “всегда был здоров, делал ЭКГ...”). Представление о том, что нечто “вредно” (курение, алкоголь и т.п.) присутствовало в жизни до события, однако не осознавалось как относящееся к самому себе.

Среди тех, однако, кто продолжает курить, не всегда курение осознается как связанное с событием. Это относится и к другим “классическим” ФР. По просьбе оценить вклад своего образа жизни и внешних факторов в развитие ИМ, никто из больных не называет личный вклад более половины; значительная часть “вины” за произошедшее возлагается на внешние обстоятельства: “жизнь-то сейчас какая!”. Один из больных связывает случившееся событие с тем, что в молодости не сдавал кровь как донор, сейчас об этом жалеет.

Обида и злость относятся отчасти к здравоохранению: “последние два года сами знаете что — к кардиологу не попадешь”; “нет никакой пропаганды — если бы знать, сколько мужиков бы спасли; [в коллективе] за двадцать лет столько умерло на глазах”; “такой совок!”. В то же время, важной ролью наделяется “хороший врач”. Так или иначе, идею о том, что было бы желательно наблюдаться у хорошего врача, высказывали все больные.

Характеристиками такого специалиста были формальные (“профессорша”, “зав. отделением”, опыт — плохой врач малоопытный) и “интуитивные” (такой врач имеет *“подход лично к тебе”*).

Соматическая картина самого заболевания тесно связана с текущей жизнью. Болевой синдром не был лидирующим в клинической картине, и относился на счет другой патологии. Один больной, в течение 2 нед. испытывавший эпизоды боли, резкой слабости и бессилия, боль в левой руке относил к миалгии (*“плечо продуло”*), а другие симптомы — к возрасту (*“что-то постарел резко...”*). Другой больной, когда началась ломящая боль в груди, принялся делать физические упражнения, поскольку объяснил ее тем, что долго сидел за рулем неподвижно. Сообщение от врачей об ИМ стало неожиданностью для всех участников.

Важно чувство удивления в связи с ИМ. Практически никто из больных не обращался за медицинской помощью сразу же, как только возникли первые симптомы. Время до обращения варьировало от 2 ч до нед.; у одного больного ИМ был выявлен на ЭКГ в поликлинике, куда он обратился по другому поводу. “Удивление” сопровождается оттенками смысла: молодой возраст и отсутствие “такого уж”, т.е. совершенно неправильного, образа жизни. Больные не могли допустить и мысли о том, что плохое самочувствие у них может быть связано с сердцем. Они относятся к этому событию как к пришедшей старости. Занятия спортом были в прошлом или продолжаются — некоторые больные активно занимались спортом в молодости, продолжали делать упражнения по сей день.

Неожиданность события влияет на текущее положение, когда больной дезориентирован в новой симптоматике и склонен считать сердечной любую боль в левой половине туловища или руке. Переживание включает страх внезапной смерти, и заставляет постоянно прислушиваться к своим ощущениям. Один больной все время носит с собой препараты, которые использовала скорая помощь в момент его госпитализации. Страх в значительной мере связан со стентированием: что-то *“неправильно установлено”* или может *“барахлить”* или вовсе закрыться. Объем поражения сердца, со слов врачей, всегда играет роль в прогнозе, но не сразу понятен. Страх присутствует практически у каждого больного. Это толкает их на поиск и даже требование информации из разных источников — консультирование выписок и ангиограмм у “знакомых кардиологов”, “в Германии” и т.п., что отражает также недоверие к системе здравоохранения. Следует отметить, что напрямую недоверие к конкретному отделению или врачам высказано не было ни разу. Напротив, есть оттенки восхищения, удивления тем, как развита медицина, и благодарности хирургам, которые успешно выполнили процедуру реваскуляризации: *“облегчение сразу наступило”*, *“я благодарен, что такие есть технологии”*.

Переживание заболевания тесно связано с предвосхищением резких перемен в деятельности. Работающие на руководящих должностях и связанных с умственным трудом акцентируют внимание на стрессах и большой ответственности: *“я старший, на мне больше всего — отвечать перед ребятами”*. У больных, чья работа только физическая или сменная и связана с большими нагрузками на тело, переживание однозначно окрашено негативно, и, в основном, это представление о черте максимума достигнутого в жизни. Далее жизнь уже не пойдет в гору, но будет, как сейчас или хуже. Происходит также поиск других видов деятельности, включая хобби — такое, чтобы *“щадить сердце”*. Отказ от любимых занятий переживается с негативной аффектацией: невозможность ходить в походы, плавать на лодке и т.п. Суждение об этом однозначно: *“не совсем полноценный человек”*, *“лишаюсь работы”*, *“теперь — инвалид”*. Если у больного к факту изменений на работе отношение спокойное, то все-таки выражен “общий” элемент зависимости от помощи других, несамостоятельности: *“раньше мог сам баллон 50 кг поднять, теперь просить придется”*, *“как с рюкзаком ходить?”*, *“мотор на лодке не смогу теперь установить”* (наиболее часто — проблема поднятия тяжестей). Утрата независимости — одно из важнейших переживаний.

При этом суждения сами по себе не связаны с прямыми оценками врачей и интерпретацией ими жизненной перспективы больных. Социальная стигматизация заболевания ярко выражена: большинство идей об изменениях в жизни возникает у больных без посыла к ним от лечащего врача. Особенно важен период нахождения в блоке интенсивной терапии, где больной фактически предоставлен сам себе вечером и ночью. Это время сопровождается поиском информации в Интернете и скрупулезным обдумыванием внезапно обрушившихся изменений в жизни. Идеи возникают “потокотом”, и при особенностях личности вовлекаться в поток переживания, становятся источником выраженной тревоги.

Ключевой аспект изменений и “новой жизни” — перелом картины Я со “здоровый и молодой” на “больной и старый”. Он происходит в одночасье, практически у всех больных, даже если не сопровождается беспокойством за будущее семьи. Изменения кажутся неразрешимыми (*“как с этим существовать”*); они неожиданны (*“для меня слова гипертония, инфаркт — как в космосе были”*); списываются на внешние обстоятельства (*“тревога моя — не из пальца”*).

“Картина мира” в отношении к причинам и последствиям события может быть противоположной: от сугубо рациональной до философско-фаталистической. В первом случае, больной требует объяснений: слово “информация” звучит многократно: информация о стентах, о нагрузках, об образе жизни, можно ли поехать в деревню и т.д., относится к внешним факторам. Во втором случае,

звучат рефлексивные идеи об “организме”, который “знает”, что для него правильно, о судьбе и о том, что “так получилось”. Но в обоих случаях налицо элемент беспомощности и переживания того, что есть неподвластные вещи.

Переживание причин случившегося события не включает явно обвинения кого-либо. Отчасти больные говорят о себе — перегрузках, “повышенных нервах”, отчасти — о тяжелом социальном и экономическом положении в стране. Сообщают о стрессах, связанных с бизнесом, ситуации на дорогах, неадекватным поведением окружающих. Большим вкладом наделяются физические перегрузки, что, видимо, имеет культурную обусловленность: представление о “разрыве сердца” как результате чрезмерной работы.

В ходе интервью внимание обращалось на стандартные рекомендации по изменению образа жизни. В целом, все больные “слышали” о важности диеты, отказа от курения и подобных рекомендациях. Но до события это не было важно: *“о холестерине не думал никогда, теперь актуально”*, *“сама жизнь подсказывает образ”*, *“питание — все что вкусно. Поедешь в ресторан...”*, *“на работе питание не по рациону”*. Необходимость изменений, перехода на другую диету, в основном, не вызывает противоречия и предвосхищаемых трудностей — *“надо, так надо”*.

То же относится к курению. В период госпитализации от курения отказываются все больные. Они экстраполируют эту интенцию и на будущее: на вопрос “курите ли?” отвечают “нет”, однако затем выясняется, что всего несколько дней, в стационаре, произошел отказ от курения. Интенция однозначно расширяется и на период после выписки — на всю жизнь. Об этом говорили все больные, за исключением одного, который указал, что бросать после 40 лет стажа нет смысла. Прием лекарственных препаратов не вызывает серьезных негативных переживаний. Однако при расширении необходимости приема препаратов на всю жизнь проявляется негативизм с пожеланием *“снизить значение таблеток”*.

Понятие и фактор стресса следует, по результатам интервью, отметить специально. Все больные имели этот фактор в период, предшествовавший развитию ИМ, в отличие от других классических ФР. Под понятием стресса в диалоге с больными понималось принятое культурное значение психоэмоционального напряжения, длительного или эпизодического.

Стресс был связан с работой или семейными отношениями (*“на работе был разговор, психанули”*; *“сына из института выгнали”*; *“бесит, когда делают не по-моему [о детях]. Пусть сначала как я скажу, сделают, а потом как хотят”*). Хронический стресс был характерен для тяжелой работы с большим количеством физических неудобств и общей неопределенности (*“встать в 3 ночи”*, *“тендер выиграем-не выиг-*

раем”). Больные в диалоге описывали свои профессиональные обязанности (менеджер, водитель, владелец бизнеса и др.) относительно провокации ИМ. Несмотря на их различие, общим фактором была необходимость взаимодействия с людьми, зачастую конфликтного или требующего подавлять отрицательные эмоции. Конфликтность зачастую связана с бессилием и зависимым положением — желанием и невозможностью изменить ситуацию; практически у каждого больного была повышенная социальная ответственность, активная жизненная позиция, “правильность” взглядов на то, как нужно жить. Характерна также вязкость, тенденция к *“накручиванию”* и *“пережевыванию”* ситуаций. При этом в представлении самих больных достижение другого взгляда на мир связано с умением “отпустить” ситуацию, не относиться к ней с эмоциями. Но это не получается, и лишь теперь, после ИМ такая необходимость стала основной и обязательной к выполнению. Ее воплощение сопровождается незнанием того, как к этому можно подойти.

Во время стресса возникают различные соматические маркеры: сердцебиение, жжение в груди, пульсация в висках. Практически у всех больных возникал запрос на умение совладать с ситуацией стресса. Они демонстрировали определенный опыт релаксации, переоценки, который включал музыку, употребление алкоголя, выезд “на природу”, однако оценка такого опыта была неудовлетворительная: *“видно, не помогло”*. Следует подчеркнуть, что дальше “релаксации” попытки работы с переживаниями не заходили.

Изменение “жизненных приоритетов” — существенный компонент переживания события ИМ. Так или иначе, он имеется у всех больных. Различие состоит или в уже происходящем и продуктивном изменении, или необходимости этого изменения. Во втором случае, имеется запрос на механизмы такого изменения. Однако это не запрос к психологу: опыта работы с психологом не имел ни один участник. Ситуация неопределенности в своем состоянии, неуверенности в качестве здравоохранения и сложности социальной и экономической жизни — ключевые, обуславливающие элементы переживания события ИМ. Они, в свою очередь, ведут к неконструктивному поведению, состоянию замешательства, что является прямым запросом на помощь кардиолога.

Обсуждение

Можно выделить темы, составляющие основную часть переживания пациентами события ИМ в период госпитализации:

1. Серьезное изменение в жизни, жизнь “до” и “после”.
2. Тревога, страх внезапной смерти и повторения события, в т.ч. по отношению к близким, семье; необходимость информации о рисках.

3. Чувство обескураженности, “это не могло случиться со мной”, включая отсутствие явных ФР:

a. оценка личного вклада (или вины) в то, что произошло;

b. отсутствие отрицания события.

4. Удивление — неожиданность события, невероятность.

5. Отношение к здравоохранению и оказанию помощи.

6. Дезориентированность в симптоматике, непонимание:

a. стенты в сосудах как некий внедренный фактор;

b. объем поражения сердца.

7. Утрата независимости, включая ответственность перед близкими.

8. Утрата перспективы развития — жизнь будет не лучше, чем сейчас, или хуже; движение вверх, вперед уже не получится; достигнут предел.

9. Стигматизация — отношение к заболеванию с большой долей культурных смыслов; поиск информации в Интернете.

10. Изменение картины Я — был молодой и здоровый, стал старый и больной.

11. Отношение к “картине мира” — рациональное и иррациональное объяснение, философствование.

12. Чувства вины и обиды.

13. Необходимость определенного образа жизни — покорное согласие.

14. Соматические маркеры: боли и “непонятные” ощущения в области сердца, стеснение дыхания, жжение в груди и др.

15. Социальный стресс — ключевая часть жизненного мира; его причины: подавление эмоций, конфликты, необходимость подчиняться, ответственность за других.

В перечисленных позициях открываются проблемы, решение которых может быть обеспечено кратковременной психологической помощью в рамках посттравматического стрессового расстройства или острой нозогенной реакции. Тем не менее, запрос на психологическую помощь редко формулируется больными, а зачастую само упоминание психолога или психотерапевта вызывает негативизм. Выявить необходимость, а затем убедить в ней больного, а в простых случаях самому оказать такую помощь, может лечащий врач, имеющий и контакт с больным, и запрос — соматическое заболевание как таковое. Подобная система отношений актуальна для периода реабилитации или профилактики коронарных событий не меньше, чем для острого периода. Она может быть недостающим элементом в глобальных усилиях по борьбе с неинфекционной патологией.

Заключение

В настоящем исследовании произведена попытка соединения двух полей деятельности с болезнью — психологического и клинического — в одно: так, как это должно быть в реальной врачебной работе [13]. С практической точки зрения, полученные результаты позволяют сделать следующие выводы.

Особый способ диалога, включенный в работу врача с больным, позволяет открыть не высказываемые, но очень важные аспекты течения заболевания.

В переживании больных первым ИМ, мужчин трудоспособного возраста, имеется целый спектр проблем, требующих адресной работы.

Обращение к феноменальному полю больных может служить более высокого уровня звеном в работе с обусловленным образом жизни неинфекционными заболеваниями.

Литература

- Health 2020: the European Policy for Health and Wellbeing. URL: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-policy/health-2020-the-european-policy-for-health-and-well-being>
- People-Centred Healthcare: a Policy Framework. URL: http://www.wpro.who.int/health_services/people_at_the_centre_of_care/documents/ENG-PCIPolicyFramework.pdf
- Piepoli M, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J, 2016; 37(29): 2315-81. URL: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/29/2315/1748952/2016-European-Guidelines-on-cardiovascular-disease>
- Shaffer J, Falzon L, Cheung K, et al. N-of-1 randomized trials for psychological and health behavior outcomes: a systematic review protocol. Systematic Reviews 2015; 4: 87-94.
- Sheeran P. The Intention-Behavior Gap. Soc and Pers Psych Compass, 2016; 10(9): 503-18.
- Nikolaev EL, Lazareva EYu. Personality adaptation and cardiovascular diseases. Bulletin of Psychiatry and Psychology of Chuvashia 2015; 11(2): 82-96. Russian (Николаев Е.Л., Лазарева Е.Ю. Адаптация личности и сердечно-сосудистые заболевания. Вестник психиатрии и психологии Чувашии 2015; 11(2): 82-96).
- Healthcare in Russia. Statistical Bulletin 2015. Federal Service for State Statistics, Moscow, 2015. Russian (Здравоохранение в России. Статистический сборник 2015. Федеральная служба государственной статистики, Москва 2015; 174 с).
- Orlov AB, Orlova NA. The Psychological Status of a Psychotherapist. J of Higher School of Economics 2014; 11(2): 136-49. Russian (Орлов А.Б., Орлова Н.А. Психологический статус психотерапевта. Журнал Высшей Школы Экономики 2014; 11(2): 136-49).
- Heesook S, Friedmann E, Sue TA, et al. Biopsychosocial predictors of coping strategies of patients postmyocardial infarction. Int J of Nursing Practice 2016; 22(5): 493-502.
- Kolpachnikov VV. Psychotechnical system of client-centered psychotherapy. Counsel Psychol and Psychother, 2014; 3: 80-92. Russian (Колпачников ВВ. Психотехническая система клиентоцентрированной психотерапии. Консульт Психология и Психотер 2014; 3: 80-92).
- Cho J, Trent A. Evaluating Qualitative Research. The Oxford Handbook of Qualitative Research Leavy P. (ed.). Oxford University Press 2014; 677-95.
- Thorne SE. Applied interpretive approaches. The Oxford Handbook of Qualitative Research Leavy P. (ed.). Oxford University Press 2014; 99-115.
- Taratukhin E. Patient's personality: an interdisciplinary approach to cardiovascular pathology. Russ J Cardiol 2014; 9(113): 22-5. Russian (Личность больного: междисциплинарный подход в работе с кардиологической патологией. Российский кардиологический журнал 2014; 9: 22-5).

Результаты отсроченного эндоваскулярного вмешательства у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-ответственной коронарной артерии

Азаров А. В.^{1,2}, Семитко С. П.², Глезер М. Г.³, Ахрамович Р. В.¹, Малороев А. И.¹, Мельниченко И. С.¹, Атаров Г. Ю.¹, Лебедев А. В.¹

¹ГБУЗ МО “Мытищинская городская клиническая больница”. Московская область; ²ФГБОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова” Минздрава России. Москва; ³ФГБОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова” Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить клинические результаты и безопасность отсроченного vs экстренного стентирования с использованием современных антитромботических препаратов при массивном коронарном тромбозе у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМ[↑]ST).

Материал и методы. В исследование вошли 28 пациентов с острым ИМ[↑]ST в возрасте 52 (25-77) лет, из них мужского пола 80% (n=23), которые в период с января 2014г по февраль 2016г в первые 6-12 ч от начала развития заболевания получили эндоваскулярное лечение с целью восстановления адекватного кровотока без экстренной имплантации стента в инфаркт-ответственную артерию. Минимальная инвазивная стратегия с целью восстановления антеградного кровотока до уровня TIMI 2-3 была выполнена 14 (50%) больным. У всех больных после восстановления антеградного кровотока в просвете артерии визуализировался тромбоз по шкале TIMI thrombus grade score (TTG) ≥3. Следующим критерием эффективности являлась резолюция сегмента ST на ЭКГ ≥50%. В качестве антитромботической поддержки при вмешательстве все пациенты получали сочетание блокаторов IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов (эптифибатид) и 600 мг клопидогрела или 180 мг тикагрелора. Повторная коронароангиография (КАГ) выполнялась в сроки до 5 сут.

Результаты. На 4,0±1,0 сутки кровотока TIMI 2-3 в инфаркт-ответственной артерии был сохранен у 100% пациентов; отмечено значимое уменьшение степени целевого стеноза в инфаркт-связанной

артерии с 77,8±10,2% до 50,5±19,5%; уменьшение его протяженности с 21,5±8,5 до 15,5±5,5 мм; увеличение референсного диаметра целевой артерии от 3,1±0,8 до 3,5±0,75 мм и степени тромбоза по шкале TTG — от 3,9 до 0,9. По результатам повторной КАГ стентирование целевого сегмента выполнено у 8 (29%) пациентов, а у 3 (10%) больных стентирование выполнено на основании данных внутрисосудистого ультразвукового исследования. У 17 (61%) пациентов инфаркт-ответственное стенотическое поражение признано незначимым. В группе отсроченного стентирования не было отмечено ни одного случая развития феноменов no/slow-reflow. На госпитальном этапе лечения в группе наблюдения кардиальных событий не зарегистрировано.

Заключение. У больных с массивным тромбозом инфаркт-зависимой артерии (TTG ≥3) и восстановленным антеградным коронарным кровотоком TIMI 2-3 отсроченное стентирование является безопасной и эффективной стратегией лечения на госпитальном этапе.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, чрескожное коронарное вмешательство, коронарное стентирование.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(1): 40–45
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-40-45>

Поступила 31/10-2016

Принята к публикации 11/11-2016

The results of delayed endovascular intervention in ST elevation acute myocardial infarction due to thrombotic occlusion of coronary artery

Azarov A. V.^{1,2}, Semitko S. P.², Glezer M. G.³, Akhramovich R. V.¹, Maloroev A. I.¹, Melnichenko I. S.¹, Atarov G. Yu.¹, Lebedev A. V.¹

¹SBHI MR “Mytischki City Clinical Hospital”. Moscow Region; ²N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU). Moscow;

³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health. Moscow, Russia

Aim. To study clinical results and safety of delayed vs urgent stenting with application of modern antithrombotic drugs in massive coronary thrombosis in patients with ST-elevation acute myocardial infarction (STEMI).

Material and methods. Totally, 28 STEMI patients included, age 52 (25-77) y.o., of those males 80% (n=23), who, during January 2014 to February 2016, in first 6-12 hours from the onset of the disease, received endovascular treatment with purpose to recover adequate blood flow

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (985) 763-04-20

e-mail: 287ast@mail.ru

[Азаров А. В. — зав. сосудистым центром на базе больницы, ²к.м.н., доцент кафедры рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФДПО, Семитко С. П. — д.м.н., профессор кафедры рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФДПО, Глезер М. Г. — д.м.н., профессор, профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии ИПО, Ахрамович Р. В. — врач отделения рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, Малороев А. И. — врач того же отделения, Мельниченко И. С. — врач, сердечно-сосудистый хирург того же отделения, Атаров Г. Ю. — к.м.н., зав. отделением кардиологии, Лебедев А. В. — к.м.н., зав. отделением неотложной кардиологии].

without urgent stent implanting into infarct-related artery. Minimal invasive strategy with the aim to recover antegrade blood flow up to TIMI 2-3 was done for 14 (50%) patients. In all patients, after restoring of the antegrade flow, there was thrombus, visualized in artery lumen, with TIMI thrombus grade score (TTG) ≥ 3 . Another criteria of efficacy was resolving of ST elevation by $\geq 50\%$. As antiplatelet support during the intervention all patients received the combination of IIb/IIIa blockers (eptifibatide) and 600 mg clopidogrel or 180 mg ticagrelor. Second coronary arteriography (CAG) was done in up to 5 days.

Results. By $4,0 \pm 1,0$ day, blood flow TIMI 2-3 in infarction-related artery was secure in 100% patients; there was marked decrease of the grade of target stenosis in infarction-related artery from $77,8 \pm 10,2\%$ to $50,5 \pm 19,5\%$; decrease by its length from $21,5 \pm 8,5$ to $15,5 \pm 5,5$ mm; increase of the reference diameter of artery from $3,1 \pm 0,8$ to $3,5 \pm 0,75$ mm, and thrombosis bride by TTG — from 3,9 to 0,9. By the data from

CAG, stenting of the target segment was done in 8 (29%) patients, and in 3 (10%) stenting done based on the data from intravascular ultrasound. In 17 (61%) patients the infarction-related stenosis was non-significant. In the group of delayed stenting there was no cases of no/slow-reflow development. At hospital stage of management, there were no cardiovascular events in the observation group.

Conclusion. In patients with massive thrombosis of infarction-related artery (TTG ≥ 3) and restored antegrade coronary flow TIMI 2-3, the delayed stenting is a safe and effective strategy of treatment at hospital stage.

Key words: acute myocardial infarction with ST segment elevation, percutaneous coronary intervention, coronary stenting.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(1): 40–45
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-40-45>

КАГ — коронароангиография, ИМ $\uparrow$ ST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ДАТ — двойная антиагрегантная терапия, TTG — индекс ангиографической оценки коронарного тромбоза TIMI (thrombus grade score).

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является наиболее эффективным методом лечения больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМ $\uparrow$ ST), поскольку снижает вероятность повторного инфаркта и улучшает прогноз в сравнении с тромболитической терапией [1]. Однако, несмотря на успешную реканализацию эпикардальной части окклюзированной артерии, микроциркуляторная дисфункция, обусловленная дистальной эмболизацией, встречается у 5-10% всех больных и ассоциирована с худшим прогнозом. Попытки предотвратить микроциркуляторную дисфункцию использованием средств дистальной защиты оказались недостаточно эффективными [2]. Использование тромбоекстракторов в подобной ситуации представляется перспективным, хотя в ряде случаев может приводить к увеличению зоны ИМ [3]. Задержка с имплантацией стента в течение нескольких сут. позволяет значительно уменьшить объем или полностью ликвидировать тромботический материал в инфаркт-ответственной артерии, и как следствие, снизить риск дистальной эмболизации и улучшить прогноз [4, 5]. Установлено, что ИМ $\uparrow$ ST в большинстве случаев обусловлен тромботической окклюзией магистральной артерии, и у $\frac{2}{3}$ пациентов сопровождается наличием массивного тромбоза по данным ангиографической оценки индекс коронарного тромбоза — TTG ≥ 3) (TIMI thrombus grade score) (TTG 3) [5, 6].

Целью данного исследования было оценить эффективность и безопасность отсроченного стентирования у больных ИМ $\uparrow$ ST и массивным тромбозом инфаркт-ответственной артерии.

Материал и методы

Дизайн исследования: проспективное, несравнительное, одноцентровое исследование.

В анализ включены данные 1194 пациентов, последовательно поступивших в блок реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ МО “Мытищинская городская клиническая больница” в период с января 2014г по февраль 2016г с острым коронарным синдромом.

Критериями включения были:

- Острый (первичный) ИМ $\uparrow$ ST.
- Достижение коронарного кровотока по шкале TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) 2-3 [1, 7] в сочетании с резольцией сегмента ST $\geq 50\%$ в результате спонтанной реперфузии, либо медикаментозной (тромболитической) терапии, либо минимальной инвазивной стратегии при магистральной тромботической окклюзии.
- Индекс ангиографической оценки коронарного тромбоза (TIMI thrombus grade score) TTG ≥ 3 [7] (таблица 1). ИМ диагностировали на основе общепринятых рекомендаций [8].

Критериями не включения больных был тип С диссекции и выше, тромбоз ранее установленного стента, не связанного с индексным ИМ в бассейне инфаркт-связанной артерии, тромбоз незащищенного ствола левой коронарной артерии, поражение аутовенозных шунтов,

Таблица 1

Шкала TTG (TIMI thrombus grade score) [10]

Ангиографическая оценка коронарного тромбоза по шкале TTG	
TTG 0	нет ангиографических признаков тромбоза
TTG 1	вероятно наличие тромба нарушение пристеночного контрастирования, неровность контуров сосуда
TTG 2	тромб размером не более $\frac{1}{2}$ инфаркт-ответственной артерии
TTG 3	продольный размер тромба $> \frac{1}{2}$, но < 2 диаметров инфаркт-ответственной артерии
TTG 4	продольный размер тромба > 2 диаметров инфаркт-ответственной артерии
TTG 5	массивный тромбоз инфаркт-ответственной артерии

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Возраст, Ме (Q1-Q3), годы	52 (25-77)
Мужской пол, %	80
Локализация ИМ	
Нижний, %	90
Передний, %	10
Сахарный диабет, %	10
Артериальная гипертензия, %	38
Гиперлипидемия, % (повышение ХС >5 ммоль/л и/или ЛНП <3,5 ммоль/л)	43
Курение, %	70

Примечание: Ме — медиана (25-75 квартиль), ХС — холестерин, ЛНП — липопротеины низкой плотности.

невозможность проведения агрессивной двойной антиагрегантной терапии (ДАТ) по каким-либо причинам.

Фармакологическое сопровождение. На догоспитальном этапе, все больные получали ДАТ в виде ацетилсалициловой кислоты 300 мг/сут. в сочетании с клопидогрелом 600 мг/сут. или тикагрелором 180 мг. В качестве антикоагулянта использовался нефракционированный гепарин в дозе 5000 МЕ. В 6 случаях был проведен тромблизис метализой.

После проведения коронарной ангиографии (КАГ) все пациенты с целевым коронарным кровотоком TIMI 2-3 и наличием коронарного тромбоза TTG ≥ 3 в дальнейшем получали клопидогрел 150 мг/сут., либо тикагрелор 180 мг/сут. в сочетании с препаратами блокаторов P₂Y₁₂ гликопротеиновых рецепторов (эптифибатид) на срок от 24 до 48 ч (введение болюса и в/в инфузия в соответствии с инструкцией к препарату с учетом клиренса креатинина и массы тела больного). В качестве антикоагулянтной поддержки при вмешательстве пациенты получали нефракционированный гепарин до достижения активированного времени свертывания (activated clotting time) 250-300 с (определения уровня гепаринизации).

С первых сут. заболевания больные получали β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, статины, при необходимости — диуретики и ингибиторы протонной помпы. Дозы препаратов, влияющих на гемодинамику, титровали по артериальному давлению и частоте сердечных сокращений. После 48 ч и до 5 сут. клопидогрел назначали в стационаре в дозе 150 мг/сут., тикагрелор в дозе 180 мг/сут., далее по 75 и 180 мг/сут., соответственно.

Минимальная инвазивная стратегия. В группе пациентов с минимальной инвазивной стратегией целевой кровоток TIMI 2-3 достигался путем выполнения изолированной механической реканализации, механической реканализации сочетанной с применением баллонной ангиопластики при диаметре дилатационного баллонного катетера 1,5 или 2,0 мм, и тромбоспирации, аспирационный катетер 6 Fr Export (Medtronic).

КАГ проводили на ангиографическом комплексе Philips Allura FD 10 при поступлении и повторно на 2-5 сут. после. Оценивали ангиографическую степень коронарного тромбоза, степень и протяженность целевого стеноза, диаметр коронарной артерии.

Имплантация стента в остаточный целевой стеноз инфаркт-связанной артерии после контрольной КАГ осуществлялась с учетом его значимости (>75%), подтвержденной в двух и более ортогональных проекциях; при стенозе <75% от имплантации стента решено было воздержаться с рекомендацией выполнения нагрузочных проб в восстановительном периоде заболевания.

У нескольких больных проводили внутрисосудистое ультразвуковое исследование на аппарате I Lab (Boston Scientific): после катетеризации целевой коронарной артерии и системной гепаринизации (5000-10000 МЕ гепарина), ультразвуковой катетер Atlantis SR Pro проводили на 10 мм дистальнее поражения с последующим автоматическим моторизованным вытягиванием датчика со скоростью 1 мм/с до устья артерии. Оценивали морфологическую структуру атеросклеротической бляшки, ее площадь и объем, состояние сосуда и его ремоделирование.

Статистическая обработка результатов. При статистической обработке результатов использовали программу Statistica 8.0. Проверка нормальности распределения проводилась методом Колмагорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Количественный показатель представлялся в виде медианы (Ме) интерквартильный разброс (25-75%Q). Межгрупповые различия оценивались при помощи U-критерия Манна-Уитни. Сравнительный анализ независимых категориальных переменных использовался с применением χ^2 , либо точного теста Фишера. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты

Критериям включения и не включения в исследование соответствовало 28 пациентов, клиническая характеристика которых представлена в таблице 2. Анализируемая группа пациентов в основном была представлена мужчинами, с задней локализацией ИМ, у каждого десятого был сахарный диабет, >1/3 пациентов имели в анамнезе артериальную гипертензию, почти 3/4 больных курили. Коронарный анамнез у больных отягощен не был, ранее ангинозные боли не отмечали, настоящий ИМ был первым. Средняя продолжительность болевого синдрома до поступления составила $8 \pm 1,5$ ч, время дверь — ангиография не превышало 15 мин.

При диагностической КАГ у 25 (90%) больных инфаркт-ответственной артерией являлась правая коронарная артерия при правом типе коронарного кровоснабжения сердца и у 3 (10%) больных инфаркт-ответственной артерией являлась передняя межжелудочковая ветвь при правом типе коронарного кровоснабжения сердца. На момент поступления в рентгенооперационную из 28 пациентов у 14 (50%) больных отмечались признаки достижения целевой реперфузии в инфаркт-ответственной артерии, подтвержденные данными ЭКГ и субъективным регрессом клинической симптоматики. Кровоток TIMI 2-3 во время диагностической КАГ регистрировали у 14 больных: с признаками спонтанной целевой — у 11 (40%) больных и успешной

тромболитической терапией у 3 (10%) больных. Кровоток TIMI 0 отмечался у 12 (40%) больных, кровоток TIMI 1 — у 2 (10%) больных, соответственно. У 14 (50%) пациентов была применена минимальная инвазивная стратегия.

По шкале TIMI thrombus grade исходно тромбоз TTG 3 был диагностирован у 12 (40%) больных, TTG 4 — у 8 (30%) больных, TTG 5 (тотальный тромбоз инфаркт-связанной артерии) — также у 8 (30%) больных.

Повторную КАГ проводили в сроки 2-5 сут. (в среднем 3,5 сут.). В промежутке между первичной и контрольной КАГ кардиальные события, обусловленные реокклюзией инфаркт-ответственной артерии, отсутствовали.

Положительный ангиографический результат отмечен у 100% больных в виде: сохранения коронарного кровотока на уровне TIMI-3, уменьшение степени целевого стеноза с $77,8 \pm 10,2\%$ до $50,5 \pm 19,5\%$ ($p < 0,05$); уменьшение его протяженности с $21,5 \pm 8,5$ до $15,5 \pm 5,5$ мм ($p < 0,01$); увеличение референсного диаметра целевой артерии от $3,1 \pm 0,8$ до $3,5 \pm 0,75$ мм ($p < 0,01$) и степени тромбоза по шкале TTG — от 3,9 до 0,9 ($p < 0,05$).

Имплантация стента была выполнена у 11 (39%) из 28 пациентов, у 17 (61%) больных процент остаточного стенозирования составлял не менее $50\% \pm 15\%$, однако в 3 случаях отмечались ангиографические признаки изъязвленной, нестабильной атеросклеротической бляшки в виде нечеткости и неровности ее краев и незначительного персистирования рентгенконтрастного вещества в зоне остаточного стенозирования. В связи с этим было выполнено внутрисосудистое ультразвуковое исследование, в ходе которого были выявлены осложненные стенозы с гистологической структурой преобладания некротического ядра и липидного компонента, с признаками положительного ремоделирования и сужением просвета по площади до 70%; на основании полученных данных было принято решение об имплантации стента. В ходе выполнения процедуры отсроченного стентирования случаев развития синдрома slow/no-reflow отмечено не было.

На рисунках 1 и 2 в качестве примеров приведены ангиограммы больных.

Обсуждение

Реперфузионная терапия за последние десятилетия кардинально изменила лечение ИМ $\uparrow$ ST, большое количество рандомизированных исследований внесло огромный вклад в современную клиническую практику. В настоящем исследовании применили тактику отсроченного стентирования в сочетании с использованием современных внутривенных и пероральных антитромботических препаратов у пациентов с ИМ $\uparrow$ ST, обусловленным массивным коронарным тромбозом, при выполнении первичного ЧКВ,



Рис. 1 Пациент с острым нижним ИМ $\uparrow$ ST:

А) Первичная КАГ — неокклюзирующий тромбоз TTG 4 с сохранением кровотока TIMI 3;

В) Повторная КАГ на 3 сут. — неокклюзирующий тромбоз средней трети ПКА TTG 2 с сохранением кровотока TIMI 3;

С) Финальная КАГ с результатом отсроченного стентирования средней трети ПКА.

Примечание: ПКА — правая коронарная артерия.

вопреки рутинной имплантации стента. По результатам контрольной КАГ у 61% больных было выявлено гемодинамически незначимое стенотическое поражение; необходимости в имплантации стента в инфаркт-ответственную артерию не было. Поскольку достижение целевого коронарного кровотока до уровня TIMI 2-3 является основной задачей первичного ЧКВ у пациентов с ИМ $\uparrow$ ST [1], обязательным условием для отсроченного стентирования было наличие адекватного антеградного коронарного кровотока у всех

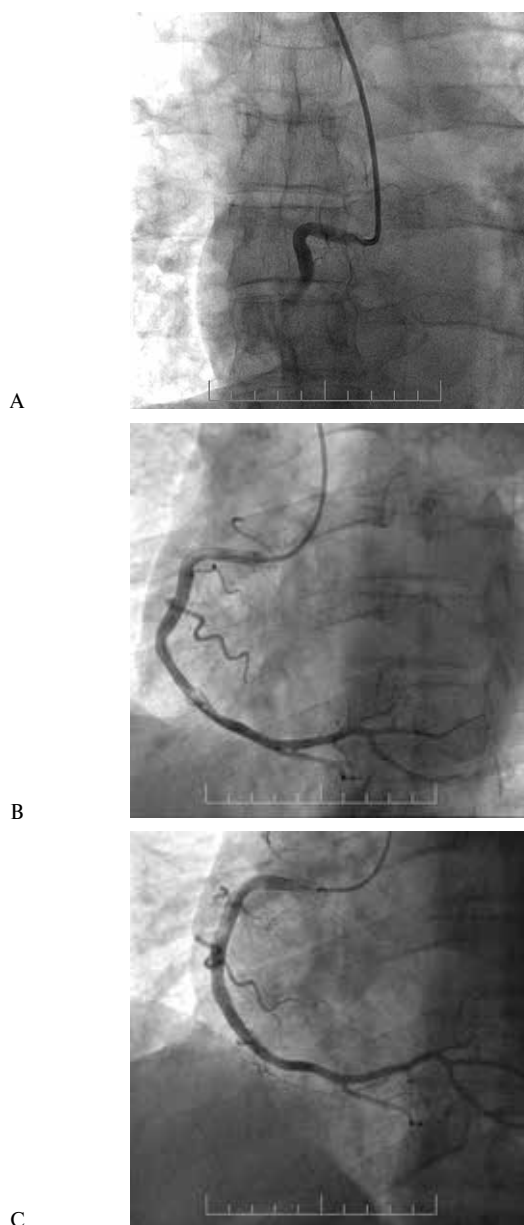


Рис. 2 Пациент с острым нижним ИМ $\uparrow$ ST:
 А) Первичная КАГ — острая тромботическая окклюзия ПКА с кровотоком TIMI 0;
 В) Восстановление кровотока TIMI 3 — после проведения первичной механической реканализации и тромбозкстракции сохраняются признаки неокклюзивного тромбоза TTG 3-4;
 С) Контрольная КАГ на 5 сут. — полная резорбция тромботических масс.

Примечание: ПКА — правая коронарная артерия.

пациентов со спонтанной или медикаментозной тромболитической реперфузией и у пациентов в группе минимальной инвазивной стратегии. Во избежание развития дистальной эмболизации и микроваскулярной обструкции в острой фазе ИМ имплантацию стента не выполняли. При контрольной КАГ кровотока TIMI 3 в инфаркт-ответственной артерии был сохранен у 100% пациентов. На госпитальном этапе лечения от момента выполнения первичной

КАГ до контрольного исследования в группе наблюдения кардиальных событий обусловленных реоклюзией инфаркт-связанной артерии не было. В качестве фармакологической поддержки, помимо назначения стандартной ДАТ, при выполнении первичного инвазивного вмешательства применяли инфузию блокаторов Пб/Ша гликопротеиновых рецепторов (эптифибатид). Назначение препаратов Пб/Ша блокаторов гликопротеиновых рецепторов во время первичного ЧКВ улучшает кровоток в инфаркт-ответственной артерии и уменьшает летальность пациентов [8].

Принимая во внимание более высокую вероятность возникновения кровотечений из места пункции при сочетанном применении ДАТ и блокаторов Пб/Ша гликопротеиновых рецепторов, которые могут быть независимым предиктором госпитальной летальности [9] у всех наблюдавшихся больных вмешательство проводили трансрадиальным доступом, который обеспечивает более низкий уровень смертности, риска больших кровотечений и кровотечений из места доступа, несмотря на возможную большую длительность процедуры [10-12].

Ясно, что использование трансрадиального доступа требует достаточного опыта у оперирующего хирурга. В Сосудистом центре при ГБУЗ МО «Мытищинская городская клиническая больница» в год проводится ~1500 ангиографических исследований и 900 операций ЧКВ; в 90% случаев трансрадиальный доступ используется по умолчанию, как основной.

Двухэтапная методика отсроченного стентирования от 24 ч и до 5 сут. у пациентов с исходным коронарным кровотоком TIMI 3 с целью минимизации развития дистальной эмболизации и микроваскулярной обструкции демонстрируют достаточно хорошие показатели [13]. В исследовании DEFER-STEMI (Randomised Controlled Study to Assess Whether **Deferred** Stenting in Acute **STEMI** Patients Might Reduce the Incidence of No-reflow Versus Conventional Treatment With Immediate Stenting — коротко **Deferred Stent Trial in STEMI**) отсроченное вмешательство (в среднем через 9 ч — 4-16 ч) позволило значительно уменьшить число пациентов с феноменом no/slow-reflow, получить более высокую градиацию кровотока по TIMI [14]. Важно, что по данным магнитно-резонансного исследования индекс спасенного миокарда при отсроченном стентировании был существенно выше — 68% vs 56% ($p=0,031$) [15]. По данным мета-анализа, в основном нерандомизированных исследований, хотя и не было достоверных различий в частоте больших кровотечений, больших неблагоприятных событий при отсроченном и немедленном стентировании, но значительно меньшим было число внутригоспитальных ИМ — 39% vs 60%; относительный риск 0,55; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,39-0,80 [16]. Однако отсроченное вмешательство без учета риска тромбоза при ИМ $\uparrow$ ST не показало преимуществ в отношении наступления

комбинированной первичной точки, включавшей в себя все случаи смерти + госпитализации в связи с сердечной недостаточностью + повторные ИМ + любые незапланированные реваскуляризации крупных эпикардиальных артерий, в течение 2 лет наблюдения [17]. Результаты представленного исследования подтверждают хороший результат применения метода отсроченного стентирования у пациентов с ИМ $\uparrow$ ST с массивным коронарным тромбозом. Задержка имплантации стента у пациентов представляет собой альтернативную концепцию лечения данной категории пациентов. Этот подход может быть более сложным и дорогим, если сравнивать его с успешным результатом при рутинной одномоментной имплантации стента. Однако следует учитывать и тот факт, что микроваскулярная обструкция, в случае выполнения рутинного стентирования, у пациентов с ИМ $\uparrow$ ST может развиться и при наличии адекватного эпикардиального кровотока и без видимого тромбоза инфаркт-связанной артерии, таким образом, существует необходимость в более точных предикторах развития феномена “отсутствия кровотока” [6, 18]. Применение устройств дистальной протекции и тромбэкстракции, в ситуации с видимым массивным тромбозом инфаркт-связанной артерии, дает большие перспективы, однако нельзя не отметить противоречивые клинические результаты [3], в частности связанные с увеличением риска инсультов [18]. Ангиографические результаты, полученные в настоящей работе, демонстрируют, что задержка в имплантации стента в острой фазе ИМ, позволяет значимо уменьшить

объем или полностью ликвидировать тромботический материал в инфаркт-ответственной артерии и, соответственно, снизить риск дистальной эмболизации. Описанный положительный ангиографический эффект в случаях имплантации стента в гемодинамически значимый остаточный стеноз, позволил более точно подобрать размеры стентов (большой диаметр, меньшая длина, использование более высокого давления баллона), что в дальнейшем окажет положительное влияние на снижение частоты тромбозов/рестенозов стентов. Однако можно полагать, что у пациентов, у которых по каким-либо причинам не удалось достичь целевого коронарного кровотока до уровня TIMI 2-3, использование такого метода может быть сопряжено с более высоким риском реокклюзии в инфаркт-ответственной артерии.

Таким образом, полученные результаты относятся только к пациентам, у которых можно добиться кровотока TIMI 2-3 в инфаркт-ответственной артерии без имплантации стента.

Заключение

У больных с ИМ $\uparrow$ ST, обусловленном массивным тромбозом инфаркт-ответственной артерии, задержка в имплантации стента в острой фазе может быть рассмотрена как возможный альтернативный метод лечения против экстренного стентирования, при условии стабильного восстановления кровотока в инфаркт-ответственной артерии до уровня TIMI 2-3 с использованием современных антитромботических препаратов в ходе первичного ЧКВ.

Литература

- Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for percutaneous coronary intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction. JACC 2016; 67(10): 1235-50.
- Kelbaek H, Terkelsen CJ, Helqvist, et al. Randomized comparison of distal protection versus conventional treatment in primary percutaneous coronary intervention. JACC 2008; 51: 899-905.
- Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 – year in the Trombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. Lancet 2008; 371: 1915-20.
- Henning K, Engstrom T, Ahtarovski K, et al. Deferred stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a pilot study. EuroIntervention 2013; 8(10): 1126-33.
- Vecchio S, Varani E, Chechi T, et al. Coronary thrombus in patients undergoing primary PCI for STEMI: Prognostic significance and management. World J Cardiol 2014; 6(6): 381-92.
- Sianos G, Papafaklis MI, Daemen J, et al. Angiographic stent thrombosis after routine use of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: the importance of thrombus burden. JACC 2007; 50: 573-83.
- Gibson CM, de Lemos JA, Murphy SA, et al. Combination therapy with abciximab reduces angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction: a TIMI 14 substudy. Circulation 2001; 103: 2550-4.
- Montalescot G, Borentain M, Payot L, et al. Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. JAMA 2004; 292(3): 362-6.
- Vranckx P, Campo G, Anselmi M, et al. Does the site of bleeding matter? A stratified analysis on location of TIMI-graded bleedings and their impact on 12-month outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. EuroIntervention 2012; 8(1): 71-8.
- Karroumi W, Vyas A, Giacomino B, et al. Radial versus femoral access for primary percutaneous interventions in ST-segment elevation myocardial infarction patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. JACC Cardiovasc Interv 2013; 6(8): 814-23.
- Joyal D, Bertrand OF, Rinfret S, et al. Meta-analysis of ten trials on the effectiveness of the radial versus the femoral approach in primary percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 2012; 109: 813-8.
- Baklanov DV, Kaltenbach LA, Marso SP, et al. The prevalence and outcomes of transradial percutaneous coronary intervention for ST segment elevation myocardial infarction: analysis from the National Cardiovascular Data Registry (2007 to 2011). JACC 2013; 61: 420-6.
- Tang L, Zhou SH, Hu XQ, et al. Effect of delayed vs immediate stent implantation in myocardial perfusion and cardiac function in patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary PCI with thrombus aspiration. Can J Cardiol. 2011; 27(5): 541-7.
- Carrick D, Oldroyd KG, McEntegart M, et al. A randomized trial of deferred stenting versus immediate stenting to prevent no- or slow-reflow in acute ST-segment elevation myocardial infarction (DEFER-STEMI). JACC 2014; 63(20): 2088-98.
- Freixa X, Belle L, Joseph L, et al. Immediate vs. delayed stenting in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. EuroIntervention 2013; 8(10): 1207-16.
- Kelbaek H, Høfsten DE, Køber L, et al. Deferred versus conventional stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (DANAMI 3-DEFER): an open-label, randomised controlled trial. Lancet 2016; 387(10034): 2199-206.
- Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C, et al. Relation between ECG ST-segment resolution myocardial infarction: analysis from the National Cardiovascular Data Registry (2007 to 2011). JACC 2013; 61: 420-6.
- Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al. TOTAL Investigators. Outcomes after thrombus aspiration for ST elevation myocardial infarction: 1-year follow-up of the prospective randomised TOTAL trial. Lancet 2016; 387(10014): 127-35.

Оценка эффективности катетерной изоляции устьев легочных вен для лечения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий на фоне применения антиаритмической терапии в раннем послеоперационном периоде (исследование ПРУФ)

Тарасов А. В., Давтян К. В., Марцевич С. Ю., Шатахцян В. С.

ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить комплексный подход в наблюдении и медикаментозной терапии с оценкой эффективности и безопасности монотерапии антиаритмическими препаратами (ААП): пропafenона, соталола и верапамила в сравнении с группой контроля без ААП для предупреждения рецидивов предсердных тахикардий в раннем и последующем послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен (ЛВ).

Материал и методы. В соответствии с рандомизацией путем конвертов, и дизайна исследования были включены 243 пациента 142 (58,44%) мужчины и 101 (41,56%) женщина в возрасте 25-79 лет (средний возраст — 56,09±10,14 года) с аритмическим анамнезом 4,48±2,6 года и разделены на 4 равнозначные группы: 1 группе (n=61) был назначен ААП по классификации Vaughan Williams класс 4 — верапамил ретард 240 мг/сут., 2 группе (n=62) — ААП класс 1C — пропafenон 450 мг/сут., 3 группе (n=60) — ААП класс 3 — соталол 160 мг/сут. и 4 группа контроля (n=60) — без ААП. Наблюдение осуществлялось минимально 365 сут. (±10 сут.). Методы исследования: дневник пациента, ЭКГ, ХМ-ЭКГ и половине больным была имплантирована система подкожного кардиомонитора Reveal® (Medtronic).

Результаты. Общая эффективность изоляции устья ЛВ после одного вмешательства составила 66,6% (n=162, 95% доверительный интервал (ДИ) 61-72%), 67,2% (n=123, 95% ДИ 60-74%) на фоне антиаритмической терапии (ААТ) и 65% (n=39, 95% ДИ 52-76)% без ААТ (p=0,75). У 81 (33,4%) пациента ААТ была неэффективной, из которых 62 (25,5%) были направлены на повторную операцию. Общая эффек-

тивность инвазивного лечения после 2 вмешательств составила 88,5% (n=215, 95% ДИ 84-92%), на фоне ААТ — 88,55% (n=183, 95% ДИ 83-92%) и без ААТ — 88,33% (n=53, 95% ДИ 78-94%) (p=0,83). Были выявлены отличия в группах в раннем послеоперационном периоде по количеству медикаментозных и электрических кардиоверсий, а также количеству госпитализаций, связанных с аритмией. Среднее количество госпитализаций за 3 мес. составило 0,654±0,74 случая. В 1 группе 0,684±0,73 vs группы контроля без ААП — 0,894±0,88 (p=0,178), во 2 группе (пропafenон) — 0,447±0,57 vs группы контроля — 0,894±0,88 (p=0,0016) и в группе 3 (соталола) — 0,592±0,67 vs группы контроля — 0,894±0,88, соответственно (p=0,044).

Заключение. ААТ в послеоперационном периоде катетерной изоляции устья ЛВ не влияет на исходы инвазивного лечения после одной или двух операций, однако влияет на клиническое течение постоперационного периода, уменьшая количество медикаментозных и электрических кардиоверсий и достоверно снижая количество госпитализаций, связанных с нарушением ритма сердца.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, радиочастотная абляция устьев легочных вен, ранний послеоперационный период, верапамил, пропafenон, соталол, исследование ПРУФ.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(1): 46–53
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-46-53>

Поступила 18/01-2017

Принята к публикации 19/01-2017

Assessment of the efficacy of catheter isolation of pulmonary veins ostia for treatment of paroxysmal atrial fibrillation with antiarrhythmic therapy in early post-surgery period (the PRUF study)

Tarasov A. V., Davtyan K. V., Martsevich S. Yu., Shatakhtsyan V. S.

National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow, Russia

Aim. To address the complex approach to observation and medication therapy with assessment of efficacy and safety of monotherapy by antiarrhythmic drugs (AAD): propafenone, sotalol, verapamil in comparison with non-AAD controls, for prevention of recurrent atrial tachyarrhythmias in early and later post-operation time of catheter isolation of pulmonary veins ostia.

Material and methods. Randomized by “envelope” method, and by the design of the study, 243 patients included, 142 (58,44%) males and 101

(41,56%) females, age 25-79 y.o. (mean — 56,09±10,14 y.o.) with anamnesis of 4,48±2,6 years, and selected to 4 similar groups: 1 gr. (n=61) prescribed AAD by Vaughan Williams class 4 — verapamil retard 240 mg/day, 2 gr. (n=62) — AAD class 1C — propafenone 450 mg/day, 3 group (n=60) — AAD class 3 — sotalol 160 mg/day, and 4 control group (n=60) — non-AAD. Follow-up lasted from 365 days (±10 days). Study methods: patient diary, ECG, Holter ECG, and half of the patients underwent implanting of subcutaneous monitor Reveal® (Medtronic).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (903) 799-18-33

e-mail: a730tv@yandex.ru

[Тарасов А. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории рентгенохирургических методов лечения аритмий сердца, Давтян К. В. — д.м.н., зав. лабораторией рентгенохирургических методов лечения аритмий сердца, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, Шатахцян В. С. — м.н.с. лаборатории рентгенохирургических методов лечения аритмий сердца].

Results. Total efficacy of ostium isolation after one procedure was 66,6% (n=162, 95% confidence interval (CI) 61-72%), 67,2% (n=123, 95% CI 60-74%) at the background of antiarrhythmic therapy, and 65% (n=39, 95% CI 52-76) non-AAD (p=0,75). In 81 (33,4%) patients AAD was non-effective, of whom 62 (25,5%) were operated second time. After two procedures, total efficacy reached 88,5% (n=215, 95% CI 84-92%), with AAD — 88,55% (n=183, 95% CI 83-92%) and non-AAD — 88,33% (n=53, 95% CI 78-94%) (p=0,83). There were differences in groups during early post-operation period by the number of medicational and electrical cardioversions, as by the number of hospitalizations related to arrhythmia. Mean number of hospitalizations in 3 months was 0,654±0,74 cases. In group 1 it was 0,684±0,73 vs controls non-AAD — 0,894±0,88 (p=0,178), group 2 (propafenone) — 0,447±0,57 vs controls — 0,894±0,88 (p=0,0016)

and in group 3 (sotalol) — 0,592±0,67 vs controls — 0,894±0,88, resp. (p=0,044).

Conclusion. AAD in post-operation therapy of catheter isolation of pulmonary veins ostia does not influence the outcomes of invasive treatment after one or two operations, however influences clinical course of post-operation period, decreasing the number of medication and electrical cardioversions and significantly decreasing the number of hospitalizations related to cardiac arrhythmias.

Key words: atrial fibrillation, radiofrequency ablation of pulmonary veins ostia, early post-operation period, verapamil, propafenone, sotalol, PRUF study.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(1): 46–53
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-46-53>

ААП — антиаритмические препараты, ААТ — антиаритмическая терапия, ДИ — доверительный интервал, КБА — криобаллонная абляция, ЛВ — легочные вены, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МК — медикаментозная кардиоверсия, МНО — международное нормализованное отношение, ПТ — предсердные тахикардии, РКИ — рандомизированное, клиническое исследование, РЧА — радиочастотная абляция, ТП — трепетание предсердий, ФП — фибрилляция предсердий, ХМ-ЭКГ — Холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭК — электрическая кардиоверсия, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, ПРУФ (PROOF) — Профилактика Рецидивов предсердных тахикардий в послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным наджелудочковым нарушением сердечного ритма, для которого характерно хаотическое сокращение предсердий, в связи с чем связаны риск тромбоэмболических осложнений с исходом в ишемический инсульт, и нарушение работы сердца, приводящее к систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и цереброваскулярной недостаточности [1]. ФП встречается у 1-2% людей в общей популяции, >3% у лиц >20 лет [2]. В большинстве случаев, это клинически симптомная, с прогрессирующим течением аритмия, требующая медикаментозной терапии и/или выработки других эффективных стратегий лечения. Лечение ФП в клинической практике традиционно считается непростой задачей с длительным применением антиаритмической терапии (ААТ), которая подавляет, но не устраняет триггерные очаги аритмии [2]. После того как появились доказательства основной роли легочных вен (ЛВ) в индукции и поддержании ФП, одним из инвазивных подходов радикального лечения ФП стала катетерная изоляция устьев ЛВ [3, 4], которая выполняется с помощью двух катетерных методов: радиочастотной абляции (РЧА) и криобаллонной абляции (КБА) [5].

Эффективность катетерной абляции составляет от 66% до 89%, и превышает эффективность ААТ, которая составляет от 16% до 58%, соответственно [5, 6]. Однако, вследствие воспалительной реакции, обусловленной термическим повреждением ткани предсердий, нарушения функции автономной нервной системы сердца и/или “прорыва” проведения в зоне изоляции устья ЛВ, ранний послеоперационный период осложняется частыми рецидивами предсердных тахикардий (ПТ), в связи с чем в большинстве случаев используется ААТ [7]. Поэтому одним из актуальных вопросов тактики веде-

ния больных в послеоперационном периоде катетерной изоляции устья ЛВ является определение возможного влияния ААТ на исходы катетерной изоляции устьев ЛВ и выбор эффективного антиаритмического препарата (ААП) в раннем послеоперационном периоде для предупреждения симптомов, нередко гемодинамически значимых рецидивов ПТ, и для стабилизации электрического ремоделирования левого предсердия (ЛП) за счет подавления эктопических очагов воспалительного генеза и триггеров из “внелегочных” субстратов, поддерживающих электрическую нестабильность предсердий, которая в свою очередь, может повлиять на исходы инвазивного лечения [5, 7].

Конкретных рекомендаций по выбору ААП в послеоперационном периоде катетерной изоляции устья ЛВ в настоящее время нет. Отсутствует также единое мнение по вопросу необходимости назначения и длительности ААТ с учетом типа ПТ. Поэтому изучение стратегии ААТ для предупреждения рецидивов ПТ в послеоперационном периоде катетерной изоляции устья ЛВ в настоящее время является одним из приоритетных направлений в клинической аритмологии.

Цель исследования — изучить комплексный подход в наблюдении, ведении и медикаментозной терапии с оценкой эффективности и безопасности монотерапии ААП: IC класса пропафенона, III класса соталола и IV класса верапамила в сравнении с группой контроля без ААП для предупреждения рецидивов ФП и/или других ПТ в раннем и последующем послеоперационных периодах катетерной изоляции устьев ЛВ.

В представленной публикации обсуждаются полученные результаты общей эффективности катетерной изоляции устья ЛВ после одной и двух процедур, оценка влияния ААП: IC класса пропафенона, III класса соталола и IV класса верапамила

на исходы катетерной изоляции устьев ЛВ у пациентов с пароксизмальной формой ФП при применении их в раннем послеоперационном периоде.

Материал и методы

Исследование ПРУФ (PROOF) (Профилактика Рецидивов предсердных тахикаррий в послеоперационном периоде катетерной изоляции Устьев легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой Фибрилляции предсердий) является проспективным, сравнительным, открытым, рандомизированным, с использованием группы контроля. Для участия в исследовании пациенты должны были подписать форму “Добровольного информированного согласия” на участие, соответствовать всем критериям включения и не иметь критериев исключения.

Основной критерий включения пациентов в исследование: мужчины и женщины в возрасте ≥ 25 лет, страдающие симптоматической пароксизмальной формой ФП без органической патологии сердца, резистентной как минимум к одному ААП и с достижением конечной точки катетерной изоляции устьев ЛВ, создание полного двунаправленного блока проведения в зоне воздействия.

Критериями исключения: перенесенный инфаркт миокарда или другая выраженная органическая патология сердца, выполненные РЧА и КБА устьев ЛВ ранее вне данного протокола и непереносимость исследуемых препаратов.

Материал, методы и дизайн исследования ПРУФ подробно освещались в предыдущих публикациях [8].

Методы исследования

- Дневник пациента (заполняется больным) с контролем симптоматических нарушений ритма сердца, количеством госпитализаций и методов купирования.

- Опросник пациента (заполняется врачом) с определением количества и длительности приступов аритмии, методов восстановления и субъективной оценкой пациентом эффективности оперативного лечения на каждом визите.

- Электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 отведениях во время нарушения ритма для определения типа ПТ и ЭКГ после восстановления ритма.

- 24-часовое Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ) на визитах 1, 2, 3, 6 и 12 мес.

- Для выявления асимптомных ПТ и непрерывного мониторирования нарушений ритма и проводимости сердца в ходе операции катетерной изоляции устьев ЛВ половине больных была имплантирована система под кожного кардиомониторатора Reveal® (Medtronic).

Дизайн исследования

Если пациент соответствовал критериям включения, и отсутствовали критерии исключения, рандомизация происходила в день проведения катетерной РЧА или КБА устьев ЛВ, после эффективно выполненной процедуры.

В соответствии с рандомизацией путем конвертов и дизайна исследования пациенты были разделены на 4 равнозначные группы: 1 группе был назначен ААП по классификации Vaughan Williams класс 4 — верапамил ретард 240 мг/сут., 2 группе — ААП класс IC — пропафенон 450 мг/сут., 3 группе — ААП класс 3 — соталол 160 мг/сут. и 4 группа контроля — без ААП. Наблюдение за больными осуществлялось минимально 365 сут. (± 10 сут.).

Для определения эффективности катетерной изоляции устья ЛВ считалось отсутствие рецидивов ПТ длительностью > 30 сек (кроме первых 3 мес.) и субъективное улучшение самочувствия пациента по результату опросника. Как неэффективную катетерную изоляцию устья ЛВ рассматривали при частых и/или затяжных рецидивах ПТ после раннего послеоперационного периода (3 мес.) с определением самочувствия пациента по результатам опросника: самочувствие без изменения или ухудшилось по сравнению с дооперационным периодом, приведшее к повторному вмешательству (РЧА или КБА).

Все пациенты получали базисное медикаментозное лечение по поводу основного и/или сопутствующих заболеваний, антикоагулянтную терапию до и после изоляции устьев ЛВ под контролем целевого значения международного нормализованного отношения для больных, принимающих варфарин.

При статистической обработке результатов использовали программу STATISTICA 10.0. Количественные признаки описаны в виде $m \pm SD$. Статистическую значимость отличий, полученных в ходе исследования, оценивали с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни, Пирсона χ^2 и точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали отличия, для которых значение $p < 0,05$.

За период с 11.2012г по 10.2015г из 793 пациентов, направленных на инвазивное лечение пароксизмальной формы ФП — катетерную абляцию устьев ЛВ в ФГБУ “ГНИЦПМ” 243 пациента были рандомизированы путем конвертов после скрининга с учетом критериев включения и исключения, которые прошли наблюдение согласно протоколу исследования — 164 (67,49%) была выполнена предсердная РЧА устья ЛВ и 79 (32,51%) — КБА устья ЛВ — 2:1, соответственно. Из них 142 (58,44%) мужчины и 101 (41,56%) женщины в возрасте 25-79 лет (средний возраст — $56,09 \pm 10,14$ года) с аритмическим анамнезом $4,48 \pm 2,6$ года. В 1 группу (верапамила) были рандомизированы 61 больной: 36 (59,02%) мужчины и 25 (40,98%) женщины, средний возраст — $55,77 \pm 11,24$ лет; 42 (68,85%) после РЧА и 19 (31,15%) после КБА, которым был рекомендован верапамил ретард 240 мг/сут. Во 2 группу (пропафенон) были включены 62 больных: 35 (56,45%) мужчин и 27 (43,55%) женщин, средний возраст — $56,25 \pm 10,32$ лет; 42 (67,74%) после РЧА и 20 (32,26%) после КБА, которым был назначен пропафенон 450-600 мг/сут. В 3 группу включены 60 пациентов: 35 (58,33%) мужчин и 25 (41,67%) женщин, средний возраст — $55,60 \pm 9,25$; 41 (68,33%) после РЧА и 19 (31,67%) после КБА, которым был рекомендован соталол 80-160 мг/сут. В группу 4 — контрольную, без назначения ААП — 60 пациентов: 36 (60,00%) мужчин и 24 (40,00%) женщины, средний возраст $56,73 \pm 9,85$; 39 (65,00%) после РЧА и 21 (35,00%) после КБА. Значимых различий в базовых характеристиках: пол, возраст, длительность ФП, сочетание ФП и трепетание предсердий (ТП), основная или сопутствующая патология, риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHADS₂VASc (Congestive Heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category), параметры эхокардиографии (ЭхоКГ) и сопутствующая терапия, между группами не было. Пациенты наблюдались минимально в течение 365 (± 10) сут.

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование ПРУФ

Характеристика	1 группа (n=61)	2 группа (n=62)	3 группа (n=60)	4 группа (n=60)	P ₁₋₄	P ₂₋₄	P ₃₋₄
После РЧА	43 (70,49%)	42 (67,74%)	40 (66,67%)	38 (63,33%)	0,4	0,59	0,67
После КБА	18 (25,51%)	20 (32,26%)	20 (33,33%)	22 (36,67%)	0,4	0,59	0,67
Возраст, годы	55,77±11,23	56,25±10,31	55,60±9,25	56,73±9,85	0,96	0,99	0,94
Мужчины	36 (59,02%)	35 (56,45%)	35 (58,33%)	36 (60,0%)	0,91	0,7	0,82
Женщины	25 (40,98%)	27 (43,55%)	25 (41,67%)	24 (40,0%)	0,91	0,7	0,82
Аритмологический анамнез (длит. ФП), годы	4,59±2,34	4,38±2,47	4,36±2,59	4,48±2,99	0,99	0,98	0,97
Сочетание ФП и трепетания предсердий	15 (24,59%)	17 (27,42%)	14 (23,33%)	15 (25,0%)	0,96	0,76	0,8
Коморбидность:							
Гипертоническая болезнь	51 (83,6%)	51 (82,26%)	49 (81,67%)	46 (76,67%)	0,33	0,49	0,5
ИБС (без ИМ)	4 (6,56%)	4 (6,45%)	4 (6,67%)	3 (5,00%)	0,64	0,73	0,7
ОНМК/ТИА	6 (9,84%)	7 (11,29%)	6 (10,00%)	5 (8,33%)	0,77	0,61	0,70
Сахарный диабет	7 (11,48%)	9 (14,52%)	8 (13,33%)	6 (10,0%)	0,71	0,68	0,61
ХСН (класс NYHA):							
I	10 (16,39%)	11 (17,74%)	9 (15,00%)	7 (11,67%)	0,53	0,35	0,63
II	1 (1,64%)	2 (3,23%)	2 (3,33%)	4 (6,67%)	0,18	0,38	0,39
ЭхоКГ параметры:							
Размер ЛП, мм	41,5±2,8	41,7±2,9	41,3±2,7	41,8±2,8	0,96	0,99	0,80
ФВ, %	60,13±4,64	59,8±6,56	59,78±6,18	58,55±5,96	0,53	0,70	0,72
CHADS ₂ /VASc, балл							
I	27 (44,26%)	22 (35,48%)	21 (36,67%)	27 (45,0%)	0,91	0,28	0,37
II	21 (34,43%)	22 (35,48%)	23 (38,33%)	13 (21,67%)	0,14	0,1	0,06
III и более	5 (8,2%)	7 (11,29%)	5 (8,33%)	8 (13,33%)	0,37	0,73	0,38
Сопутствующая терапия:							
иАПФ	16 (26,23%)	14 (22,58%)	15 (25,00%)	15 (25,0%)	0,88	0,76	1,0
Сартаны	34 (55,74%)	37 (59,68%)	33 (55,00%)	35 (58,33%)	0,77	0,88	0,74
Антагонисты кальция (амлодипины)	16 (26,23%)	13 (20,97%)	15 (25,00%)	14 (23,33%)	0,71	0,79	0,8
β-адреноблокаторы	3 (4,92%)	5 (8,06%)	2 (3,33%)	9 (15,00%)	0,063	0,22	0,06
Статины	17 (27,87%)	17 (27,42%)	14 (23,33%)	18 (30,00%)	0,8	0,75	0,39
ОАК:							
Варфарин	11 (18,03%)	13 (20,97%)	11 (18,33%)	9 (15,00%)	0,66	0,39	0,63
Дабигатран	3 (4,92%)	3 (4,84%)	3 (5,00%)	3 (5,00%)	0,98	0,97	1,0
Ривароксабан	45 (73,77%)	46 (74,19%)	46 (76,67%)	47 (78,33%)	0,56	0,61	0,9
Апиксабан	2 (3,28%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (1,67%)	0,59	0,5	0,5

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК/ТИА — острое нарушение мозгового, ОАК — оральные антикоагулянты.

Результаты и обсуждение

Согласно протоколу исследования ПРУФ 243 пациента прошли наблюдение в полном объеме. Были получены следующие результаты: у 202 (83,1%) пациентов ПТ рецидивировали в раннем послеоперационном периоде и у 81 (40,1% от пациентов с ранними рецидивами ПТ) аритмия продолжалась >3 мес., что привело к неэффективности операции. 59,9% (n=121) пациентов от всех с ранними рецидивами ПТ после “слепого” послеоперационного периода (3 мес.) сохраняли синусовый ритм, т.е. инвазивное лечение было эффективным и данные пароксизмы аритмии первые 3 мес. были воспалительного генеза и/или за счет активации автономной нервной системы. Следовательно, пароксизмы ПТ в течение первых 3 мес. с момента аблации

не свидетельствуют о неэффективности процедуры. Полученные данные полностью соответствуют проведенным рандомизированным, клиническим исследованиям (РКИ), и, несмотря на то, что ранние рецидивы ПТ могут являться независимыми предикторами неэффективности инвазивного лечения, их возникновение не требует повторного вмешательства первые 3 мес., поскольку при дальнейшем наблюдении синусовый ритм сохранялся у 60% этих пациентов [5, 9].

Общая эффективность изоляции устья ЛВ после одного вмешательства составила 66,6% (n=162, 95% ДИ 61-72%), 67,2% (n=123, 95% ДИ 60-74%) на фоне ААТ и 65% (n=39, 95% ДИ 52-76%) без ААТ (p=0,75). 81 (33,4%) пациент были неэффективными, из которых 62 (25,5%) были направлены на повторную опе-

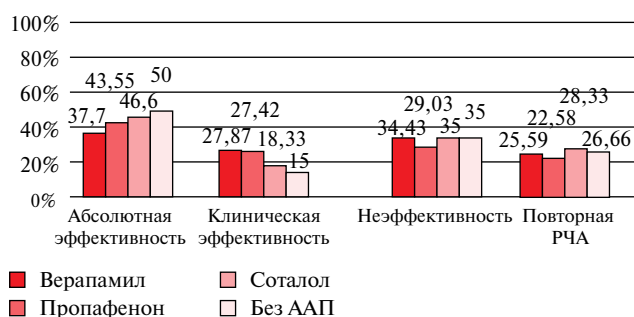


Рис. 1 Оценка эффективности катетерной изоляции устья ЛВ после одной процедуры по результатам ИКМ, ХМ-ЭКГ и дневника пациента по разным группам наблюдения. Примечание: ИКМ — имплантируемый кардиомонитор.

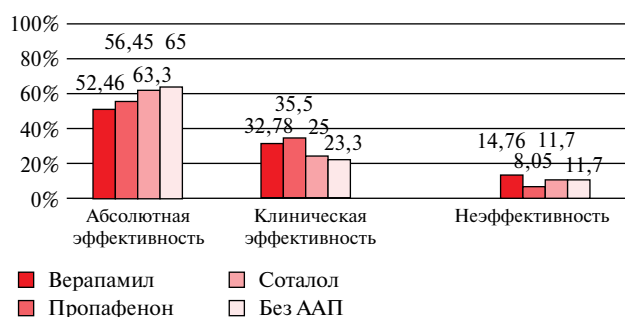


Рис. 2 Оценка эффективности катетерной изоляции устья ЛВ после двух процедур по результатам ИКМ, ХМ-ЭКГ и дневника пациента по разным группам наблюдения. Примечание: ИКМ — имплантируемый кардиомонитор.

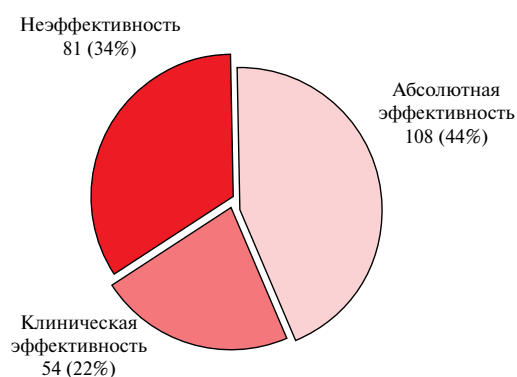


Рис. 3 Общая эффективность после одной РЧА, n=243.



Рис. 4 Общая эффективность после двух РЧА, n=243.

рацию. Эффективность в 1 группе (верапамил) составила — 65,5% (n=40, 95% ДИ 53-76%), в группе 2 (пропафенон) — 70,96% (n=44, 95% ДИ 59-81%) и в группе 3 (соталол) — 65% (n=39, 95% ДИ 52-76%), соответственно. Оценка эффективности проведена у больных после одной процедуры катетерной изоляции устья ЛВ; под эффективностью подразумевали отсутствие рецидивов ПТ, за исключением “слепого” периода (первых 3 мес.), но после раннего послеоперационного периода по дневнику, на ХМ-ЭКГ и имплантируемой системе кардиомонитора пароксизмы ПТ должны отсутствовать: после отмены ААП на 3 мес. наблюдения — абсолютная эффективность, на фоне продолжения приема ААП — клиническая эффективность. Ранняя эффективность (отсутствие аритмии первые 3 мес. и далее) после одной процедуры составила: 16,9% (n=41) от всех включенных пациентов и 25,3% от пациентов с эффективной операцией.

Общая эффективность инвазивного лечения больных с пароксизмальной формой ФП после двух вмешательств составила 88,5% (n=215, 95% ДИ 84-92%), на фоне ААП — 88,55% (n=183, 95% ДИ 83-92%) и без ААП — 88,33% (n=53, 95% ДИ 78-94%) (p=0,83). Распределение результатов эффективно-

сти по группам исследуемых ААП в сравнение с группой контроля после одной и двух операций представлено на рисунках 1 и 2.

Эффективность инвазивного лечения ФП определялась согласно последнему консенсусному документу по катетерной и хирургической абляции ФП HRS/ENRA/ECAS (Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/European Cardiac Arrhythmia Society), термины: абсолютная (годовая) эффективность — это свобода от ФП/ТП/ПТ при отсутствии ААП в течение 12 мес. после процедуры за исключением первых 3 мес. после абляции устья ЛВ, т.е. первые 3 мес. наблюдения рецидивы ПТ допускались как результат воспалительного воздействия термического повреждения ткани предсердия и/или возбуждения автономной нервной системы сердца; ранняя эффективность — отсутствие рецидивов ПТ, включая первые 3 мес. наблюдения; клиническая (частичная) эффективность — снижение количества пароксизмов ФП или продолжительность ФП (%) по данным устройства, позволяющего оценить бремя ФП, более чем на 75% по сравнению с исходным значением на фоне ранее неэффективной ААП [5]. Общие результаты эффективности инвазив-

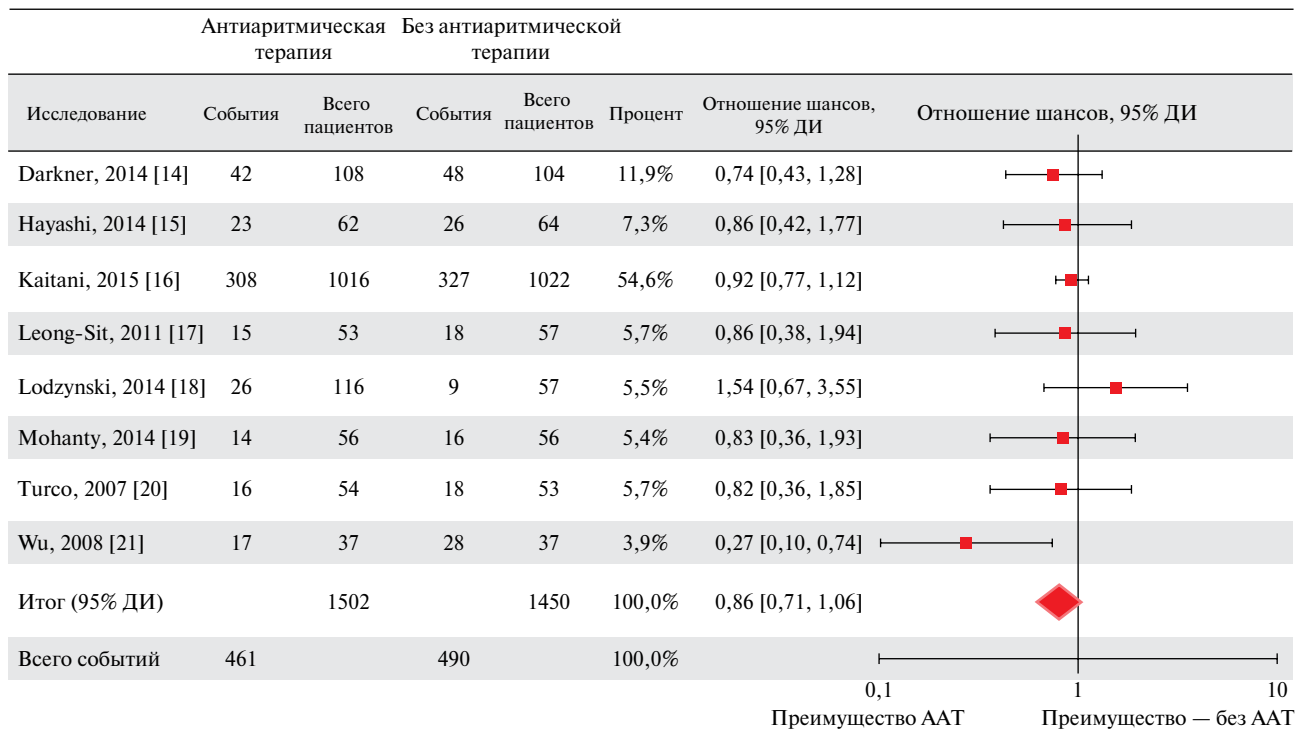


Рис. 5 Общий эффект терапии ААП на исходы РЧА [14-21].

ного лечения после одной и двух процедур представлены на рисунках 3 и 4.

Как показали полученные результаты, ААП не повлияла на исходы катетерной изоляции устьев ЛВ после одной и двух вмешательств, и статистическая разница результатов эффективности операции отсутствовала на фоне ААП или без ААП. Однако в исследовании ПРУФ были выявлены отличия в группах в раннем послеоперационном периоде по количеству медикаментозных (МК) и электрических кардиоверсий (ЭК), а также количеству госпитализаций, связанных с нарушениями ритма и проводимости сердца. За 3 мес. наблюдения во всех группах в среднем проводилось $11,52 \pm 10,905$ МК ($n=243$). За 3 мес. наблюдения в 1 группе (верапамил) проведено в среднем $13,24 \pm 10,77$ МК, в группе контроля (без ААП) — $12,35 \pm 11,04$ МК, соответственно ($p=0,511$); в группе 2 (пропафенон) в среднем $8,62 \pm 9,37$ МК в сравнении с группой контроля (без ААП) — $12,35 \pm 11,04$ МК ($p=0,075$); и в группе 3 (соталол) среднее количество МК составило $11,93 \pm 12,02$ МК в сравнении с группой контроля (без ААП) — $12,35 \pm 11,04$ МК ($p=0,665$). Наименьшее среднее количество МК составило у больных, принимающих пропафенон ($8,62 \pm 9,37$ МК), однако полученные отличия с группой контроля были статистически незначимыми ($p=0,075$).

За 3 мес. наблюдения было выполнено в среднем $0,839 \pm 1,44$ ЭК, к 3 мес. количество ЭК уменьшилось и в среднем составило $0,127 \pm 0,42$ ЭК;

за первый месяц наблюдения среднее количество ЭК — $0,44 \pm 0,992$ ($p=0,003$). В 1 группе (верапамил) среднее количество ЭК за 3 мес. наблюдения составило $1,016 \pm 1,74$ и в группе контроля без ААП — $0,91 \pm 1,31$, соответственно ($p=0,607$), в группе 2 (пропафенон) — $0,40 \pm 1,03$ vs группы контроля — $0,91 \pm 1,31$, соответственно ($p=0,0096$), что являлось статистически значимым отличием, и в 3 группе (соталол) — $1,033 \pm 1,52$ vs группы контроля — $0,91 \pm 1,31$, соответственно ($p=0,152$).

Среднее количество госпитализаций за 3 мес. составило $0,654 \pm 0,74$ случаев. В 1 группе (верапамил) — $0,684 \pm 0,73$ vs группы контроля без ААП — $0,894 \pm 0,88$ ($p=0,178$), во 2 группе (пропафенон) — $0,447 \pm 0,57$ vs группы контроля без ААП — $0,894 \pm 0,88$ ($p=0,0016$) и в группе 3 (соталол) — $0,592 \pm 0,67$ vs группы контроля без ААП — $0,894 \pm 0,88$, соответственно ($p=0,044$). Статистически значимые отличия по среднему количеству госпитализаций были в группе, получающих пропафенон и соталол в сравнении с группой контроля.

Последние проспективные, рандомизированные исследования подтвердили эффективность инвазивного лечения пароксизмальной формы ФП и превосходство этого метода над ААП в поддержании синусового ритма в ближайшей и среднесрочной перспективах с лучшими результатами для пациентов без структурных заболеваний сердца или дилатации ЛП [5, 6, 10]. В мета-анализе РКИ эффективность лечения пароксизмальной формы ФП составила 77,8% в группе аблации и 23,3% в конт-

рольной группе. Катетерная изоляция устья ЛВ снижает вероятность рецидива ФП на 71% (относительный риск 0,29) [11]. В другом мета-анализе (63 исследования) изучались результаты эффективности и безопасности РЧА и ААТ [12]. Эффективность одной процедуры без ААТ составила 57% (95% доверительный интервал (ДИ) 50-64%), эффективность после 2 операций без ААТ составила 71% (95% ДИ 65-77%), эффективность повторных РЧА на фоне ААТ составила 77% (95% ДИ 73-81%) и эффективность в группе ААТ — 52% (95% ДИ — 47-57%).

Полученные результаты в настоящей работе сопоставимы с данными мета-анализа 8 выполненных РКИ (рисунок 5) по применению ААП I и III классов по классификации Vaughan Williams в послеоперационном периоде одной РЧА устья ЛВ: рецидивы ПТ происходили в течение года наблюдения в группе с ААП в среднем до 30,7% и в группе без ААП до 33,8% (отношение шансов — 0,86, 95% ДИ 0,71-1,06, $p=0,15$) [13].

В многоцентровое, рандомизированное исследование EAST-AF (Efficacy of Antiarrhythmic drugs Short-Term use after catheter ablation for Atrial Fibrillation) были включены 2038 пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП, после выполнения катетерной изоляции легочных вен. Пациенты на протяжении 90 сут. принимали ААП I или III класса, контрольная группа составила 1022 пациента. При анализе годовой эффективности существенной разницы между группами получено не было (69,5 и 67,8%, ОР 0,93; 95% ДИ 0,79-1,09; $p=0,38$) [16].

В небольшом рандомизированном исследовании 5A (Antiarrhythmics after ablation of atrial fibrillation) с участием 110 пациентов с пароксизмальной формой ФП, после катетерной изоляции устья ЛВ на протяжении 6 нед. пациенты одной группы принимали ААП, другой — нет. Количество рецидивов значительно снижалось на фоне приема ААП, однако 6-месячные результаты наблюдения разницы между группами не показали — 72% и 68%, соответственно ($p=0,84$) [17].

Влияние амиодарона на отдаленные результаты РЧА пароксизмальной и персистирующей формы ФП представлены в рандомизированном исследовании AMIO-CAT (Recurrence of arrhythmia following short-term oral AMIOdarone after CAThether ablation for atrial fibrillation). Были включены 212 пациентов после катетерной РЧА, пациенты на протяжении 8 нед. в первой группе принимали амиодарон, в второй — плацебо. Конечных точек (рецидив аритмии) в первой группе достигли 39% пациентов, в группе плацебо 48% ($p=0,18$). Таким образом, амиодарон помогает снизить количество рецидивов ФП, но после прекращения приема ААП на 6-месячном визите различия между группами отсутствовали [14].

Заключение

Полученные результаты демонстрируют, что использование ААП в раннем послеоперационном периоде после катетерной изоляции ЛВ способствует улучшению клинической эффективности процедуры, особенно в “слепом периоде”, благодаря подавлению симптомной и гемодинамически значимой аритмии, однако не оказывает существенного влияния на абсолютную годовую эффективность.

В раннем послеоперационном периоде изоляции устья ЛВ на фоне воспалительного воздействия термического повреждения ткани предсердия и/или возбуждения автономной нервной системы сердца, часто возникают симптомные рецидивы аритмии. Улучшить клиническую картину у этой категории пациентов помогает ААП [22]. По истечению “слепого периода” вновь возникающие рецидивы должны быть расценены как неэффективность процедуры, дальнейшую тактику лечения следует выполнять с учетом клинической картины, субъективных ощущений пациента. При симптомных рецидивах возможно выполнение повторной процедуры катетерной изоляции ЛВ. При удовлетворительной переносимости аритмии на фоне приема ААП, может быть предложена тактика медикаментозного лечения.

Таким образом, 83,1% пациента имели рецидивы ПТ в раннем послеоперационном периоде, и у 40,1% пациентов с ранними рецидивами ПТ аритмия продолжалась >3 мес., что привело к неэффективности операции, однако 59,9% пациентов от всех с ранними рецидивами ПТ после “слепого” послеоперационного периода сохранили синусовый ритм.

ААП в послеоперационном периоде катетерной изоляции устья ЛВ не влияет на исходы инвазивного лечения после одной или двух операций. Эффективность, т.е., отсутствие рецидивов ПТ после 3 мес. после РЧА, после одной операции: 67,2% (95% ДИ 60-74%) на фоне ААП и 65% (95% ДИ 52-76%) без ААП ($p=0,75$) и после двух вмешательств на фоне ААП — 88,55% (95% ДИ 83-92%) и без ААП — 88,33% (95% ДИ 78-94%) $p=0,83$.

ААП не влияет на эффективность самой процедуры, однако улучшает клиническую картину послеоперационного периода, уменьшая количество МК и ЭК и достоверно снизив количество госпитализаций, связанных с нарушением ритма сердца.

Из исследуемых ААП достоверно повлиял на клиническое течение раннего послеоперационного периода аблации устья ЛВ только пропафенон, снизив среднее количество ЭК ($p<0,05$), МК ($p=0,075$) и количество госпитализаций ($p<0,05$), связанных с рецидивами аритмии. Соталол достоверно уменьшил среднее количество госпитализаций ($p<0,05$), не снижая МК и ЭК в раннем послеоперационном периоде инвазивного лечения ФП.

Литература

1. Diagnostics and management of atrial fibrillation. RSC and RNSA guidelines, 2012. Russ J Cardiol 2013; 4(102), Suppl. 3: 6-7, 61-76. Russian (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО и ВНОА, 2012. Российский кардиологический журнал 2013; 4(102), Приложение 3: 6-7, 61-76).
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 Esc Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the ESC. Developed with the special contribution of the EHRA of the ESC. Endorsed by the ESO. European Heart J. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.
3. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, et al. Pathophysiological mechanisms of atrial brillation — a translational appraisal. Physiol Rev 2010; 11: 45-9.
4. Pappone E, Rosanio S, Oreto G, et al. Circumferential Radiofrequency Ablation of Pulmonary Vein Ostia A New Anatomic Approach for Curing Atrial Fibrillation Carlo. Circulation 2000; 102: 2619-28.
5. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. Europace 2012; 14(4): 528-606.
6. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. JAMA 2010; 303(4): 333-40.
7. Julio J, Chierchia G-B, Chierchia C, et al. Regular atrial tachycardias following vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a comparison between the cryoballoon and radiofrequency techniques. J Interv Card Electrophysiol 2015; 42: 161-9.
8. Tarasov AV, Davtyan KV, Martsevich SYu, et al. Prevention of atrial tachyarrhythmia in post-operation period of pulmonary veins ostia catheter isolation in paroxysmal atrial fibrillation. Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(5): 43-9. Russian (Тарасов А. В., Давтян К. В., Марцевич С. Ю., Шатахян В. С. Профилактика предсердных тахикардий в послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2016; 15(5), 43-9).
9. Bertaglia E, Stabile G, Senatore G, et al. Predictive value of early atrial tachyarrhythmias recurrence after circumferential anatomical pulmonary vein ablation. Pacing Clin Electrophysiol 2005; 28(5): 366-71.
10. Packer D, Irwin J, Champagne J. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front STOP-AF pivotal trial. JACC 2010; 55: E3015-6.
11. Bonanno C, Paccanaro M, La Vecchia L, et al. Efficacy and safety of catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2010; 11(6): 408-18.
12. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. Circ Arrhythm Electrophysiol 2009; 2(4): 349-61.
13. Goldenberg GR, Burd D, Lodzinski P, et al. Antiarrhythmic therapy as an adjuvant to promote post pulmonary vein isolation success — a meta-analysis. J Interv Card Electrophysiol 2016; 21: 98-109.
14. Darcner S, Chen X, Hansen J, et al. Recurrence of arrhythmia following short-term oral AMIOdarone after CATHeter ablation for atrial fibrillation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (AMIO-CAT trial). Eur Heart J 2014; 35: 3356-64.
15. Hayashi M, Miyauchi Y, Iwasaki YK, et al. Three-month lower-dose flecainide after catheter ablation of atrial fibrillation. Europace. 2014; 16: 1160-7.
16. Kaitani K, Inoue K, Kobori A, et al. EAST-AF trial investigators. Efficacy of antiarrhythmic drugs short-term use after catheter ablation for atrial fibrillation (EAST-EF) trial. Eur Heart J 2016; 37(7): 610-8.
17. Leong-Sit P, Roux JF, Zado E, et al. Antiarrhythmics after ablation of atrial fibrillation (5A Study): six-month follow-up Study: six-month follow-up study. Circ Arrhythm Electrophysiol 2011; 4: 11-4.
18. Lodzinski P, Kiliszek M, Piatkowska A, et al. Does a blanking period after pulmonary vein isolation impact long-term results? Results after 55 months of follow-up. Cardiol J 2014; 21: 384-91.
19. Mohanty S, Di Biase L, Mohanty P, et al. Effect of periprocedural amiodaron on procedural outcome in patients with longstanding persistent atrial fibrillation undergoing extended pulmonary vein untrum isolation: results from a randomized study (SPESULATE). Heart Rhythm 2015; 12: 477-83.
20. Turco P, De Simone A, La Rocca V, et al. Antiarrhythmic drug therapy after radiofrequency catheter ablation in patients with atrial fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol 2007; 30: S112-5.
21. Gang WU, Hong JIANG, Cong-xin HUANG, et al. Effects of early postoperative antiarrhythmic drugs on atrial fibrillation recurrence in the circumferential ablation of pulmonary vein. Chin J Canliol. 2008; 36: 7.
22. Rordorf R, Savastano S, Gandolfi E, et al. Pharmacological therapy following catheter ablation of atrial fibrillation. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2012; 13(1): 9-15.

Возрастные изменения вариабельности ритма сердца и их связь с длиной теломер лейкоцитов

Стрельцова Л. И.¹, Ткачева О. Н.^{1,2}, Плохова Е. В.^{1,2}, Акашева Д. У.¹, Стражеско И. Д.¹, Дудинская Е. Н.^{1,2}, Бойцов С. А.¹

¹ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва; ²Российский геронтологический научно-клинический центр. Москва, Россия

Цель. Изучить связь возрастных изменений показателей вариабельности ритма сердца (ВРС) с длиной теломер. С возрастом даже при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) отмечается снижение параметров ВРС, являющихся индикатором состояния вегетативной нервной системы. Вероятным механизмом возрастного снижения ВРС может быть клеточное старение. Одним из маркеров клеточного старения является длина теломер, которая была признана маркером биологического возраста.

Материал и методы. В исследование включены 229 человек в возрасте 23-91 год без клинических проявлений ССЗ. У всех участников анализировали параметры ВРС по данным суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) и коротких записей ЭКГ в положении лежа и стоя длительностью по 5 мин по стандартной методике. Длина теломер определялась в лейкоцитах на геномной дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Исследуемые разделены на две группы по возрасту: <60 лет и ≥60 лет. Проведен сравнительный анализ изучаемых параметров в двух возрастных группах, корреляционный анализ длины теломер с параметрами ВРС, линейный регрессионный анализ и многомерный регрессионный анализ.

Результаты. В группе пожилых людей длина теломер была больше, чем в группе молодых — $9,90 \pm 0,47$ усл. ед. vs $9,65 \pm 0,43$ усл. ед. ($p < 0,001$) при наличии тесной корреляционной связи длины теломер с возрастом ($r = -0,32$, $p < 0,05$). По данным линейной регрессии длина теломер достоверно связана со средним значением стандартных отклонений для всех выбранных R-R-интервалов за каждые

5 мин 24-часовой записи (SDANN), мощностью высокочастотного компонента спектра (HF), соотношением низко- и высокочастотных волн (L/H) ($\beta = 0,36$, $p = 0,006$; $\beta = 0,39$, $p = 0,004$; $\beta = -0,32$, $p = 0,02$, соответственно). У лиц пожилого возраста в группе коротких теломер оказались достоверно ниже показатели средних значений стандартных отклонений для всех выбранных R-R-интервалов (SDNN) (111 (94; 126) мс vs 122 (112; 122) мс), среднеквадратичных различий между продолжительностью соседних синусовых интервалов R-R (RMSSD) — 16 (11; 22) мс vs 22 (17; 25) мс), мощности очень низкочастотного компонента спектра (VLF) — 1176 (718; 1453) мс² vs 1476 (850; 1763) мс² по данным суточного мониторирования ЭКГ, чем в группе длинных теломер ($p < 0,05$). Различия по данным коротких записей в положении лежа и стоя были не достоверны.

Заключение. Длина теломер связана с возрастными изменениями ВРС. Длина теломер может стать ранним маркером возраст-ассоциированного ослабления автономной регуляции сердечной деятельности и отражать истинный биологический возраст вегетативной нервной системы независимо от других факторов сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: возраст, вариабельность ритма сердца, старение, теломеры.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(1): 54–60
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-54-60>

Поступила 10/08-2016

Принята к публикации 04/10-2016

Age-related changes in heart rate variability and their relation with leucocyte telomere length

Streltsova L. I.¹, Tkacheva O. N.^{1,2}, Plokhova E. V.^{1,2}, Akasheva D. U.¹, Strajesco I. D.¹, Dudinskaya E. N.^{1,2}, Boytsov S. A.¹

¹National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow; ²Russian Center for Gerontology. Moscow, Russia

Aim. To assess the relation of age-depended changes in heart rate variability (HRV) with telomere length. With the age, even with no cardiovascular diseases (CVD), there is a decline of HRV which is an indicator of vegetative system condition. The probable mechanism for age-related decrease in HRV might be cellular ageing. One of the markers of cellular ageing is telomere length regarded as a marker of biological age.

Material and methods. Totally, 229 persons of age 23-91 y.o. included, with no clinical signs of cardiovascular diseases. All participants underwent the HRV analysis by the data of Holter ECG monitoring and of short ECG recordings supine and upright position by 5 minutes. Telomere length was assessed in leucocytes on genomic desoxyribonucleic acid (DNA) with polymerase chain reaction real time. The participants were

selected to two groups: <60 y.o. and ≥60 y.o. Comparative analysis was done, of the parameters studied, in two age groups, correlational analysis of telomere length with HRV, linear regression analysis and multiple regression.

Results. In the group of the older, telomere length was higher than in the younger — $9,90 \pm 0,47$ units vs $9,65 \pm 0,43$ units ($p < 0,001$) with close correlation of telomere length with the age ($r = -0,32$, $p < 0,05$). By the data of linear regression, telomere length is closely related with the mean value of standard deviations of all selected RR intervals for every 5 minutes of 24-hour recording (SDANN), with the power of high-frequency spectrum (HF), relation of lower- and high-frequency waves (L/H) ($\beta = 0,36$, $p = 0,006$; $\beta = 0,39$, $p = 0,004$; $\beta = -0,32$, $p = 0,02$, resp.). In older persons, in the group of shorter telomeres there were

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: liana.streltsova@gmail.com

[Стрельцова Л. И.* — врач отделения функциональной диагностики, Ткачева О. Н. — ¹д.м.н., профессор, руководитель отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний, ²директор, Плохова Е. В. — ¹н.с. отдела, ²н.с. лаборатории сердечно-сосудистого старения, Акашева Д. У. — к.м.н., в.н.с. отдела, Стражеско И. Д. — к.м.н., в.н.с. отдела, Дудинская Е. Н. — к.м.н., н.с. отдела, ²зав. лабораторией возрастных метаболических эндокринных нарушений, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, директор].

significantly lower values of mean standard deviations for all selected R-R-intervals (SDNN) (111 (94; 126) ms vs 122 (112; 122) ms), mean-square differences between the durations of the next sinus intervals RR (RMSSD) R-R (RMSSD) — 16 (11; 22) ms vs 22 (17; 25) ms), power of the very low frequency spectrum components (VLF) — 1176 (718; 1453) ms² vs 1476 (850; 1763) ms²) by the data from Holter ECG, than in the group of longer telomeres ($p < 0,05$). Differences by the shorter recordings supine and upright were not significant.

Conclusion. Telomere length is related to the age-relevant HRV changes. Telomere length might be an early predictor of the age-associated weakening of autonomous regulation of heart functioning and reflect real biological age of vegetative nervous system irrelevant to other cardiovascular risk factors.

Key words: age, heart rate variability, ageing, telomeres.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(1): 54–60
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-54-60>

АОП — активная ортостатическая проба, ВНС — вегетативная нервная система, ВРС — вариабельность ритма сердца, ДТЛ — длина теломер в лейкоцитах, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СМ ЭКГ — суточное мониторирование электрокардиограммы, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, TP — Total Power (полный спектр частот), HF — high frequency (мощность высокочастотного компонента спектра), LF — low frequency (мощность низкочастотного компонента спектра), L/H — соотношение низко- и высокочастотных волн, RMSSD — среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов R-R, SDANN — среднее значение стандартных отклонений для всех выбранных R-R-интервалов за каждые 5 минут 24-часовой записи, SDNN — среднее значение стандартных отклонений для всех выбранных R-R-интервалов, VLF — very low frequency (мощность очень низкочастотного компонента спектра).

Введение

Ритм сердца и его структура являются индикаторами состояния вегетативной регуляции сердечной деятельности. Для оценки вегетативного влияния на сердечный ритм используется метод анализа вариабельности ритма сердца (ВРС), получивший широкое распространение в связи с высокой достоверностью и информативностью результатов. По мере старения у здоровых людей отмечается снижение ВРС, что свидетельствует об ослаблении вегетативной регуляции сердечной деятельности и ведет к снижению приспособительной реакции на ортостатическую нагрузку [1]. С возрастом возникает дезинтеграция различных уровней вегетативной регуляции, и в более ускоренном темпе ослабляется парасимпатическое влияние на сердце. В результате у пожилых людей на фоне общего снижения тонуса вегетативной нервной системы (ВНС) формируется относительное доминирование симпатической регуляции, что создает предпосылки для ухудшения коронарного кровоснабжения, возникновения аритмий и ассоциируется с высоким сердечно-сосудистым риском у пожилых людей [2, 3].

Известно, что с возрастом на клеточном уровне в различных отделах ВНС: в гипоталамусе, стволовых структурах мозга, вегетативных ганглиях, рецепторах сердечно-сосудистой системы, наступают дистрофически-деструктивные изменения. По мере старения в миокарде также отмечаются изменения, приводящие к снижению чувствительности к вегетативным влияниям [4, 5].

Однако, несмотря на многочисленные работы по изучению возрастных изменений вегетативной регуляции сердечной деятельности, причины этих изменений до настоящего времени остаются неясными.

Одним из возможных механизмов возраст-ассоциированного снижения ВРС может быть клеточное старение. В последнее время большое внимание уделяется клеточным маркерам старения, к которым в числе прочих относится концевой участок хромосомы — теломера. Длина теломер — признанный маркер клеточного старения. Более короткие теломеры обнаружены у лиц пожилого возраста, а также при наличии ряда сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и связаны с повышением риска смерти от сердечно-сосудистых причин [6]. В представленной работе оценивалась длина теломер в лейкоцитах (ДТЛ). Установлена высокая степень корреляции между длиной теломер в разных тканях одного человека независимо от темпов их пролиферации, что позволило измерять длину теломер в легкодоступных тканях, таких как клетки крови. Объяснением такой эквивалентности является связь длины теломер в соматических тканях с репликацией стволовых клеток, скорость деления которых одинакова для всех тканей независимо от их пролиферативного статуса [7]. По данным исследований длина теломер в клетках центральной нервной системы — гиппокампе, белом и сером веществе головного мозга, и в кардиомиоцитах имеет высокую степень корреляции с ДТЛ [8]. Существуют данные о связи длины теломер с возрастными изменениями параметров ВРС. Тем не менее, может ли стать длина теломер маркером этих изменений не известно.

Существует предположение, что возрастные изменения вегетативной регуляции ритма сердца могут быть связаны с клеточным старением, опосредованным укорочением теломер. Для этого исследовали временные и спектральные параметры ВРС, а также ДТЛ у практически здоровых людей в разных возрастных группах. Целью настоящей работы явилось изучение наличия и характера связи возраст-ассоциированных изменений ВРС с длиной теломер.

Существует предположение, что возрастные изменения вегетативной регуляции ритма сердца могут быть связаны с клеточным старением, опосредованным укорочением теломер. Для этого исследовали временные и спектральные параметры ВРС, а также ДТЛ у практически здоровых людей в разных возрастных группах. Целью настоящей работы явилось изучение наличия и характера связи возраст-ассоциированных изменений ВРС с длиной теломер.

Материал и методы

Выполнено одномоментное исследование. После скрининга были включены 229 человек обоих полов в возрасте 23–91 лет без клинических проявлений ССЗ. Лиц, имеющих симптомы и/или анамнез тяжелых со-

матических заболеваний, ССЗ, в т.ч. артериальную гипертонию 2 и 3 степеней, прием антигипертензивной терапии, инсульт, ишемическую болезнь сердца, заболевания периферических артерий, сердечную недостаточность, пороки сердца, а также страдающих сахарным диабетом не включали в исследование. На этапе скрининга проводили регистрацию и оценку электрокардиограммы (ЭКГ), клинического и биохимического анализов крови, пробу с физической нагрузкой (тредмил-тест по протоколу BRUCE). Лиц со значимыми отклонениями в анализах крови, нарушениями ритма и проводимости сердца по данным ЭКГ, с положительной пробой по результатам тредмил-теста не включали в исследование. Всем обследуемым, которые соответствовали критериям включения/исключения, были выполнены суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ), регистрация ЭКГ в течение 5 мин в покое лежа и после проведения активной ортостатической пробы (АОП) и измерение ДТЛ.

Определение длины теломер. ДТЛ определяли в лейкоцитах на геномной дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК). Проводилось измерение относительной ДТЛ, которое выражалось в условных единицах (усл. ед.). ДНК выделялась из 300 мкл периферической крови при помощи набора реагентов “ДНК-Экстрен”. В ходе анализа методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени оценивалось количество ДНК с теломерной последовательностью в геноме (Т). Параллельно проводилась ПЦР в реальном времени к однокопийному участку геномной ДНК (S). Отношение количеств теломерной и однокопийной матриц (Т/С) пропорционально длине теломер. Для получения относительной длины теломер все экспериментальные образцы ДНК сравниваются с одним и тем же контрольным образцом ДНК. Для каждого образца проводили три повторных теломерных реакции и три повторения контрольной реакции [7]. Для изучения связи ДТЛ с показателями ВРС все участники были разделены на группы коротких и длинных теломер с учетом медианного значения. Теломеры считались короткими при значении длины теломер <9,80 усл. ед. и длинными при значении ≥9,80 усл. ед.

Методика регистрации и анализа ВРС. Для изучения состояния вегетативной регуляции ритма сердца применяли временной и спектральный анализ мощности колебаний частоты сердечных сокращений по результатам СМ ЭКГ и по результатам 5-минутных записей ЭКГ — лежа в покое и после АОП.

С целью длительного мониторирования ЭКГ использовали аппаратный комплекс “Астрокард”. Исследование проводилось амбулаторно в условиях обычной активности пациентов. Запись осуществлялась в течение 24 ч на двухканальном регистраторе с формированием модифицированных отведений СМ1 и СМ5. К анализу принимались записи с количеством артефактов не более 10% от общего числа зарегистрированных желудочковых комплексов [8].

Короткие записи ЭКГ проводили в утренние часы, натощак. Исключалось курение после сна. После наложения электродов и 10-минутного отдыха проводилась запись последовательно в каждом состоянии:

- в горизонтальном положении в течение 5 мин;
- в положении стоя, т.е. при АОП в течение 5 мин.

Используемые параметры ВРС. При 24-часовой записи: временные параметры — *SDNN* (среднее значение стандартных отклонений для всех выбранных R-R-интервалов), отражающее симпато-парасимпатическую регуляцию, *SDANN* (среднее значение стандартных отклонений для всех выбранных RR-интервалов за каждые 5 мин 24-часовой записи), отражающее гуморальную регуляцию, активность центральных отделов, *RMSSD* (среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов R-R), отражающее парасимпатическую активность; спектральные параметры — *TP* (Total Power), *VLF* (very low frequency), *HF* (high frequency), *LF* (low frequency), *LF/HF*. Единицей измерения временных параметров является мс, измерение мощности *TP*, *VLF*, *LF*, *HF* осуществляется в абсолютных единицах мощности — мс². Параметр *TP* (полный спектр частот) является интегральным и отражает воздействия обоих отделов ВНС (симпатического и парасимпатического), при этом увеличение активности симпатического отдела ВНС приводит к снижению *TP*, увеличение активности парасимпатического отдела — к увеличению *TP*. *VLF* (мощность колебаний ритма очень низкой частоты, 0,003-0,040 Гц) отражает гуморальную регуляцию: активность ренин-ангиотензиновой системы, концентрации адреналина и норадреналина в крови, системы терморегуляции, *HF* (мощность колебаний ритма высокой частоты, 0,150-0,400 Гц) отражает изменения тонуса парасимпатической нервной системы при дыхании, *LF* (мощность колебаний ритма низкой частоты, 0,040-0,150 Гц) — симпато-парасимпатическое влияние, в основе которого лежит барорефлекс, *LF/HF* — симпато-парасимпатический баланс [2, 3].

При короткой записи использовались следующие параметры ВРС: *SDNN*, *SDANN*, *RMSSD*, *HF*, *LF*, *LF/HF*.

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерной программы Statistica v. 10 for Windows (StatSoft Inc., USA). Проверку соответствия распределения показателей нормальному закону выполняли по величине коэффициентов асимметрии и эксцесса, и критерия Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении значения определялись среднее (*M*) и стандартное отклонение (*σ*). При распределении, отличном от нормального — медиана (*Me*) и интерквартильный размах (25-й процентиль; 75-й процентиль). Для сравнения количественных показателей разных групп пациентов для нормально распределенных переменных использовался *t*-критерий Стьюдента. Различия качественных показателей оценивали с использованием метода статистического анализа: χ^2 -критерия Пирсона (анализ таблиц сопряженности). Непараметрический статистический метод (критерий Манна-Уитни) применяли в тех случаях, когда закон распределения исследуемых величин отличался от нормального. Для определения степени выраженности взаимосвязи показателей использовали корреляционный анализ Пирсона. Применяли линейный регрессионный, а также множественный регрессионный анализы. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Согласно классификации ВОЗ, пожилыми считают людей в возрасте >60 лет. Поэтому возраст 60 лет был выбран в качестве критерия для разделения на две группы <60 лет и ≥60 лет: группа I ($n=149$)

Таблица 1

Клиническая характеристика всех участников исследования в двух возрастных группах

Показатель	Группа I n=149	Группа II n=80	p
Возраст (лет)	42,44±9,0	65,68±6,7	<0,01
Мужской пол, % (n)	37,58(59)	18,75(15)	<0,01
САД (мм рт.ст.)	121,87±15,1	129,72±18,2	<0,01
ДАД (мм рт.ст.)	77,95±10,3	76,29±9,4	>0,05
ИМТ (кг/м ²)	26,88±5,35	26,84±4,13	>0,05
Глюкоза натощак (ммоль/л)	5,21±0,52	5,30±0,60	>0,05
Общий холестерин, ммоль/л	5,49±0,97	5,94±1,26	<0,01
ХС ЛНП, ммоль/л	3,75±0,95	4,10±1,16	0,02
ХС ЛВП, ммоль/л	1,23±0,30	1,27±0,32	>0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,11±0,8	1,22±0,53	>0,05
Курение, % (n)	19,75 (31)	10,00 (8)	>0,05
Достаточная физическая активность, % (n)	31,85 (50)	26,25 (21)	>0,05

Примечание: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности.

и группа II (n=80), соответственно. Средний возраст в группе I составил 42,44±9,0 лет, а в группе II — 65,68±6,7 лет. Группы статистически не отличались по курению, индексу массы тела, значению диастолического артериального давления, уровню глюкозы и физической активности. В группе лиц старшего возраста был достоверно более высокий уровень систолического артериального давления, а также достоверно более высокие уровни общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, но по уровням холестерина липопротеидов высокой плотности и триглицеридов группы были сопоставимы (таблица 1).

Возрастные изменения ВРС. Результаты исследования показали, что в группе пожилых в сравнении с группой лиц <60 лет по данным СМ ЭКГ значимо меньше как временные параметры ВРС — SDNN, SDANN, RMSSD, так и мощность колебаний сердечного ритма во всех областях спектра — VLF, LF, HF. Также достоверно выше отношение LF/HF — 2,86±1,95 в группе лиц <60 лет и 3,70±2,44 в группе лиц ≥60 лет, что свидетельствует о смещении симпато-парасимпатического баланса в пользу преобладания первого. Изменения для разных спектральных компонентов неодинаковы. Мощность колебаний в диапазоне VLF меньше в группе II в 1,3 раза, LF — в 1,8 раза, HF — в 2,4 раза, чем в группе I.

По данным 5-минутных записей, в положении лежа, у пожилых лиц отмечались достоверно более низкие значения спектральных показателей: TP, LF, HF. После проведения АОП в группе I также выявлены сниженные временные (SDNN) и спектральные параметры ВРС (TP, HF). При сравнении показателей ВРС в положении лежа и стоя отмечался более низкий уровень HF в старшей группе по сравнению с младшей.

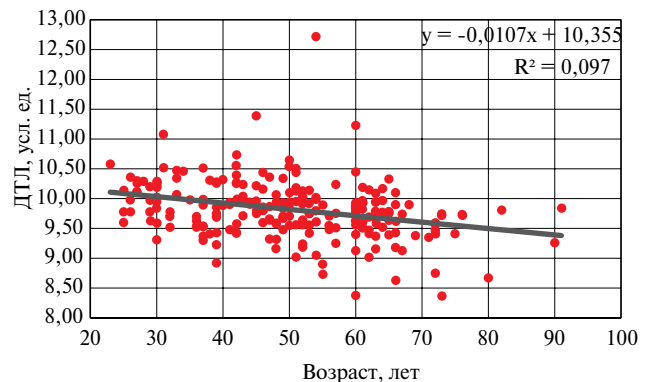


Рис. 1 Линейная регрессионная модель, отражающая связь возраста и ДТЛ.

Получены тесные корреляционные связи временных параметров SDNN, RMSSD с возрастом ($r=-0,44$, $r=-0,53$, соответственно, $p<0,01$) и спектральных параметров VLF, LF, HF с возрастом ($r=-0,37$, $r=-0,46$, $r=-0,52$, соответственно, $p<0,01$) по данным СМ ЭКГ. Обратная корреляционная связь выявлена также для показателей SDNN, RMSSD, TP, HF в положении лежа ($r=-0,31$, $r=-0,31$, $r=-0,26$, $r=-0,30$, соответственно, $p<0,05$). В положении стоя после выполнения АОП также получена тесная корреляционная связь SDNN с возрастом ($r=-0,28$; $p<0,01$).

Связь длины теломер с возрастом и параметрами ВРС. В группе I ДТЛ была больше, чем в группе II — 9,90±0,47 усл. ед. vs 9,65±0,43 усл. ед. ($p<0,001$). Получена тесная корреляционная связь ДТЛ с возрастом ($r=-0,32$, $p<0,05$). С увеличением возраста ДТЛ уменьшается (рисунок 1).

По данным линейной регрессии ДТЛ достоверно связана с SDANN, HF, L/H ($\beta=0,36$, $p=0,006$; $\beta=0,39$, $p=0,004$; $\beta=-0,32$, $p=0,02$, соответственно).

Таблица 2

Сравнение параметров ВРС по данным СМ ЭКГ
в группе пациентов ≥ 60 лет с короткими и длинными теломерами

Показатель	Короткие теломеры, (n=51)	Длинные теломеры, (n=29)	p
Мужской пол, % (n)	21,57 (11)	13,80 (4)	>0,05
SDNN, мс	111 (94,00; 126,00)	122 (112; 122)	0,03
SDANN, мс	113 (93; 132)	122 (107; 147)	0,14
RMSSD, мс	16 (11; 22)	22 (17; 25)	0,01
Total Power, мс ²	15359 (11198; 24474)	19405 (13595; 27695)	0,05
VLF, мс ²	1176 (718; 1453)	1476 (850; 1763)	0,04
LF, мс ²	493 (366; 589)	545 (338; 673)	0,55
HF, мс ²	103 (67; 167)	193 (73; 287)	0,12
L/H	4,33 (2,97; 6,68)	3,50 (1,89; 5,04)	0,11
SDNN лежа, мс	55 (49; 67)	55 (47; 61,08)	0,92
SDNN стоя, мс	37 (32; 53,69)	38,5 (31; 53,69)	0,57
RMSSD лежа, мс	43 (25; 68)	58 (27; 71,92)	0,53
RMSSD стоя, мс	31 (14,5; 49,62)	28,5 (13; 49,62)	0,89
Total Power лежа, мс ²	1286 (893; 1592)	1554 (1123; 1849,07)	0,18
Total Power стоя, мс ²	1002 (781; 1607,46)	1296 (1169; 2056,23)	0,07
LF лежа, мс ²	391 (284; 485)	509,5 (357; 796,38)	0,13
LF стоя, мс ²	659 (423; 949)	898,5 (571; 1267)	0,24
HF лежа, мс ²	765 (455,83; 1035)	831 (640; 1065,08)	0,24
HF стоя, мс ²	176 (117; 299)	407,5 (176; 696,23)	0,08

Таким образом, по результатам исследования, чем короче ДТЛ, тем ниже показатель гуморальной регуляции, активности центральных отделов (SDANN), также ниже тонус блуждающего нерва (HF) и выше симпатовагальный тонус (L/H).

У лиц пожилого возраста в группе коротких ДТЛ оказались достоверно ниже показатели SDNN, RMSSD, TP, VLF по данным СМ ЭКГ, чем в группе длинных ДТЛ ($p < 0,05$). Однако различия по данным коротких записей в положении лежа и стоя были не достоверны (таблица 2). При этом группы были сопоставимы по полу, наличию артериальной гипертензии, ожирения, курения, нарушению липидного и углеводного обменов. В группе лиц < 60 лет с короткими ДТЛ были получены достоверно более низкие значения SDNN, RMSSD, HF, L/H по данным СМ ЭКГ по сравнению с группой лиц с длинными ДТЛ ($p < 0,04$). При этом в сравнительном анализе по данным коротких записей отмечались достоверно более низкие значения SDNN в положении стоя ($p < 0,01$).

Наиболее тесные корреляционные связи с длиной ДТЛ выявлены для SDNN ($r = 0,32$, $p < 0,05$), SDANN ($r = 0,34$, $p < 0,05$), HF ($r = 0,39$, $p < 0,05$), L/H ($r = 0,31$, $p < 0,05$) по данным СМ ЭКГ. Для оценки характера связи между параметрами ВРС и ДТЛ был проведен многомерный регрессионный анализ. Независимыми переменными были пол, возраст и ДТЛ. В результате, показано, что ДТЛ с учетом возраста и пола является независимым предиктором изменения SDNN ($\beta = 0,19$, $p = 0,004$, где: β — коэффициент регрессии) и HF ($\beta = 0,15$, $p = 0,02$).

Обсуждение

Результаты исследования показали, что с возрастом у здоровых людей отмечается снижение параметров ВРС. В старшей возрастной группе достоверно ниже такие временные показатели как RMSSD, отражающий парасимпатическую активность, SDNN, по которому можно судить о симпато-парасимпатическом балансе и SDANN, отражающий гуморальную регуляцию. В группе лиц > 60 лет также достоверно ниже спектральные показатели VLF, LF, HF. Многочисленные исследования подтвердили высокую прогностическую значимость определения спектральных показателей: TP отражает общую мощность спектра воздействия обоих отделов вегетативной нервной системы, HF — изменения тонуса парасимпатической нервной системы, LF — симпато-парасимпатическое влияние, VLF — гуморальную регуляцию. Достоверное увеличение отношения LF/HF в старшей группе свидетельствует о преобладании симпатического тонуса у пожилых, что характерно для состояния стресса и неблагоприятно сказывается на деятельности сердечно-сосудистой системы [2, 3].

Для определения функциональных резервов вегетативной регуляции оценены показатели ВРС лежа и после проведения АОП. Значения TP, LF, HF в положении лежа и SDNN, TP, HF в положении стоя оказались достоверно ниже в группе лиц > 60 лет при наличии сильной обратной корреляционной связи с возрастом. Подобные результаты у пожилых людей были получены и другими исследователями, по мнению которых снижение реак-

тивности на ортостатическое воздействие является следствием деструктивных изменений, наступающих по мере старения на различных уровнях вегетативной регуляции [2, 5].

В поисках причин возрастного снижения ВРС рассмотрели клеточное старение. В 1961г Hayflick L. экспериментально установил, что способность соматических клеток человека к пролиферации ограничена. После прекращения деления в клетках происходят необратимые изменения, ведущие к ее гибели. Старение клетки, основанное на лимите Hayflick L., получило название репликативного. Укорочение теломер стало одной из теорий, объясняющих процесс репликативного старения. Когда длина теломер достигает критического размера, клетка переходит в терминальное неделящееся состояние — клеточное старение [9].

Высказано предположение, что длина теломер как маркер биологического возраста связана с возрастными изменениями вегетативной регуляции ритма сердца. По результатам настоящего исследования у лиц старшего возраста в группе коротких ДТЛ оказались достоверно ниже как временные, так и спектральные показатели ВРС — SDNN, RMSSD, TP, VLF. Одним из важнейших результатов работы можно считать обнаружение независимой прямой связи между длиной ДТЛ и параметрами ВРС: SDNN и HF. Иными словами, наличие более коротких ДТЛ ассоциировано с более низкими показателями симпато-парасимпатического тонуса (SDNN) и тонуса парасимпатической нервной системы (HF). Механизмом связи ДТЛ с возраст-ассоциированным снижением SDNN и HF может быть репликативное старение нейронов ВНС и кардиомиоцитов.

Возрастные изменения вегетативной регуляции ритма сердца затрагивают две системы, оказывающие влияние на ВРС:

- непосредственно отделы ВНС с системой внутриклеточных посредников;
 - миокард с проводящей системой сердца.
- Поэтому предположено укорочение длины теломер в нейронах ВНС и кардиомиоцитах.

Длина теломер, как маркер репликативного старения, должна быть связана со старением пролиферирующих тканей. Нервная система и миокард, как известно, относятся к тканям с низкой митотической активностью. В ряде работ показана способность некоторых нервных клеток к пролиферации и отмечено уменьшение длины теломер в них с возрастом. В миокарде также есть популяция кардиомиоцитов, способных к пролиферации. Удалось установить, что с возрастом как в кардиомиоцитах, так и в клетках-предшественниках наблюдается уменьшение длины теломер [7, 10, 11]. У мышей с короткими теломерами выявлено снижение нейрогенеза в зубчатой извилине головного мозга и гибель нейронов коры лобной доли, а со стороны

сердечно-сосудистой системы — снижение массы миокарда левого желудочка [12, 13].

У пожилых людей в ВНС на клеточном уровне происходит снижение концентрации норадреналина и ацетилхолина, увеличение чувствительности к ним миокарда, дегенерация части нейронов и замещение их глией, дегенерация периферических отростков этих нейронов. К 80 годам у людей число нервных клеток в спинномозговых ганглиях уменьшается на 30%, число нервных клеток в ряде нервов — на 32%. Нарушаются функции нервной системы. Происходит снижение скорости распространения возбуждения по нервам, замедляется синаптическое проведение [4, 5].

По мере старения в миокарде происходят изменения, приводящие к снижению чувствительности к влияниям ВНС. С возрастом уменьшается общее количество кардиомиоцитов. В возрасте от 30 до 70 лет в миокарде желудочков человека погибает до 35% кардиомиоцитов. Важным является уменьшение количества клеток, осуществляющих функцию автоматизма в синусовом узле. В возрасте >75 лет синусовый узел может содержать <10% нормального количества клеток-водителей ритма [4]. Причина возрастной потери клеток не ясна. Их гибель при старении происходит путем апоптоза и может быть обусловлена укорочением теломер.

Клинические работы по изучению взаимосвязи длины теломер с показателями ВРС немногочисленны. Было обнаружено, что у мужчин с более короткой ДТЛ отмечается замедленное восстановление временных параметров ВРС и систолического артериального давления в ответ на стресс по сравнению с группой мужчин с более длинными ДТЛ [14].

Ученые выявили, что у детей 5-6 лет с короткими теломерами в ответ на задания (стресс) отмечалась более высокая симпатическая и низкая парасимпатическая активность. Эти данные дают основания предполагать, что реакция ВНС в ответ на стресс генетически предопределена и связана с длиной теломер [15].

Заключение

Таким образом, с возрастом наблюдается ослабление вегетативной регуляции ритма сердца, что проявляется снижением параметров ВРС. Результаты работы показали, что возрастные изменения ВРС независимо от возраста связаны с длиной теломер — маркером клеточного старения. Длина теломер может стать ранним маркером возраст-ассоциированного ослабления автономной регуляции сердечной деятельности и отражать истинный биологический возраст ВНС. Возможность использования ДТЛ в качестве маркера возрастных изменений ВНС, вероятно, позволит персонализировать подход к первичной профилактике ССЗ и в более раннем возрасте выявлять лиц с повышенным сердечно-сосудистым риском.

Литература

1. Lehrer PM, Gevirtz R. Heart rate variability biofeedback: how and why does it work? *Front Psychol*. 2014; 5: 756.
2. Baevsky RM. Evaluation of adaptive capacity of the organism and the risk of disease. Moscow, Medicine Publ. 1997; 265 p. Russian (Баевский Р.М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Медицина 1997; 265 с).
3. Korkushko OV, Pisaruk AV, Lishnevskaya VY. Age and pathological changes of daily heart rate variability. *Vestnik aritmologii* 1999; 14: 30-3. Russian (Коркушко О.В., Писарук А.В., Лишневская В.И. Возрастные и патологические изменения суточной вариабельности сердечного ритма. Вестник аритмологии 1999; 14: 30-3).
4. Kishkun AA. Age and pathological changes of daily heart rate variability. М.: GEOTAR-Media 2008; 529-533 p. Russian (Кишкун А.А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа 2008; 529-33 с).
5. Kurjanova EV. Autonomic regulation of the heart rate: results and prospects of research: monograph / Kurjanova EV. 2nd ed., rev. and add. Astrakhan: The publishing house "Astrakhan University" 2011; 139 p. Russian (Куриянова Е.В. Вегетативная регуляция сердечного ритма: результаты и перспективы исследований: монография. Е.В. Куриянова. 2-е изд., испр. и доп. Астрахань: Издательский дом "Астраханский университет" 2011: 139 с).
6. Mikhelson VM, Gamaley IA. Telomere shortening is a sole mechanism of aging in mammals. *Curr Aging Sci* 2012; 5(3): 203-8.
7. Plohoва EV, Akasheva DU, Tkacheva ON, et al. Age-related remodeling of the left ventricle: is there a connection to the cellular aging? *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2015; 14(2): 52-7. Russian (Плохова Е.В., Акашева Д.У., Ткачева О.Н. и др. Возрастное ремоделирование миокарда левого желудочка: есть ли связь с клеточным старением? Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2015; 14 (2): 52-7).
8. Ryabykina GV, Sobolev AV. Holter monitoring of ECG with the analysis of heart rate variability. Moscow, MEDPRAKTIKA-M Publ. 2005: 224 p. Russian (Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца. М.: "Медпрактика — М" 2005: 224 с).
9. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 1961; 253: 585-621
10. Eitan E, Hutchison ER, Mattson MP. Telomere Shortening in Neurological Disorders: An Abundance of Unanswered Questions. *Trends Neurosci* 2014; 37(5): 256-63.
11. Terai Mi, Izumiyama-Shimomura N, Aida J, et al. Association of telomere shortening in myocardium with heart weight gain and cause of death. *Scientific Reports*, 2013; 3: 2401, p.1-8.
12. Rolyan H, Scheffold A, Heinrich A, et al. Telomere shortening reduces Alzheimer's disease amyloid pathology in mice. *Brain* 2011; 134 (Pt 7): 2044-56.
13. Leri A, Franco S, Zacheo A, et al. Ablation of telomerase and telomere loss leads to cardiac dilatation and heart failure associated with p53 upregulation. *EMBO J* 2003; 22: 131-9.
14. Argita Zalli, Carvalho LA, JueLin, et al. Shorter telomeres with high telomerase activity are associated with raised allostatic load and impoverished psychosocial resources. *Proc Natl AcadSci U S A* 2014; 111(12): 4519-24.
15. Kroenke C, Epel E, Adler N, et al. Autonomic and adrenocortical reactivity and buccal cell telomere length in kindergarten children. *Psychosom Med* 2011; 73(7): 533-40.

Эффективность 12-недельной амбулаторной физической кардиореабилитации пациентов, перенесших острый коронарный синдром без подъема сегмента ST с чрескожным коронарным вмешательством на инфаркт-связанной артерии

Володина К. А.^{1,2}, Линчак Р. М.¹, Ачкасов Е. Е.², Алаева Е. Н.¹, Тхай Н. В.¹, Булгакова О. В.¹

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Оценить эффективность физической кардиореабилитации у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКС $\downarrow$ ST) с чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) на инфаркт-связанной артерии.

Материал и методы. В проспективное исследование были включены 35 пациентов — средний возраст 57,9 $\pm$ 9,7 лет; 78% мужчин, 22% женщин, перенесших ОКС $\downarrow$ ST с экстренным ЧКВ на симптом-связанной артерии и неосложненным течением послеоперационного периода. Срок включения в исследование — 2-8 нед. от начала ОКС. На 1 и 12 нед. программы кардиореабилитации проведена функциональная (эхокардиография, электрокардиография, нагрузочное тестирование) и лабораторная диагностика (липидный и биохимический профиль). 12 нед. испытуемые посещали 3 раза в нед. стандартные тренировки по кардиореабилитации.

Результаты. У пациентов после курса реабилитации отмечено: достоверное снижение величины общего холестерина с 4,4 $\pm$ 1,4 до 3,9 $\pm$ 1,1 (p=0,02); уровня липопротеидов низкой плотности с 2,6 $\pm$ 1,1 до 2,1 $\pm$ 0,7 (p=0,002); достоверное увеличение уровня липопротеидов высокой плотности с 0,9 $\pm$ 0,3 до 1,2 $\pm$ 0,4 мин (p<0,001) и фракции выброса левого желудочка с 55 $\pm$ 8,3% до 60,6 $\pm$ 8,2% (p<0,001). Достоверное снижение средней величины

частоты сердечных сокращений (ЧСС) покоя с 72,9 $\pm$ 10,3 уд./мин до 67,9 $\pm$ 6,1 уд./мин (p=0,04); среднего времени восстановления ЧСС с 4,1 $\pm$ 1,2 мин до 3,8 $\pm$ 1 мин (p=0,03) и артериального давления с 4,2 $\pm$ 1,1 мин до 3,8 $\pm$ 1 мин (p=0,013) после нагрузочного тестирования; достоверное увеличение толерантности к физической нагрузке с 4,0 $\pm$ 1,5 МЕТ до 5,0 $\pm$ 1,7 МЕТ (p<0,001) и времени прохождения нагрузочной пробы с 5,0 $\pm$ 1,9 мин до 6,7 $\pm$ 2 мин (p<0,001).

Заключение. 12-недельная программа кардиореабилитации приводит к достоверной нормализации углеводного и липидного обмена, способствует повышению толерантности к физической нагрузке, а также достоверно восстанавливает гемодинамические показатели кровообращения.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, физические тренировки, реабилитация, функциональная диагностика, лабораторная диагностика.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(1): 61–66
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-61-66>

Поступила 11/10-2016

Принята к публикации 20/10-2016

Effectiveness of 12-week outpatient physical rehabilitation of patients after non-ST-elevation acute coronary syndrome with percutaneous coronary intervention on infarction-relevant artery

Volodina K. A.^{1,2}, Linchak R. M.¹, Achkasov E. E.², Alaeva E. N.¹, Tkhai N. V.¹, Bulgakova O. V.¹

¹National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health. Moscow, Russia

Aim. To assess the efficacy of physical cardiorehabilitation in patients with acute coronary syndrome non-ST-elevation (NSTEMI) and percutaneous coronary intervention (PCI) on infarction-relevant artery.

Material and methods. To the prospective study, 35 patients included — mean age 57,9 $\pm$ 9,7 y.o.; 78% males, 22% females after NSTEMI with urgent PCI on symptom-dependent artery and non-complicated post-surgery period. Time of inclusion into the study was 2-8 weeks after ACS onset. At 1 and 12 weeks of cardiorehabilitation programs there was functional (echocardiography, electrocardiography,

exercise testing) and laboratory diagnostics (lipids and chemistry). For 12 weeks the participants visited 3 times per weeks the standard cardiorehabilitation trainings.

Results. After the cardiorehabilitation course, in patients we found decrease of total cholesterol from 4,4 $\pm$ 1,4 to 3,9 $\pm$ 1,1 (p=0,02); low density lipoproteins level from 2,6 $\pm$ 1,1 to 2,1 $\pm$ 0,7 (p=0,002); significant increase of high density lipoproteins from 0,9 $\pm$ 0,3 to 1,2 $\pm$ 0,4 min (p<0,001) and left ventricle ejection fraction from 55 $\pm$ 8,3% to 60,6 $\pm$ 8,2% (p<0,001). Significant decrease of the resting heart rate (HR) from 72,9 $\pm$ 10,3 bpm to 67,9 $\pm$ 6 bpm (p=0,04); mean time of the HR

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (916) 104-71-09

e-mail: volodina_ka@mail.ru

[Володина К. А. — врач лечебной физкультуры отделения реабилитации КДЦ, аспирант кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации, Линчак Р. М. — д.м.н., доцент, заместитель директора по научной и амбулаторно-поликлинической работе КДЦ, Ачкасов Е. Е. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой спортивной медицины и медицинской реабилитации, Алаева Е. Н. — к.м.н., зав. отделением реабилитации КДЦ, Тхай Н. В. — врач функциональной диагностики КДЦ, Булгакова О. В. — зав. отделением функциональной диагностики КДЦ].

recovery from $4,1 \pm 1,2$ min to $3,8 \pm 1$ min ($p=0,03$) and blood pressure from $4,2 \pm 1,1$ min to $3,8 \pm 1$ min ($p=0,013$) after exercise testing; significant increase of exercise tolerance to physical exertion from $4,0 \pm 1,5$ MET to $5,0 \pm 1,7$ MET ($p<0,001$) and time of test from $5,0 \pm 1,9$ min to $6,7 \pm 2$ min ($p<0,001$).

Conclusion. 12-week program of cardiorehabilitation leads to significant normalization of carbohydrate and lipid metabolisms, helps to increase

exercise tolerance and significantly recovers the hemodynamical parameters of circulation.

Key words: acute coronary syndrome, exercises, rehabilitation, functional diagnostics, laboratory diagnostics.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(1): 61–66
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-61-66>

АД — артериальное давление, АДД — артериальное давление диастолическое, АДС — артериальное давление систолическое, ГЛТ — гиполлипидемическая терапия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛФК — лечебная физическая культура, МЕТ — метаболические единицы, ОКС — острый коронарный синдром, ОКС↓ST — острый коронарный синдром без подъема ST, ОХ — общий холестерин, ПКР — программа кардиореабилитации, ТГ — триглицериды, ТФН — толерантность к физической нагрузке, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография.

Введение

Во всем мире одной из основных причин экстренных госпитализаций является острый коронарный синдром (ОКС), 60-70% которого приходится на нестабильную стенокардию и инфаркт миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST (ОКС↓ST) [1, 2]. Ежегодная заболеваемость составляет ~3 на 1 тыс населения, но отличается в разных странах [3]. У пациентов с ИМ с подъемом ST госпитальная летальность выше, чем у больных ОКС↓ST — 7% и 3-5%, соответственно. Однако через 6 мес. при этих состояниях она сопоставима — 12% и 13%, но в отдаленном периоде летальность увеличивается в 2 раза.

В настоящее время совершенствуется система оказания кардиологической помощи населению, происходит увеличение потока больных, подвергающихся инвазивному лечению. Лидирующим методом реваскуляризации у больных ишемической болезни сердца (ИБС) являются чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ). Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что пациенты с ОКС↓ST нуждаются в лечении как на стационарном, так и на поликлиническом этапах. Прогноз определяется не только проведенными оперативным вмешательством и медикаментозной терапией, но и тактикой ведения больных в послеоперационном периоде, правильностью выбора программы кардиореабилитации (ПКР), основой которых являются длительные контролируемые физические тренировки [4, 5]. Подобный комплексный подход снижает общую летальность от заболеваний сердца, число повторных госпитализаций, улучшает качество жизни пациентов и их психоэмоциональное состояние. Физические занятия также направлены на вторичную профилактику: нормализацию артериального давления (АД), индекса массы тела, уровня липидов в крови, увеличение толерантности к физической нагрузке (ТФН) с целью повышения ишемического порога [6].

Несмотря на высокую эффективность комплексной ПКР, в РФ в условиях реальной клинической практики она применяется крайне редко. Стоит отметить, в категорию риска ОКС↓ST входят

пациенты трудоспособного возраста, что делает проблему не только медицинской, но и социально-экономически значимой.

Основным периодом физической реабилитации является амбулаторно-поликлинический, где под руководством кардиолога и врача лечебной физической культуры (ЛФК) осуществляется комплексная программа специализированных тренировок. Оценить ее влияние на биохимический профиль, ТФН и показатели эхокардиографии (ЭхоКГ) у пациентов с ОКС↓ST, подвергшихся ЧКВ на симптом-связанной артерии, являлось целью настоящей работы.

Материал и методы

В проспективное исследование были включены 35 пациентов, средний возраст $57,9 \pm 9,7$ лет; 78% мужчин, 22% женщин, перенесших ОКС↓ST с экстренным ЧКВ на симптом-связанной артерии и неосложненным течением послеоперационного периода.

Срок включения в исследование — 2-8 нед. от начала ОКС. Пациенты получали стандартное медикаментозное лечение, включавшее двойную антитромботическую терапию, антигипертензивные и гиполлипидемические препараты.

На 1 и 12 нед. тренировок пациентам определяли функциональный резерв нагрузочным тестированием на комплексе для проведения проб с физической нагрузкой — “Астрокард полисистем ФС” (Россия), стандартный протокол Bruce. Пробу прекращали при появлении клинических, субъективных или электрокардиографических (депрессия ST ≥ 1 мм) критериев.

Оценивались следующие параметры: частота сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление (АД) систолическое и диастолическое в покое (ЧССп, САДп, ДАДп); максимальное АД и ЧСС на фоне нагрузки (ЧССм, САДм, ДАДм); в период восстановления (ЧССв, САДв, ДАДв); время нагрузки в мин; время восстановления ЧСС и АД в мин (ЧССв и АДв); ТФН в метаболических единицах (МЕТ).

Одновременно с этим контролировали лабораторные параметры. Забор крови производили из локтевой вены утром натощак после 12-14-часового периода голодания, с оценкой следующих показателей: общий холестерин (ОХС), липопротеиды высокой плотности (ЛВП), липопротеиды низкой плотности (ЛНП), триглицериды (ТГ), глюкоза. Исследования проводились на биохимическом анализаторе Architect 8000 (США).

Таблица 1

Оценка показателей нагрузочного тестирования

Показатели	Среднее значение		Сравнение, р
	До	После	
ЧССп (уд./мин)	72,9±10,3	67,9±6,1	0,04
ЧССм (уд./мин)	112,9±14,9	114,1±13,5	>0,05
ЧССв (мин)	4,1±1,2	3,8±1	0,03
АДСп (мм рт.ст.)	117,5±16,2	116,5±16,2	>0,05
АДДп (мм рт.ст.)	76±8,8	77±13,2	>0,05
АДСмах (мм рт.ст.)	149,6±23,3	151,9±19,6	>0,05
АДДмах (мм рт.ст.)	82,3±8,4	82,3±5,9	>0,05
АДв (мин) (мм рт.ст.)	4,2±1,1	3,8±1	0,013
Общее время тестирования (мин)	5,0±1,9	6,7±2	<0,001
МЕТ (мл/кг/мин)	4,0±1,5	5,0±1,7	<0,001
А/ЧССр	2,18±1,3	2,22±1,2	<0,05

Примечание: 1 МЕТ=3,5 мл/кг/мин кислорода, А/ЧССр — отношение объема выполненной работы (кгм • мин) к ЧСС.

ЭхоКГ исследование проведено на аппарате Mysonou 6 (Корея). Оценивались следующие показатели: конечно-систолический размер (КСР, мл); конечно-диастолический размер (КДР, мл); конечно-систолический объем (КСО, мл) конечно-диастолический объем (КДО, мл); индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ, мм); размер левого предсердия (ЛП, мм); размер межжелудочковой перегородки (МЖП, мм); фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ, %).

Длительность ПКР составляла 12 нед. с регулярностью — 3 раза в нед. Группа включала от 5-8 человек, продолжительность одного занятия от 45 до 60 мин. Тренировка строилась в смешанном режиме: статодинамические физические упражнения, сочетались с динамическими аэробными.

В начале каждого занятия проводилась 15-минутная лечебная гимнастика, включающая упражнения концентрического, эксцентрического и статического характера для ослабленных мышц шейно-грудного отдела позвоночника, плечевого пояса, грудной клетки, имеющих общую иннервацию с сердцем, из отделов спинного мозга С₃-С₇, Th₁-Th₆, а также сегментированные мышцы: трапециевидная, малая и большая ромбовидные, малая круглая, поднимающая лопатку, передняя зубчатая, грудноключично-сосцевидная, а также малая и большая грудные мышцы, которые оказывают рефлекторное влияние на нейротрофические процессы в миокарде. Далее следовал аэробный блок (трекдил и/или велоэргометрия) средней интенсивности (50-60% от пороговой мощности), длительностью 30 мин. Тренировки проходили на тренажерах “Астрокард полисистем ФС” под контролем электрокардиограммы, АД и ЧСС. Эффективность и безопасность занятий обеспечивалась в полном объеме. В заключительной части каждого занятия пациенты выполняли упражнения на растяжку основных мышечных групп и дыхательную гимнастику с целью постепенного снижения АД, ЧСС и частоты дыхания к исходным параметрам.

Статистическая обработка полученных результатов производилась в программном пакете IBM® SPSS Statistics 22 с использованием методов описательной статистики (вычисление средних значений и стандартных отклонений), а также критерия Вилкоксона для зависимых выборок. Различия принимались как статистически значимые при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Кардиореабилитация представляет собой долгосрочную программу. Одним из главных параметров оценки эффективности ПКР и определения целевой зоны пульса во время занятия является нагрузочное тестирование [7, 9-11, 14]. У пациентов с ОКС↓ST были получены следующие данные после прохождения пробы на 1 и 12 нед. реабилитации:

Через 12 нед. физических тренировок было выявлено достоверное снижение средней величины ЧСС покоя с 72,9±10,3 уд./мин до 67,9±6,1 уд./мин, что доказывает влияние занятий на усиление ваготонии и уменьшение активности симпатической нервной системы (таблица 1). У лиц со стабильной ИБС, прошедших аналогичный курс физической реабилитации, ЧСС в покое также существенно снизилась, кроме того определялось ускоренное восстановление ЧСС после нагрузки [7]. Подобные данные получены и в представленной работе. Однако произошло не только уменьшение среднего времени восстановления ЧСС, но и АД после нагрузочного тестирования с 4,1±1,2 мин до 3,8±1 мин и 4,2±1,1 мм рт.ст. до 3,8±1 мм рт.ст., соответственно. Это сопровождалось увеличением общего времени прохождения нагрузочной пробы с 5,0±1,9 мин до 6,7±2 мин ($p < 0,001$), что подтверждает рост общей выносливости и увеличение ТФН с 4,0±1,5 МЕТ до 5,0±1,7 МЕТ ($p < 0,001$). В дополнение к этому, параметром, доказывающим полученные данные, является соотношение продолжительности нагрузки к объему совершаемой работы $A/ЧСС_{\text{раб.}}$, где $ЧСС_{\text{раб.}} = [ЧСС_{\text{макс.}} - ЧСС_{\text{покоя}}] \times t/2$. Этот показатель отражает изменение значения произведенной работы в перерасчете на одно сердечное сокращение во время тестирования. Его рост эквивалентно уменьшает число приступов стенокардии при средних нагрузках в повседневной жизни, повышая порог ишемии при физической нагрузке [8].

Таблица 2

Оценка биохимического профиля

Показатель	Среднее значение		Сравнение, р
	До	После	
ОХ, ммоль/л	4,4±1,4	3,9±1,1	0,02
ЛНП, ммоль/л	2,6±1,1	2,1±0,7	0,002
ЛВП, ммоль/л	0,9±0,3	1,2±0,4	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,5±0,7*	1,4±0,6*	≥0,05*

Примечание: * — $p \geq 0,05$.

В аналогичном исследовании [9], у больных, перенесших ОКС↓ST, в течение 3 мес. наблюдения на амбулаторном этапе получены близкие для сравнения данные: отмечена тенденция к увеличению ТФН на 7,69% и пороговой толерантности — у пациентов с неQ-ИМ (n=33) с 4,3±0,9 МЕТ до 5,0±3,3 МЕТ, а в группе нестабильной стенокардии (n=29) с 4,4±2,74 МЕТ до 5,1±2,56 МЕТ. Это подтверждает эффективность использования физических тренировок средней интенсивности у пациентов с ОКС↓ST на поликлиническом этапе.

К подобному выводу пришли в ретроспективном исследовании [10]. В нем в период 1996–2009гг участвовали 5641 пациент. В зависимости от базового уровня МЕТ, полученного по результатам нагрузочного тестирования, пациентов разделили на 3 группы: с низким уровнем ТФН (<5 МЕТs) — 1 группа, средним ТФН (5–8 МЕТs) и высоким ТФН (>8 МЕТs) 2 и 3 группы, соответственно. Пациенты по исходным данным нагрузочного тестирования соответствовали 1 группе. По результатам 12-недельных тренировок наибольший прирост МЕТ наблюдался именно в ней, с изначально низким уровнем ТФН — 1,41 МЕТs, что составило прирост в 39%. В настоящем исследовании прирост ТФН был подобным. Известно, что рост на 1 МЕТ ассоциируется со снижением смертности от любых причин, в т.ч. кардиоваскулярной на 13–15% [11]. Исследование [10] показало улучшение физической выносливости в группе с низким уровнем ТФН, что привело к снижению общей смертности на 30%. Таким образом, можно предположить, повышение ТФН у пациентов является предиктором снижения частоты будущих кардиальных событий.

Международные исследования в этой области, проведенные в последние десятилетия, показали, что уровень общей выносливости четко коррелирует со степенью заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. В мета-анализе 33 исследований, который включал 102 980 участников, выявили, что такой показатель, оцениваемый в МЕТs, является количественным предиктором как преждевременной смерти от любых причин, так и от заболеваний сердца [12].

Хорошо известны данные о позитивном влиянии физических тренировок на липидный профиль пациентов [8, 10]. Выраженный эффект чаще всего

отмечается при исходной гиперхолестеринемии. Возможно, изменения уровня липидов в плазме под влиянием физических тренировок связаны с увеличением выработки ЛВП, который совместно с ЛНП переносит ХС и ТГ из сосудов сердца и других органов в печень, где холестерин катаболизируется и превращается в желчь, что способствует удалению избытка этих веществ из клеток организма.

В настоящем исследовании у пациентов после курса физической реабилитации достоверно нормализовались лабораторные показатели биохимического профиля. Снижение уровня ОХС с 4,4±1,4 до 3,9±1,1 ($p=0,02$); ЛНП с 2,6±1,1 до 2,1±0,7 ($p=0,002$); достоверное увеличение ЛВП с 0,9±0,3 до 1,2±0,4 мин ($p<0,001$), а также тенденция к снижению ТГ, однако она не была статистически значимой ($p=0,219$) (таблица 2). Вероятно, 3-месячных занятий было недостаточно для синтеза в печени необходимого количества ЛВП для статистически достоверного снижения ТГ крови.

Аналогичные данные были получены в исследовании [10], где пациентов классифицировали на три группы, в зависимости от показателей липидного спектра до 12-недельного курса кардиореабилитации. В первой группе пациенты имели наиболее высокие значения ОХС (4,05 ммоль/л), ЛПВ (1,18 ммоль/л), ЛНП (2,07 ммоль/л) и ТГ (1,75 ммоль/л). Наши испытуемые по аналогичным параметрам ей соответствуют, в т.ч. и по результатам ТФН (1 группа МЕТ<5).

3 мес. пациенты обоих исследований посещали 3-разовые контролируемые тренировки средней интенсивности после ОКС. В результате комплексной ПКР в обеих группах были получены достоверные данные снижения ОХС, ЛНП, ТГ, а также повышение уровня ЛВП. В другом исследовании показатели имели большую динамику. Можно предположить высокую приверженность пациентов европейского исследования к сбалансированному и рациональному питанию, а также готовность участников этой группы строго соблюдать предписанные дозировки гиполипидемических препаратов.

Подтверждение слов о низкой комплаентности российских пациентов можно найти в исследовании, выполненном в рамках EUROASPIRE III (EUROpean Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events), проведенного в 22 странах по единому протоколу для оценки эффективности вторичной профилактики на отдаленном этапе у больных после перенесенного ОКС↓ST [13]. Большинству (71%) респондентов Москвы и Московской области были даны рекомендации о назначении статинов при выписке из стационара. В России и в странах Восточной Европы (Латвия, Литва, Чехия) произошло снижение числа пациентов на липидоснижающей терапии спустя год. При этом самое значимое сокращение больных, принимаю-

Таблица 3

Оценка показателей ЭхоКГ

Показатель	До	После	Значение, р
КСР, см	3,6±0,6	3,4±0,5	<0,001
КДО, мл	128,8±32,1	117±26,5	<0,001
КСО, мл	57,6±18,5	48,7±21,4	<0,001
ИММ ЛЖ, г/м ²	119,3±24,6	99,1±18,1	<0,001
ЗСЛЖ, см	1,4±2	1,02±1,5	<0,001
ЛП, см	4±0,4	3,8±0,4	<0,001
Е/А	1±0,4	1,1±0,5	<0,001
ФВ ЛЖ%	55±8,3%	60,6±8,2%	<0,001

Примечание: ЗСЛЖ — задняя стенка ЛЖ, ЛП — левое предсердие, Е/А — соотношение скоростей раннего и позднего наполнения желудочков.

щих статины, выявлено именно в РФ (на 13%). Данные результаты можно объяснить, как низкой приверженностью пациентов, так и нерациональным назначением соответствующей терапии отечественными специалистами.

Интересные данные опубликованы в исследовании [8] о влиянии кардиореабилитации на уровень липидного обмена. В работе применялись методы физических тренировок на амбулаторно-поликлиническом этапе в 20 городах России. Основной целью служило изучение эффективности занятий средней интенсивности (основная группа 197 человек) с и без применения гиполипидемической терапии (ГЛТ) у больных ИБС после ОКС в течение 1 года. Основная группа была разделена на подгруппы, половине назначена ГЛТ и проводились тренировки под контролем врача ЛФК, вторая подгруппа занималась физической кардиореабилитацией без лекарственной поддержки. Контрольная группа (n=195) принимала только медикаментозную терапию.

В основной группе больных выявлена достоверная положительная динамика со стороны липидного профиля, как у получавших, так и у не получавших терапию. При этом у пациентов без ГЛТ с физическими тренировками динамика показателей в данном исследовании лучше, чем у пациентов, принимающих только препараты. Достоверное повышение ЛВП с $1,06 \pm 0,34$ ммоль/л до $1,15 \pm 0,33$ ммоль/л и, как следствие, уменьшение коэффициента атерогенности еще раз подтверждают необходимость физических занятий в качестве благоприятного влияния на систему обратного транспорта ХС. Следует отметить, что целевые значения ОХС и ЛНП так и не были достигнуты ни в одной из групп, несмотря на длительность наблюдения и тренировок. Заметим, что в настоящем исследовании с более коротким периодом реабилитации данные показатели попали в рефересные значения. Это свидетельствует об эффективном выборе системы тренировок и комплексном подходе в работе кардиолога и врача ЛФК.

Важным параметром оценки эффективности физических занятий у пациентов с ОКС↓ST явля-

ются гемодинамические показатели. Оценка этих критериев в исследованиях производится достаточно редко, хотя они также подтверждают высокую эффективность ЛФК в качестве вторичной профилактики заболеваний и борьбы с обострением текущего состояния.

В таблице 3 представлены показатели ЭхоКГ на 1 и 12 нед. ПКР представленного исследования у пациентов с ОКС↓ST.

После курса реабилитации выявлено снижение средней величины КСР, КДО, КСО, ИММ ЛЖ. Важно отметить достоверное увеличение ФВ ЛЖ с $55 \pm 8,3\%$ до $60,6 \pm 8,2\%$ ($p < 0,001$), что вместе со снижением ЧССп, увеличением общего времени прохождения дистанции и сокращением периода восстановления ЧСС и АД после нагрузки, свидетельствует об экономизации работы сердца, повышении ишемического порога и высокой роли в эффективности восстановления пациентов после острых сердечных событий.

Сравнивая полученные данные с результатами [14], интересен тот факт, что 1,5-месячная программа физических тренировок средней интенсивности у больных ИБС после ЧКВ на амбулаторно-поликлиническом этапе также привела к положительному результату гемодинамических показателей. В исследовании участвовали 100 больных, рандомизированных на основную (n=50) и контрольную (n=50) группы. Эффективность воздействия оценивали по результатам ЭхоКГ и нагрузочной пробе. Применение короткой программы физических тренировок у данного контингента больных привело к достоверному улучшению сократимости ЛЖ в основной группе. При этом КСО ЛЖ через 1,5 мес. уменьшился на 3,1% ($p < 0,05$), а ФВ ЛЖ увеличилась на 2,4% ($p < 0,01$), как и в настоящем исследовании стратегически значимые показатели возросли. Полученные результаты указывают на положительное влияние краткосрочной программы физических тренировок в амбулаторной практике при реабилитации больных ИБС, перенесших

ЧКВ, в том случае если невозможно выполнение полноценной 12-недельной программы из-за экономической составляющей.

В исследовании [15] аналогично представленной работе, пациенты проходили курс специальных тренировок с целью кардиореабилитации через 2-4 недели после ОКС в течение 12 нед. Испытуемых разделили на две группы: контрольную, в которой пациенты получали базовую терапию и основную, с 3-разовыми тренировками в нед., подбирая нагрузку в зависимости от данных исходного тестирования. Во второй группе занимающихся разделили на подгруппы: часть из них тренировалась 3 мес. под контролем специалистов, а остальные — самостоятельно в домашних условиях, при этом они посетили установочные сессии из трех занятий в медицинском центре. По итогам прохождения ПКР достоверно доказано повышение ФВ ЛЖ с $46,9 \pm 5,9\%$ до $61,5 \pm 5,3\%$ ($p < 0,05$) в основной группе. Таким образом, в срок от 2 до 4 нед. после выписки из стационара, при отсутствии осложнений, следует приступить к структурированным тренировкам. На данный момент специалисты единодушно признают важность последующих реабилитационных мероприятий в специализированных отделениях восстановительной

медицины под руководством кардиолога и врача ЛФК [7, 14-16]. Применение подобных программ приводит к снижению смертности от всех причин на 20% и от сердечно-сосудистых — на 26% [16]. Полноценная ПКР позволяет у 80% пациентов достичь доинфарктного уровня физической активности и вернуться к активной деятельности. Стоит помнить, состояние тренированности организма и полученные положительные эффекты исчезают после 3-6 нед. малоподвижного образа жизни, поэтому по истечении ПКР и до конца жизни пациенту следует продолжать физические тренировки самостоятельно в рекомендованном режиме.

Заключение

Представленная 12-недельная ПКР пациентов с ОКС $\downarrow$ ST, перенесших экстренное ЧКВ на симптом-связанной артерии, приводит к достоверной нормализации углеводного и липидного обменов, способствует повышению ТФН: увеличению времени прохождения нагрузочного тестирования, увеличению количества достигнутых МЕТ, уменьшению среднего постнагрузочного времени восстановления ЧСС и АД, снижению ЧССп, а также достоверно восстанавливает гемодинамические показатели кровообращения.

Литература

1. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, et al. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. The New Engl J Med 2010; 362: 2155-65.
2. Nikolsky E, Stone GW. Antithrombotic strategies in non-ST elevation acute coronary syndromes: focus on bivalirudin. Future Cardiology 2007; 3: 345-64.
3. Fox KA, Eagle KA, Gore JM, et al. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009 — GRACE. Heart 2010; 96: 1095-101.
4. Mashkovskij EV, Achkasov EE, Bogova OT, et al. Influence of regular exercise on morphological and functional features of cardiovascular system in active and retired athletes. Sports Medicine: Research and Practice 2014; 1: 22-31. Russian (Машковский Е. В., Ачкасов Е. Е., Богова О. Т. и др. Влияние регулярных физических нагрузок на морфофункциональное состояние сердечно-сосудистой системы у действующих спортсменов и ветеранов спорта. Спортивная медицина: наука и практика 2014; 1: 22-31).
5. Naletova E, Grigoryev S, Gurevich K. Effect of β_1 -blockers on the course of chronic obstructive pulmonary disease in patients with coronary heart disease and essential hypertension. The doctor 2009, 7: 66-8. Russian (Налетова Е., Григорьев С., Гуревич К. Влияние β_1 -блокаторов на состояние кардиореспираторной системы у пациентов с ИБС с сопутствующей ХОБЛ. Врач 2009, 7: 66-8).
6. Landry AP, Achkasov EA, Dobrovolskiy OB, et al. Use of heart rate monitors for evaluation of sports performance tests. Sport Medicine: Research and Practice 2014; 2: 69-74. Russian (Ландырь А. П., Ачкасов Е. Е., Добровольский О. Б., и др. Нагрузочные тесты, выполняемые с помощью мониторов частоты сердечных сокращений. Спортивная медицина: наука и практика 2014; 2: 69-74).
7. Tishakov AU, Golev VN. Coronary heart disease climatotherapy in the "Sochinskii" health resort. Kurortnii vedomosti 2001; 5: 14-7. Russian (Тишаков А. Ю., Голев В. Н. Особенности климатотерапии ишемической болезни сердца в Сочинском Центральном военном санатории. Курортные ведомости 2001; 5: 14-7).
8. Aronov DM, Krasnitskiy VB, Bubnova MG. Efficacy of physical training and analysis of lipid-lowering therapy in patients with ischemic heart disease after acute coronary incident. Rational Pharmacother Cardiol 2010; 6: 9-19. Russian (Аронов Д. М., Красницкий В. Б., Бубнова М. Г. Эффективность физических тренировок и анализ гиполипидемической терапии у больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных инцидентов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2010; 6: 9-19).
9. Kotelnikova EV, Poliakova NV, Lipchanskaya TP, et al. Rehabilitation and Prevention with Physical Exercises for Ischemic Heart Disease Risk Factors in Patients after Coronary Percutaneous Intervention. Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy, 2010; 6: 5-9. Russian (Котельникова Е. В., Полякова Н. В., Липчанская Т. П. и др. Реабилитационно-профилактические мероприятия с включением физических тренировок в коррекции факторов риска у больных ишемической болезнью сердца после чрескожных коронарных вмешательств. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры 2010; 6: 5-9).
10. Martin BJ, Arena R, Haykowsky M, et al. Cardiovascular Fitness and Mortality After Contemporary Cardio Rehabilitation. Mayo Clinic proceedings 2013; 88: 455-63.
11. Vershinin AA, Kolesnikova EA, Belyaeva IA, et al. Quantitative Assessment of Cardiovascular Functional Reserve: Uses in Preventive and Rehabilitation Medicine. Doctor.Ru 2014; 6: 10-2. Russian (Вершинин А. А., Колесникова Е. А., Беляева И. А. и др. Возможности количественной оценки функциональных резервов сердечно-сосудистой системы в профилактической и реабилитационной медицине. Доктор.Ру 2014; 6: 10-2).
12. Kodama S, Saito K, Tanaka S, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. JAMA 2009; 301: 2024-35.
13. Koltunov IE, Pogossova GV, Sapunova ID, et al. Efficiency of secondary prevention in patients with prior non-ST segment elevation acute coronary syndrome in the late stage of following up the cohort in Russia versus similar ones in Eastern European countries. Preventive medicine 2011; 1: 3-7. Russian (Колтунов И. Е., Поросова Г. В., Сапунова И. Д. и др. Эффективность вторичной профилактики у пациентов, перенесших ОКС без подъема сегмента ST, на отдаленном этапе наблюдения российской когорты в сравнении с аналогичными когортами стран восточной Европы. Профилактическая медицина 2011; 1: 3-7).
14. Krasnitskiy VB, Sechenova EV, Bubnova MG, et al. The use of a short program of physical training in patients with ischemic heart disease after endovascular (coronary) interventions in complex program of rehabilitation and secondary prevention at dispensary ambulatory stage. Kardiologiya 2010; 10: 27-34. Russian (Красницкий В. Б., Сеченова Е. В., Бубнова М. Е. и др. Применение короткой программы физических тренировок у больных ишемической болезнью сердца после эндоваскулярных (коронарных) вмешательств в комплексной программе реабилитации и вторичной профилактики на диспансерно-поликлиническом этапе. Кардиология 2010; 10: 27-34).
15. Haddadzadeh MH, Maiya AG, Padmakumar R, et al. Effect of exercise-based cardiac rehabilitation on ejection fraction in coronary artery disease patients: a randomized controlled trial. Heart Views 2011; 12: 51-7.
16. Teylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise — based rehabilitation for patients with coronary heart disease: review and meta — analysis of randomized controlled trials. Am J Med 2004; 116: 682-97.

Изучение приверженности терапии у пациентов с метаболическим синдромом на примере нового комбинированного антигипертензивного препарата рамиприла и амлодипина по результатам наблюдательного исследования ГРАНАТ-1

Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Воронина В. П., Дмитриева Н. А., Захарова А. В., Лерман О. В., Гарганеева А. А., Гомова Т. А., Дроздецкий С. И., Чесникова О. И. от имени рабочей группы исследования ГРАНАТ-1[#]

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия

Цель. Изучить некоторые аспекты приверженности антигипертензивной терапии (АГТ) пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и метаболическим синдромом (МС) на примере фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина в рамках программы ГРАНАТ-1 (Наблюдательная проГРАмма за пациеНтами с Артериальной гиперТонией и метаболическим синдромом).

Материал и методы. В исследование включен 101 пациент, имевший ранее подтвержденные диагнозы АГ и МС, все больные полностью завершили участие в программе. Всем пациентам, согласившимся принять участие в программе, был рекомендован прием антигипертензивного препарата (АГП) — фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина (Эгипрес) в различных дозировках, выбор которых определял лечащий врач в рамках рутинной клинической практики. Каждого пациента приглашали на 4 визита в течение 5 мес. с интервалом 1-2-2 мес. (В1-В2-В3-В4). Для оценки общей приверженности врачам рекомендациям (ВР) во время первого и заключительного визитов больные заполняли тест Мориски-Грина (М-Г), состоящий из 4 вопросов, во время всех визитов у пациентов оценивали величину артериального давления (АД), частоту сердечных сокращений; во время В2-В4 проводили мониторинг нежелательных явлений (НЯ). Также оценивались фактическая приверженность больных ВР по приему Эгипреса, и активность врачей в достижении целевых уровней АД у пациентов, участвовавших в программе.

Результаты. Рекомендованный АГП начали принимать 95 больных, к концу программы Эгипрес принимали 92 пациента, 9 человек принимали другую АГТ. 90 человек достигли целевого уровня АД; 81 —

при приеме Эгипреса. Эффект назначенной на В1 АГТ у большинства больных проявился уже через 1 мес. наблюдения (визит В2): у каждого третьего пациента был достигнут целевой уровень АД, в среднем уровень систолического АД снизился на 17,2 мм рт.ст., диастолического АД — на 7,7 мм рт.ст. (визит В2), и на 31,0 мм рт.ст. и 16,1 мм рт.ст., соответственно, — визит В4. Всего было зарегистрировано 3 НЯ лекарственной терапии, вероятней всего обусловленные действием амлодипина. Отмечено существенное улучшение общей приверженности пациентов лечению: если в начале программы по результатам теста М-Г были привержены только 22 (21,8%) больных, то на заключительном визите — 70 (69%) пациентов. В трех случаях отмечена инертность врачей в достижении целевого уровня АД.

Заключение. Однократное применение фиксированной комбинации амлодипина и рамиприла, ее высокие эффективность и безопасность в сочетании с регулярным посещением врача способствуют повышению общей приверженности больных назначенному лечению.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, антигипертензивная терапия, рациональная фиксированная комбинация, приверженность лечению.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(1): 67–73
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-67-73>

Поступила 11/01-2017

Принята к публикации 18/01-2017

Study of patients adherence to treatment in metabolic syndrome, with the novel combination antihypertension compound of ramipril and amlodipine by the data of observational study GRANAT-1

Martsevich S. Yu., Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Voronina V. P., Dmitrieva N. A., Zakharova A. V., Lerman O. V., Garganeeva A. A., Gomova T. A., Drozdetsky S. I., Chesnikova O. I. on behalf of the trial workgroup GRANAT-1[#]
National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow, Russia

Aim. To study some aspects of antihypertension therapy (AHT) adherence in patients with arterial hypertension (AH) and metabolic

syndrome (MS) by an example of fixed combination of ramipril and amlodipine, under the framework of GRANAT-1 trial (Observational

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: yuvlu@mail.ru

[Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, Лукина Ю. В.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований того же отдела, Кутишенко Н. П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований того же отдела, Воронина В. П. — к.м.н., с.н.с. отдела, Дмитриева Н. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований того же отдела, Захарова А. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований того же отдела, Лерман О. В. — к.м.н., с.н.с. отдела, Гарганеева А. А. — д.м.н., профессор, руководитель отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии ССЗ "Научно-исследовательского института кардиологии" ФГБУ "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук", Гомова Т. А. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Тульского государственного университета медицинского факультета, Дроздецкий С. И. — д.м.н., профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии Нижегородской государственной медицинской академии, Чесникова О. И. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 1 Ростовского государственного медицинского университета].

Program for Patients with Arterial Hypertension and Metabolic Syndrome).

Material and methods. Totally, 101 patient included, having had confirmed AH and MS. All participants completed the study. All patients consented to participate, had been recommended the combination drug AHT — fixed combination of ramipril and amlodipine (Egipres) in various dosages selected by clinician in routine assessment. Every patient was invited to clinic for 4 visits during 5 months with interval 1-2-2 months (visits 1-4). For assessment of the general adherence to clinician recommendations (CR) during the first and final visits, all patients filled the Moriskos-Green test (MG) including 4 questions. In all visits, patients were assessed BP level, heart rate, and during visits 2-4 there was adverse events evaluation (AE). Also, the real adherence was evaluated by the intake of Egipres, and activeness of clinicians towards the achievement of target BP levels in participants.

Results. The recommended AHT started taking 95 patients, by the end Egipres was being taken by 92 participants, 9 of them took other AHT. 90

patients achieved target BP (81 taking Egipres). Effect of the prescribed at visit 1 AHT in most patients appeared by 1 month (visit 2): in every third patient the target BP was reached, and mean systolic BP decreased by 17,2 mmHg and diastolic BP by 7,7 mmHg (visit 2), and 31,0 mmHg and 16,1 mmHg, resp. — by visit 4. Totally, 3 AE registered, probably amlodipine-related. A significant improvement of total adherence was found: if at the beginning of study, by MG test only 22 (21,8%) adhered, by the end — 70 (69%) of patients. In three cases there was lack of clinician activity to help achieve target BP.

Conclusion. Single-time usage of the fixed combination of amlodipine and ramipril, its high efficacy and safety with regular visiting of physician help to increase general adherence of patients to treatment.

Keywords: arterial hypertension, metabolic syndrome, antihypertension therapy, rational fixed combination, treatment adherence.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(1): 67–73

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-67-73>

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивный препарат, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АК — антагонист кальция, В1 (В2, В3, В4) — визит 1 (2, 3, 4), ВР — врачебные рекомендации, ГРАНАТ-1 — наблюдательная проГРАмма за пациенТами с Артериальной гиперТонией и метаболическим синдромом, ИАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, М-Г — опросник Мориски-Грина, МС — метаболический синдром, НЯ — нежелательные явления, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, 5р/5а — 5 мг рамирила и 5 мг амлодипина.

Введение

Проблема приверженности терапии остается одной из наиболее актуальных для современной медицины, особенно при решении задач, связанных с лечением больных хроническими заболеваниями [1]. Эффективная терапия артериальной гипертензии (АГ) — самого распространенного сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) и ведущего фактора риска многих сердечно-сосудистых осложнений (ССО) — является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Эффективность проводимого лечения неразрывно связана с приверженностью ему. Доказано, что неудовлетворительная приверженность терапии значительно снижает эффективность лечения, и повышает его стоимость, а также оказывает неблагоприятное влияние на прогноз заболевания и жизни [1, 2]. По мнению некоторых исследователей, повышение приверженности терапии может оказаться более эффективным способом влияния на исходы заболеваний, чем изобретение новых лекарственных препаратов [3].

В целом, проблема приверженности лечению является многофакторной. Различных причин, оказывающих влияние на разные аспекты приверженности, очень много, и большое количество вопросов, связанных с этой проблемой, остается нерешенным.

Среди факторов, которые оказывают влияние на приверженность, выделяются группы, связанные с пациентами, врачами, характеристиками лекарственной терапии. Успех назначенного лечения и достижение его основных целей — улучшение прогноза и качества жизни — обеспечиваются и качеством самой терапии, что во многом зависит от врачей и их отношения к клиническим рекомендациям, а также соблюдения пациентами врачебных назначений. На выполнение больными врачебных рекомен-

даций (ВР), в свою очередь, оказывают влияние аспекты взаимодействия врач-пациент и особенно-сти рекомендованного медикаментозного лечения. Изучение факторов приверженности перечисленных групп, их взаимовлияния, которое обеспечивает возможность воздействовать на такие факторы с целью повышения приверженности лечению, представляется важной и актуальной задачей.

Цель работы — изучение ряда аспектов приверженности антигипертензивной терапии (АГТ) у пациентов с АГ и метаболическим синдромом (МС) на примере назначения фиксированной комбинации рамирила и амлодипина (Эгипрес, Эгис, Венгрия).

Работа выполнена в рамках исследования ГРАНАТ-1 (Наблюдательная проГРАмма за пациенТами с Артериальной гиперТонией и метаболическим синдромом).

В задачи исследования входило изучение групп факторов, связанных с пациентами, с врачами и с лекарственным препаратом, оказывающих влияние на приверженность, эффективность и безопасность лечения, изучение взаимовлияния данных аспектов приверженности.

Материал и методы

Дизайн исследования — проспективное, наблюдательное исследование. Каждый больной давал письменное информированное согласие на участие в программе.

В работу включали пациентов, удовлетворявших всем критериям включения и не имевших критериев исключения этого наблюдательного исследования: мужчины и женщины в возрасте ≥ 18 лет; с подтвержденным в рамках стандартной клинической практики диагнозом АГ и с уровнем артериального давления (АД) на визите $> 140/90$ или $140/85$ мм рт.ст. у больных сахарным диабетом (СД); а также с ранее верифицированным МС (без дополнитель-

Таблица 1

Антропометрические и гемодинамические показатели больных:
общие данные, сравнение групп мужчин и женщин ($M \pm \sigma$)

	Общие данные	Мужчины	Женщины	p
Возраст, лет	56,1±8,8	53,5±9,7	57,9±7,6	<0,05
ИМТ, кг/м ²	32,6±3,6	31,6±3,0	33,3±3,9	<0,05
САД, мм рт.ст.	159,4±7,3	160,5±6,4	158,7±7,9	н.зн.
ДАД, мм рт.ст.	96,1±6,7	97,3±6,70	95,2±7,0	н.зн.
ЧСС, уд./мин	73,0±9,3	73,8±10,5	72,4±8,5	н.зн.
ХС общий, ммоль/л	6,2±0,9	6,0±1,1	6,3±0,8	н.зн.
ХС ЛНП, ммоль/л	3,8±0,9	3,8±1,1	3,8±0,8	н.зн.
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1±0,3	1,0±0,3	1,2±0,4	<0,05
ТГ, ммоль/л	2,4±1,1	2,6±1,3	2,2±0,8	н.зн.
Глюкоза, ммоль/л	5,9±0,8	5,9±0,7	5,9±0,8	н.зн.

Примечания: ИМТ — индекс массы тела, САД и ДАД — систолическое и диастолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений в минуту, ХС — холестерин, ХС ЛНП и ХС ЛВП — холестерин липопротеинов низкой и высокой плотности, ТГ — триглицериды, М — среднее значение, σ — среднеквадратичное отклонение.

ного обследования в рамках наблюдательной программы) в соответствии с критериями МС по Национальным клиническим рекомендациям [4]. Критериями невключения в исследование были любые сопутствующие заболевания, характеризующиеся тяжелым течением, в состоянии декомпенсации, невозможность соблюдения графика визитов, известные противопоказания к назначению ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и антагонистов кальция (АК) дигидропиридинового ряда, известная непереносимость препаратов рамиприла и амлодипина, беременность или период лактации, для женщин детородного возраста — несоблюдение надежных методов контрацепции.

Пациент, удовлетворявший указанным критериям, заполнял тест Мориски-Грина (М-Г), состоящий из 4 вопросов, в модифицированном для русскоязычных пользователей переводе [5]. Лечащий врач рекомендовал пациенту принимать изучаемый препарат Эгипрес. Начальная доза препарата определялась лечащим врачом.

В зависимости от наличия проводимой ранее АГТ выделяли 2 группы больных:

I. “Наивным” пациентам, не получавшим какие-либо антигипертензивные препараты (АГП), Эгипрес назначали преимущественно в дозировке 5/5 мг или по решению врача в более высоких дозах.

II. Пациентам с АГ на фоне АГТ без достижения целевых уровней АД рекомендовали препарат Эгипрес в дозировках согласно решению лечащего врача, с контролем эффекта назначаемой терапии.

Включение пациентов в исследование продолжалось 2 мес. Само исследование — 5 мес., и состояло из 4 визитов (В1, В2, В3, В4): В1 — визит включения, визит В2 — через 1 мес., В3 и В4 — с интервалом в 2 мес.

Статистический анализ результатов исследования выполнен с помощью пакета SPSS Statistics 20.0 (IBM, США) с использованием описательной статистики, параметрических и непараметрических аналитических методов для количественных и качественных переменных.

В исследовании принимали участие врачи 5 медицинских учреждений различных регионов РФ: Москва, Нижний Новгород, Томск, Ростов-на-Дону, Тула.

Всего в исследование был включен 101 пациент: 42 (41,6%) мужчины и 59 (58,4%) женщин. Средний возраст пациентов составил 56,1±8,8 лет.

Большинство пациентов (71,3%) наблюдались в поликлинике по месту жительства, причем каждый третий пациент (32,7%) посещал врача только при необходимости, а 37,5% больных регулярно посещали лечащего врача раз в полгода.

Оцениваемые антропометрические и гемодинамические параметры приведены в таблице 1.

Преимущественно у больных, включенных в исследование, была диагностирована АГ 2 степени — у 77 (76,2%) человек, АГ 1 и 3 степени — у 14 и 10 пациентов, соответственно.

Пациентов с СД 2 типа в этом наблюдательном исследовании не было, у 7 человек было диагностировано нарушение толерантности к глюкозе. Риск ССО определен, как высокий у 65 (64,4%) пациентов, как очень высокий — у 31 и средний — у 5 больных.

Результаты

Все пациенты, включенные в исследование, полностью прошли периоды наблюдения и завершили участие в программе. Рекомендованный препарат приобрели и начали принимать 95 больных из 101, а 6 получали другую АГТ (данные визита В2). Во время завершающего визита В4, по истечении 5 мес. с момента включения в исследование, Эгипрес получали 92 пациента; 90 участников наблюдательной программы достигли целевого уровня АД. Из 11 пациентов, не достигших целевого уровня АД, 8 человек принимали Эгипрес, 3 — другую АГТ.

Среди включенных в программу были 23 (22,8%) “наивных” пациента, не получавших ранее регулярную АГТ, остальные участники исследования принимали различные АГП.

Следует отметить, что “наивным” пациентам Эгипрес назначался только в дозировках 5р/5а (5 мг

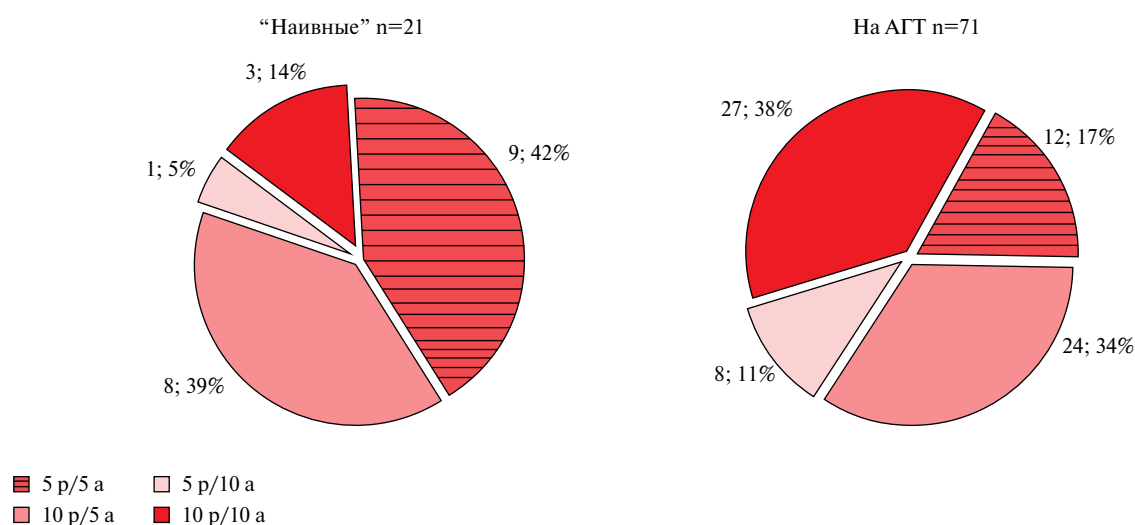


Рис. 1 Дозировки препарата Эгипрес во время визита В4 в группах “наивных” пациентов и больных, ранее принимавших АГТ (n=92).
Примечание: p — рамирил, а — амлодипин.

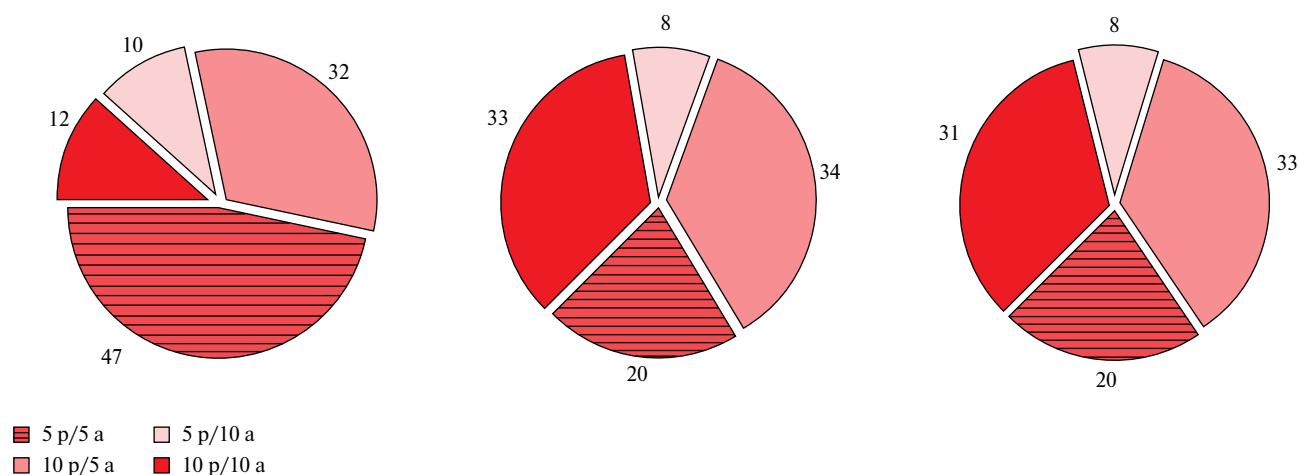


Рис. 2 Динамика дозировок комбинированного препарата Эгипрес в основной период лечения: периоды В1-В2 (n=101); В2-В3 (n=95); В3-В4 (n=92).
Примечание: p/a — рамирил/амлодипин (доза каждого АГТ в составе препарата Эгипрес).

рамирила и 5 мг амлодипина) (78%) и 10p/5a (22%), соответственно. В группе пациентов, принимавших ранее другие АГП, дозировки препаратов распределились следующим образом: примерно по трети пациентов принимали такие же дозы Эгипреса, что и “наивные”: 5p/5a (37%) и 10p/5a (35%), а комбинации, содержащие по 10 мг амлодипина, принимали 13% (5p/10a) и 15% (10p/10a) больных, соответственно. Дозы препарата, назначаемые больным этих двух групп в конце исследования, отображены на рисунке 2: ожидаемо больные из группы “ранее принимавших АГТ” в конце программы получали Эгипрес в больших дозировках по сравнению с “наивными” пациентами (рисунок 1).

Динамика дозировок АГП, входящих в состав Эгипреса, представлена на рисунке 2. При анализе изменения доз рекомендованного препарата обнаружено, что во время визита В3 четверым больным

доза препаратов была уменьшена, хотя объективные причины этого отсутствовали: у данных пациентов не было нежелательных явлений (НЯ), и у 3 из 4 больных не был достигнут целевой уровень АД.

Среди причин, по которым больные отказывались покупать, и принимать рекомендованный им препарат Эгипрес, наиболее часто назывались стоимость этого АГП, сомнения в его эффективности и опасение НЯ препарата. В среднем, уровень систолического АД у участников исследования снизился на 31 мм рт.ст., а диастолического АД — на 16 мм рт.ст. (рисунок 3).

При анализе динамики показателей АД в группах больных, оказавшихся фактически приверженными соблюдению ВР по приему Эгипреса, и отказавшихся от приема препарата (фактически неприверженных), обнаружено, что в I группе снижение систолического АД было более выраженным

($p < 0,05$), чем во II, и в среднем составило 32 мм рт.ст. vs 19 мм рт.ст. в течение 5 мес. наблюдения. Также было выявлено, что принимать рекомендованный комбинированный АГП статистически значимо чаще ($p < 0,05$) отказывались неработающие пациенты.

По результатам теста М-Г, заполняемого пациентами при включении и завершении участия в исследовании, было отмечено улучшение приверженности в конце наблюдательной программы: при включении в программу более половины больных (55,4%) были не привержены лекарственному лечению, 23 пациента (22,8%) — относительно привержены (потенциально непривержены) и 22 человека (21,8%) — привержены назначенному лечению; во время визита завершения исследования уже 70 (69%) человек продемонстрировали абсолютную приверженность рекомендованной терапии, 26 — были относительно привержены, и лишь 5 человек остались непривержены лечению. Отмечено, что при включении в программу неприверженными согласно результатам теста М-Г статистически значимо чаще оказывались мужчины ($p = 0,012$) по сравнению с женщинами, во время завершения программы эти отличия нивелировались.

Значимых отличий по достижению целевого уровня АД между группами пациентов, имеющих высокую и низкую общую приверженность лечению, а также в группах “наивных” и больных, принимавших ранее АГТ, отсутствовали. Были выявлены статистически значимые отличия по показателю (достижение целевого АД) в группах, принимавших Эгипрес, и другие АГП. При приеме Эгипреса целевой уровень АД был достигнут в 91,3% случаев, а в группе пациентов, принимавших другую АГТ, — в 66,7% ($p = 0,024$), однако следует отметить, что группа больных, принимавших в конце программы другую АГТ, была достаточно малочисленная — всего 9 пациентов, поэтому результаты сравнительного анализа могут быть некорректны.

Отмечено редкое возникновение НЯ при лечении рекомендованным препаратом в рамках наблюдательной программы. Всего было зарегистрировано 3 НЯ, которые были выявлены во время визита 3. Все НЯ развились у пациентов, принимавших Эгипрес в дозе 10/10 мг, и проявлялись в виде отека ног, вероятней всего, за счет наличия амлодипина в составе комбинированного препарата. В результате все пациенты с зарегистрированными НЯ отказались от приема рекомендованного препарата и перешли на другую АГТ.

Обсуждение

Методологической особенностью исследования являлось решение поставленных задач в рамках наблюдательной программы, дополненной анкетированием. Это позволило оценить сразу несколько

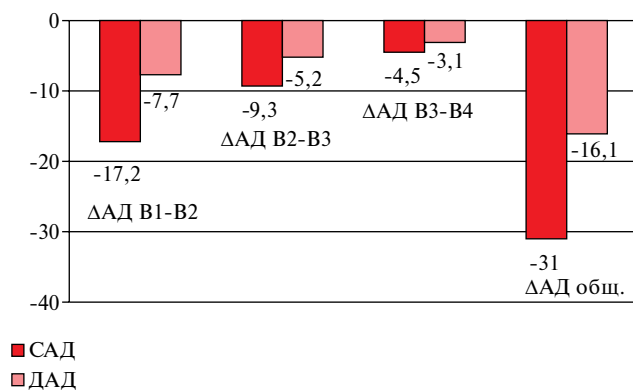


Рис. 3 Изменение показателей АД (ΔАД) в течение наблюдательного исследования.

Примечание: САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД; В — визит.

групп факторов, оказывающих влияние на приверженность, и, соответственно, рассмотреть ее разносторонние аспекты, связанные с пациентами, врачами и учитывающими качество и особенности рекомендованного лечения.

Преимуществами наблюдательных исследований, безусловно уступающим по уровню доказательности рандомизированным клиническим испытаниям (РКИ), является их существенная приближенность к условиям реальной клинической практики и возможность участия в таких программах значительно более широкого круга пациентов, не ограниченных жесткими рамками критериев включения/исключения.

В исследовании ГРАНАТ-1 для определения общей приверженности больных соблюдению ВР использовалась шкала М-Г. Этот тест является универсальным, самым лаконичным и в связи с этим наиболее часто используемым в условиях реальной клинической практики, однако он имеет ряд недостатков [6], которые были подтверждены результатами этой наблюдательной программы. Реальное желание пациентов ВР использовать исследуемый АГП определялось по количеству больных, фактически принимавших Эгипрес. Результаты исследования показали, что данной ВР последовало подавляющее большинство пациентов, участвующих в программе: препарат приобрели и начали принимать 95 (94%) пациентов из 101, 92 пациента продолжали прием Эгипреса в течение 5 мес. наблюдения, что, вероятно, свидетельствует о хорошем качестве взаимодействия врач-пациент и высокой квалификации лечащих докторов. Полученные в исследовании ГРАНАТ-1 результаты теста М-Г показали, что при регулярном посещении больными медицинского учреждения, существенно повышается общая приверженность пациентов лечению. Зависимость эффективности и приверженности ВР от регулярности наблюдения больных у врачей подтверждается и результатами других

исследований; в некоторых из них этот показатель рассматривается, как самостоятельный аспект, определяющий приверженность лечению [7, 8].

Продemonстрированная в данном исследовании более высокая эффективность проводимой АГТ у пациентов, принимавших рекомендованный АГП — 91,3% случаев достижения целевого уровня АД, вероятней всего объясняется, в принципе более высокой приверженностью таких пациентов соблюдению ВР, не выявленной, однако, по результатам теста М-Г. Полученные результаты согласуются с данными других исследований, а также подтверждают невысокие характеристики (чувствительность, специфичность) версии шкалы М-Г, признанные и ее авторами [9, 10]. Ограничением исследования является малочисленность группы пациентов, принимавших не Эгипрес, а другие АГП.

Факторы приверженности, связанные с врачами, в данной программе оценивались по их активности в достижении целевых уровней АД у пациентов-участников исследования. Согласно полученным данным в 3 случаях лечащими врачами была снижена доза АГП без наличия на это объективных причин: у пациентов не были зарегистрированы какие-либо НЯ, и, в то же время, целевой уровень АД достигнут не был. Это подчеркивает значительную роль факторов, связанных с лечащими врачами, в проблеме приверженности лекарственной терапии, подтвержденной результатами целого ряда исследований [2].

Вопросы выбора фармакотерапии при АГ по-прежнему остаются особо значимыми для практикующих врачей. Применение рациональных фиксированных комбинаций АГП имеет целый ряд преимуществ: эффективность их использования выше, чем у монопрепаратов, доказано, что приверженность больных лучше при приеме фиксированных комбинаций, т.к. при таком лечении уменьшается кратность приема препаратов, количество таблеток, а также, что очень важно — частота НЯ. Признанным считается и тот факт, что рациональные комбинации АГП максимально эффективно предотвращают поражение органов-мишеней и приводят к снижению числа ССО у пациентов с АГ, что является одной из основных задач лечения таких больных [4, 11].

Таким образом, фактор лекарственного препарата, безусловно, играет важную роль в приверженности больных терапии. Новый комбинированный АГП Эгипрес, в состав которого включены иАПФ — рамиприл и АК дигидропиридинового ряда — амлодипин — одна из оптимальных комбинаций с наиболее выраженным органопротективным эффектом при назначении больным с высоким риском ССО, в частности, при наличии МС. Выбранная комбинация АГП, входящая в состав Эгипреса, несомненно, является высоко эффек-

тивной, безопасной и рациональной, что подтверждают многочисленные РКИ. Рамиприл, включенный в состав исследуемой фиксированной комбинации, препятствует развитию ССО у больных высокого риска [12]. По результатам исследования HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation study) было отмечено, что рамиприл по сравнению с плацебо на 26% снижает риск сердечно-сосудистой смерти, на 20% — острого инфаркта миокарда и на 32% — мозгового инсульта [12]. Результатами многочисленных исследований подтверждены эффективность и высокая безопасность рамиприла и амлодипина при лечении пациентов с АГ [13, 14]. Преимуществом фиксированных комбинаций, помимо уменьшения количества таблеток, принимаемых пациентом, является потенцирование эффектов компонентов, входящих в состав комбинаций, и нивелирование некоторых НЯ, что позволяет добиться основных целей лечения при использовании более низких доз препаратов, улучшает эффективность и безопасность терапии, а, следовательно, повышает приверженность больных ему.

Безусловно, быстрое достижение результатов проводимой терапии повышает веру пациентов в эффективность лечения и приверженность; по результатам исследования максимальное снижение АД было достигнуто уже на следующем визите, через 1 мес. после назначения терапии, а к моменту завершения наблюдения ~90% больных-участников исследования достигли целевого уровня АД.

Помимо этого, фактором, оказывающим значимое влияние на приверженность лечению, по результатам наблюдательной программы оказалась безопасность, а именно — наличие НЯ АГП. Следует подчеркнуть, что рекомендованный препарат продемонстрировал хорошую безопасность — было зарегистрировано всего 3 случая НЯ, не носящих характер серьезных: отеки ног, вероятней всего обусловленные действием амлодипина, входящего в состав рекомендованного АГП. Все больные, у которых были зарегистрированы НЯ рекомендованного АГП, отказались от его дальнейшего приема и перешли на прием других АГП. Взаимосвязь между переносимостью фармакотерапии и приверженностью ей продемонстрирована и в других исследованиях, в т.ч. наблюдательных [4, 15].

Таким образом, полученные в исследовании результаты не только подтверждают многофакторность проблемы приверженности, но и убедительно демонстрируют важность каждого из ее аспектов — связанных с пациентами, с лечащими врачами и с лекарственным препаратом, а также взаимовлияние этих аспектов.

Заключение

В рамках выполненного наблюдательного исследования было подтверждено, что регулярное посеще-

ние пациентами с АГ и МС лечащих врачей, однократный в сут. прием АГП, представляющего фиксированную рациональную комбинацию антигипертензивных компонентов, его высокая эффективность и хорошая переносимость, способствуют повышению приверженности больных назначенному лечению. Результаты исследования также подтверждается существенная роль лечащего врача в решении вопросов приверженности и эффективности терапии: выявлено немотивированное снижение дозы АГТ в случаях, когда требовалось, и было возможно усиление терапии для достижения целевого уровня АД.

#Рабочая группа исследования ГРАНАТ-1: Трубицын Г.И. (Тула), Иванов Ю.В. (Тула), Миренкова О.К. (Тула), Еськова Р.А. (Тула), Симонова Р.П. (Тула), Милонов М.Е. (Тула), Телегина Е.В. (Тула),

Кузнецов А.М. (Тула), Жукова Н.А. (Тула), Зайнуллина И.К. (Тула), Буданова О.В. (Ростов-на-Дону), Лондон Е.М. (Ростов-на-Дону), Миносян Л.В. (Ростов-на-Дону), Недашковская Н.Г. (Ростов-на-Дону), Тер-Ананиянц Е.А. (Ростов-на-Дону), Проскокова И.Ю. (Томск), Пермякова О.В. (Томск), Политова Л.В. (Томск), Манеева И.Д. (Томск), Иванова С.Ю. (Томск), Ларина О.В. (Нижний Новгород), Покровская И.Н. (Нижний Новгород), Пацельт Е.А. (Нижний Новгород), Сладкова Т.А. (Москва), Зеленова Т.В. (Москва).

Конфликт интересов. Наблюдательная программа ГРАНАТ-1 была проведена при содействии компании ЭГИС, что никоим образом не повлияло на мнение авторов, на результаты и выводы данной работы.

Литература

1. WorldHealth Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, Geneva, WHO 2003 — 211 pp.
2. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med 2005; 353: 487-97.
3. Nieuwlaar R, Schwalm J-D, Khatib R, et al. Why are we failing to implement effective therapies in cardiovascular disease? Eur Heart J 2013, 34: 1262-9.
4. The recommendations of the experts of the Russian scientific society of cardiology for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome. The second revision. Practical medicine, 2010; 5(44): 81-101. Russian (Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. Практическая медицина 2010; 5(44): 81-101).
5. Lukina Yu, Ginzburg, ML, Smirnov VP, et al. Adherence to treatment preceding hospitalization in patients with acute coronary syndrome. Clinician 2012; 6(2): 41-9. Russian (Лукина Ю.В., Гинзбург М.Л., Смирнов В.П. и др. Приверженность лечению, предшествующему госпитализации, у пациентов с острым коронарным синдромом. Клиницист 2012; 6(2): 41-9).
6. Lukina YV, Martsevich SY, Kutishenko NP. The Moriscos-Green scale: the pros and cons of universal test, correction of mistakes. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2016; 12(1): 63-5. Russian (Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016; 12(1): 63-5).
7. Martsevich SY, Gaysenok OV, Tripkosh SG, et al. Medical supervision in specialized center and the quality of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular diseases (according to the PROFIL register). Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2013; 9(2):133-7. Russian (Марцевич С.Ю., Гайсенко О.В., Трипкош С.Г. и др. Наблюдение в специализированном медицинском центре и качество гиполипидемической терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным регистра ПРОФИЛЬ). Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013, 9(2): 133-7).
8. Semenova YV, Kutishenko NP, Zagebelnyy AV, et al. Adherence to attendance at outpatient clinic, quality of prehospital therapy, and direct outcome of acute coronary syndrome: analysis within LIS-3 registry. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2016; 12(4): 430-4. Russian (Семенова Ю.В., Кутишенко Н.П., Загребельный А.В. др. Приверженность к посещению лечебно-профилактических учреждений, качество терапии и ближайшие исходы острого коронарного синдрома: исследование в рамках регистра ЛИС-3. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016; 12(4): 430-4).
9. Kontsevaya AV, Romanenko TS, Vygodin VA, et al. Pharmacoepidemiology and the efficacy of antihypertensive treatment in real-life practice of the cardiology referral clinic. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2015; 11(1): 8-17. Russian (Концевая А.В., Романенко Т.С., Выгодин В.А., Фитилев С.Б. Фармакоэпидемиология и эффективность антигипертензивной терапии в реальной практике специализированного кардиологического учреждения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015 11(1): 8-17).
10. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. J Clin Hypertens (Greenwich) 2008; 10(5): 348-54.
11. Lukina YV, Martsevich SY. Combination therapy of hypertension — a reliable way to target achieve. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2010; 6(6): 859-64. Russian (Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю. Комбинированная терапия артериальной гипертензии — надежный путь достижения цели. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2010; 6(6): 859-64).
12. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000; 342(3): 145-53.
13. Oganezova LG. Ramipril in treatment of arterial hypertension. Russian Medical J 2012; 5: 232 Russian (Оганезова Л.Г. Рамиприл в лечении артериальной гипертензии. Русский Медицинский Журнал. 2012; 5: 232).
14. Lukina YuV. Amlodipine — a new old friend. Russian Medical J 2011; 5: 343 Russian (Лукина Ю.В. Препарат амлодипина — новый старый знакомый. Русский Медицинский Журнал. 2011; 5: 343).
15. Jakovljevic M. Non-adherence to medication: a challenge for person-centered pharmacotherapy to resolve the problem. Medicina Academica Mostariensis 2014; 2(1-2): 2-7.

Эффективность азилсартана медоксомила в отношении суточного профиля периферического и центрального артериального давления и артериальной ригидности у пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа

Троицкая Е. А., Старостина Е. С., Кобалава Ж. Д.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». Москва, Россия

Сочетание сахарного диабета (СД) с артериальной гипертонией (АГ) приводит к четырехкратному увеличению сердечно-сосудистого риска. Достижение целевого артериального давления (АД) — одна из основных стратегий профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД. Эффективность азилсартана медоксомила превосходит эффективность других представителей класса.

Цель. Изучить изменения суточного профиля периферического и центрального АД и параметров артериальной ригидности при замене блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в составе двухкомпонентной антигипертензивной терапии (АГТ) на 40 мг/сут. азилсартана медоксомила пациентам с АГ и СД 2 типа с повышением дозы до 80 мг при недостижении целевого АД.

Материал и методы. 30 пациентов с АГ и СД 2 типа, не достигших целевого АД <140/85 мм рт.ст. на фоне двухкомпонентной АГТ (53% женщин, средний возраст 60,4±7,6 лет, 40% курящих). Замена блокатора РААС на азилсартана медоксомил 40 мг с увеличением дозы до 80 мг через 6 нед. при недостижении целевого АД <140/85 мм рт.ст. Период наблюдения составил 12 нед. Суточный профиль периферического и центрального АД и параметры артериальной ригидности оценивали с помощью прибора BPLab Vasotens (ООО «Петр Телегин»). Результаты считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Через 12 нед. терапии 25 (83%) пациентов достигли целевого периферического АД <140/85 мм рт.ст. Увеличение дозы азилсартана медоксомила до 80 мг на 6 нед. потребовалось 11 (37%) пациентам. Через 12 нед. отмечено достоверное снижение клинического периферического и центрального АД, среднего дневного периферического АД на 22/9 мм рт.ст., центрального —

на 18/13 мм рт.ст., среднего ночного АД на 24/9 мм рт.ст. и 19/10 мм рт.ст. соответственно. Отмечено достоверное снижение дневной и ночной вариабельности САД (с 15±4 до 10±3 мм рт.ст. и с 11±3 до 8±2 мм рт.ст., соответственно), скорости распространения пульсовой волны (с 10,2±2,3 до 9,5±2,2 м/с) и индекса аугментации (с 24,6±8,6 до 13±7,0%); $p < 0,05$ для всех приведенных различий. Достоверных изменений амплификации пульсового давления не выявлено. Улучшение суточного индекса систолического АД на фоне терапии азилсартаном медоксомилом зарегистрировано в 53% случаев. Препарат продемонстрировал метаболическую нейтральность и хорошую переносимость.

Заключение. Замена блокатора РААС на азилсартана медоксомил у пациентов с АГ и СД 2 типа, получающих двухкомпонентную АГТ, приводит к достижению целевого клинического АД у 83% пациентов, нормализации показателей суточного профиля периферического и центрального АД и улучшению параметров артериальной ригидности у большинства больных. Терапия азилсартаном медоксомилом хорошо переносится и обладает метаболической нейтральностью.

Ключевые слова: азилсартана медоксомил, артериальная гипертония, сахарный диабет 2 типа, центральное артериальное давление, суточный профиль артериального давления, суточное мониторирование артериального давления, артериальная ригидность.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(1): 74–81
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-74-81>

Поступила 06/01-2017

Принята к публикации 16/01-2017

Efficacy of azilsartan medoxomil on the daily profile of peripheral and central arterial pressure and arterial stiffness in hypertensives with type 2 diabetes

Troitskaya E. A., Starostina E. S., Kobalava Zh. D.

Peoples' Friendship University of Russia. Moscow, Russia

Comorbidity of diabetes mellitus (DM) with arterial hypertension (AH) leads to four-time increase of cardiovascular risk (CVR). Achievement of target blood pressure (BP) is one of the main strategies of cardiovascular complications prevention in DM patients. Efficacy of azilsartan medoxomil is higher than of other drugs from the group.

Aim. To study changes in peripheral and central BP daily profile and parameters of arterial stiffness in replacement of RAAS blocker as a part

of two component antihypertension therapy (AHT) by 40 mg azilsartan medoxomil for patients with AH and type 2 DM, with dose titration to 80 mg if target BP not reached.

Material and methods. Thirty AH+DM2 patients not having target BP <140/85 mmHg on two component AHT (53% females, mean age 60,4±7,6 y.o., 40% smokers). Replacement of RAAS blocker by azilsartan medoxomil 40 mg with dose increase to 80 mg in 6 weeks if BP

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: troitskaya_ea@rudn.university

[Троицкая Е. А. — к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Медицинского института, Старостина Е. С. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней Медицинского института, Кобалава Ж. Д. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней Медицинского института].

<140/85 mmHg not achieved. Follow-up lasted for 12 weeks. 24-hour profile of peripheral and central BP and parameters of arterial stiffness were assessed with BPLab Vasotens (JSC "Piotr Telegin"). The results were statistically significant in $p < 0,05$.

Results. In 12 weeks of therapy, 25 patients (83%) reached the target peripheral BP <140/85 mmHg. The increase of azilsartan medoxomil at week 6 was needed in 11 (37%) patients. In 12 weeks there was significant decrease in clinical peripheral and central BP (from $160 \pm 16 / 89 \pm 9$ mmHg to $125 \pm 7 / 73 \pm 6$ mmHg and from $144 \pm 11 / 84 \pm 4$ mmHg to $115 \pm 9 / 67 \pm 5$ mmHg, respectively), decrease of the mean daily peripheral BP by 22/9 mmHg, central by 18/13 mmHg, mean nocturnal BP by 24/9 mmHg and 19/10 mmHg, respectively. There was significant decrease of daily and night variability of SBP (from 15 ± 4 to 10 ± 3 mmHg and from 11 ± 3 to 8 ± 2 mmHg, resp.), decrease of PWV (from $10,2 \pm 2,3$ to $9,5 \pm 2,2$ m/s) and augmentation index (from $24,6 \pm 8,6$ to $13 \pm 7,0\%$), $p < 0,05$ for all differences. There were no significant changes in PP amplification.

Improvement of 24-hour BP (ABPM) led to increase of the dippers portion: improvement of SI SBP at azilsartan medoxomil was found in 53% cases. There was decrease of the level of morning SBP raise: from 34 ± 13 mmHg to 25 ± 10 mmHg ($p < 0,05$). The drug demonstrated metabolic neutrality and good tolerability.

Conclusion. Replacement of RAAS by azilsartan medoxomil in AH and DM2 patients taking bicomponent AHT leads to achievement of target clinical BP in 83% of patients, normalization of 24-hour profiles of peripheral and central BP and improvement of parameters of arterial stiffness in most patients. Azilsartan medoxomil therapy tolerated good and is metabolically neutral.

Key words: azilsartan medoxomil, arterial hypertension, diabetes type 2, central arterial pressure, ambulatory blood pressure profile, ambulatory blood pressure monitoring, arterial stiffness.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(1): 74–81

<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-74-81>

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АТ1 — ангиотензин 1, БКК — блокатор кальциевых каналов, БРА — блокатор рецепторов к ангиотензину, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, ИА — индекс аугментации, ОХС — общий холестерин, ПД — пульсовое давление, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СИ — суточный индекс, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, СС — сердечно-сосудистый, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТГ — триглицериды, ТД — тиазидный диуретик, ФК — функциональный класс, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЧСС — частота сердечных сокращений, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, SD — стандартное отклонение, ON-TARGET — do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Outcomes Trial.

Введение

Распространенность сахарного диабета (СД) в мире в настоящее время носит характер эпидемии. Количество больных СД в 2010г составило 3163,3 тыс и 371 млн человек в России и мире, соответственно, а к 2030г ожидается рост числа больных до 552 млн [1]. Более 60% больных СД страдают артериальной гипертензией (АГ) [2-3]. При сочетании СД и АГ артериальное давление (АД) становится одним из основных факторов, определяющих развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и прогноз пациентов. Известно, что наличие СД увеличивает сердечно-сосудистый риск в 2-3 раза в зависимости от пола, а сочетание СД+АГ приводит к четырехкратному увеличению риска. Достижение целевого АД — одна из основных стратегий профилактики ССО у пациентов с СД [4-7]. При этом частота достижения целевого АД у пациентов с СД 2 типа (СД-2) ниже, чем среди пациентов с неосложненной АГ и составляет по разным данным 40-60% [8-10]. Это является основанием для поиска новых более эффективных АД-снижающих стратегий лечения в данной популяции пациентов. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) и ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) — являются основными антигипертензивными препаратами у пациентов с СД-2 с уровнем и классом доказанности IA [4-5]. Азилсартан — восьмой сартан, одобренный для клинического применения в США, Европе, Японии и РФ в 2011, 2012 и 2014гг, соответственно (во всех странах, кроме Японии, в форме азилсартана медоксомила). Препарат обладает высокой антигипертензивной эффективностью, превосходя-

щей другие препараты этого класса, что объясняется его высоким сродством к рецепторам АТ1 и низкой скорости диссоциации из связи с рецепторами, неконкурентным механизмом связи с рецепторами и обратным антагонизмом в отношении рецепторов АТ1 [11-13]. Таким образом, назначение азилсартана медоксомила в составе комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) является одной из возможных терапевтических стратегий при недостижении целевого АД у пациентов с СД-2+АГ. Влияние азилсартана медоксомила на параметры центральной пульсовой волны и артериальную ригидность являются предметом активного изучения.

Целью настоящего исследования было изучение изменений суточного профиля периферического и центрального АД и параметров артериальной ригидности при замене другого блокатора РААС на азилсартан медоксомил в дозах 40-80 мг/сут. в составе комбинированной двухкомпонентной терапии пациентам с АГ+СД-2, не достигшим целевого АД.

Материал и методы

В исследование включены 30 пациентов >18 лет с СД-2 и леченной АГ, не достигших целевого АД <140/85 мм рт.ст. [5-6] на фоне комбинированной терапии иАПФ (76%) или БРА (24%) в средних терапевтических дозах и антигипертензивным препаратом другого класса. Среди иАПФ наиболее часто принимаемым препаратом являлся эналаприл (78%), среди БРА — лозартан (66%). Не включали пациентов с непереносимостью или противопоказаниями для назначения БРА, вторичной АГ, фибрилляцией предсердий, перенесенным инсультом или инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса (ФК) (NYHA).

Клиническая характеристика включенных пациентов представлена в таблице 1.

У всех пациентов была проведена смена блокатора РААС на азилсартан медоксомил в стартовой дозе 40 мг/сут. в утренние часы. Доза второго препарата в составе комбинации не менялась. Период наблюдения составил 12 нед., промежуточный анализ результатов проводили через 6 нед. В случае недостижения целевого АД через 6 нед. дозу азилсартана медоксомила увеличивали до 80 мг/сут. Перед назначением азилсартана медоксомила до измерения исследуемых параметров проводилась временная отмена АГТ на нед. Исследуемые параметры измеряли исходно накануне назначения азилсартана медоксомила на фоне временной (в течение 1 нед.) отмены предшествующей АГТ и через 12 нед. терапии. Безопасность терапии оценивали по уровню креатинина, рСКФ_{СКД} ЕРІ, электролитов, общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), триглицеридов (ТГ) и глюкозы натощак исходно и через 12 нед. терапии. Приверженность лечению оценивали по опроснику Мориски-Грина.

Для измерения клинического АД использовался валидированный автоматический осциллометрический

прибор для измерения АД на плече OMRON 705CP-II (Япония). Измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) выполняли в утренние часы в период с 8.00 до 11.00 до очередного приема антигипертензивных препаратов. АД измеряли в положении сидя после не менее 10-минутного отдыха на правой руке не менее 3 раз. Среднее значение АД в положении сидя принималось за его уровень на данном визите.

Суточный профиль периферического и центрального АД оценивали с использованием прибора VPLab Vasotens (ООО “Петр Телегин”). Измеряли периферическое и центральное систолическое (САД) и диастолическое АД (ДАД) в дневные и ночные часы, среднесуточное АД, вариабельность САД и ДАД (рассчитана как среднеквадратическое отклонение отдельных значений АД от среднего за указанный период времени), суточный индекс (СИ) САД и ДАД. Кроме того, оценивали основные параметры артериальной ригидности: скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) между сонной и бедренной артериями, индекс аугментации, нормированный по ЧСС 75 уд./мин (ИА@75) и амплификацию пульсового давления (ПД), представляющую собой отношение ПД в плечевой артерии к центральному ПД и отражающую прирост давления от центра к периферии. Показатель рассчитывался как отношение ПД периферического/ПД центральное, умноженное на 100%.

У всех пациентов рутинно оценивали показатели липидного обмена: ОХС, ЛНП, ЛВП, триглицериды (ТГ), гликемию натощак и уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), функцию почек на основании уровня креатинина и расчета СКФ по формуле СКД ЕРІ. В соответствии с критериями РКО 2012г, дислипидемию определяли при наличии любого из указанных признаков: ОХС >5,0 ммоль/л, ЛНП >3,0 ммоль/л или ТГ >1,7 ммоль/л [14].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica, версия 8.0 с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Различия средних величин и корреляционные связи считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Изменение клинического АД. Добавление азилсартана медоксомила привело к достоверному снижению как периферического, так и центрального

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Значение (n=30)
Мужчины/женщины, n (%)	14 (47)/16(53)
Возраст, годы, (M±SD)	60,4±7,6
Курение, n (%)	12 (40)
ИМТ, кг/м ² , (M±SD)	30,6±4,4
Абдоминальное ожирение, n (%)	14 (47)
Продолжительность АГ, годы, Me (IQR)	10 (1;20)
Антигипертензивная терапия помимо блокатора РААС:	
ТД, n (%)	17 (57)
ББК, n (%)	9 (30)
ББ, n (%)	4 (13)
Продолжительность СД, годы, Me (IQR)	3 (0,6;12)
HbA _{1c} , %, (M±SD)	8,3±1,5
Дислипидемия, n (%)	16 (53)
Терапия статинами, n (%)	12 (40)

Примечание: ББ — β-адреноблокаторы, М — среднее значение, Me — медиана, IQR — межквартильный интервал.

Таблица 2
Динамика клинического периферического и центрального АД в общей группе на фоне 12-недельной терапии азилсартаном медоксомилом (n=30)

Параметр	Исходно	6 нед.	12 нед.
САД плеч., мм рт.ст., M±SD	160±16	144±12*	132±7**
ДАД плеч., мм рт.ст., M±SD	89±9	83±7*	72±6**
ПД плеч., мм рт.ст., M±SD	70±14	61±8*	52±6**
САД ао, мм рт.ст., M±SD	144±11	128±10*	124±9**
ДАД ао, мм рт.ст., M±SD	84±4	78±5*	72±5**
ПД ао, мм рт.ст., M±SD	60±10	56±6*	48±8**

Примечание: * — $p < 0,01$ по сравнению с исходными значениями при проведении сравнительного анализа по Вилкоксоу, ** — $p < 0,01$ по сравнению с исходными значениями и 6-ой неделей при проведении сравнительного анализа по Вилкоксоу, АД плеч — периферическое АД, АД ао — центральное АД, М — среднее значение.

Таблица 3

Динамика клинического АД в зависимости от достижения целевого АД к 12-ой нед.

Параметр	АД <140/85 мм рт.ст. (n=25)		АД >140/85 мм рт.ст. (n=5)	
	Исходно	12 недель	Исходно	12 недель
САД плеч., мм рт.ст., M±SD	156±14	126±12*	166±7	144/90* ^{<}
ДАД плеч., мм рт.ст., M±SD	86±7	74±8*	96±8	90±6* ^{<}
САД ао, мм рт.ст., M±SD	140±14	118±9*	148±9	132±6* ^{<}
ДАД ао, мм рт.ст., M±SD	82±6	70±7*	88±5	84±8* ^{<}

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями при проведении сравнительного анализа по Вилкоксоу, [<] — $p < 0,05$ по сравнению с группой достижения целевого АД при проведении анализа по Манну-Уитни, АД плеч — периферическое АД, АД ао — центральное АД, М — среднее значение.

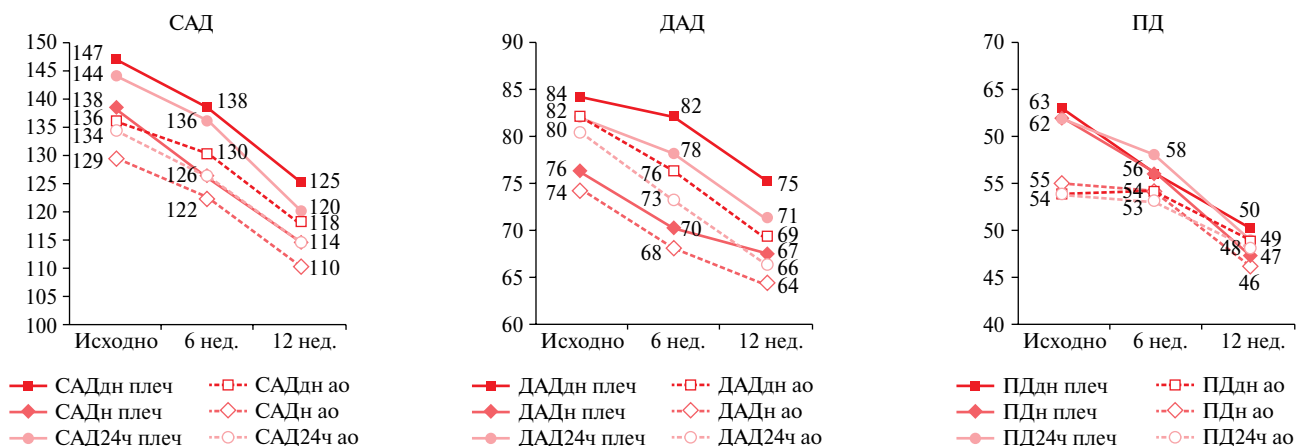


Рис. 1. Динамика показателей периферического и центрального дневного, ночного и среднесуточного АД и ПД на фоне терапии азилсартаном медоксомилом*.

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями для всех показателей при сравнении по Вилкоксоу, ДАД — диастолическое артериальное давление, АД плеч — периферическое АД, АД ао — центральное АД, АД дн — среднее дневное АД, АД н — среднее ночное АД, АД24ч — среднесуточное АД.

АД и ПД уже 6 нед. терапии (таблица 2). Достижение целевого клинического АД на 6 нед. отмечено у 19 (63%) пациентов.

Увеличение дозы азилсартана медоксомила до 80 мг/сут. на 6 нед. потребовалось 11 (37%) пациентам. Через 12 нед. терапии 25 (83%) пациентов достигли целевого периферического АД <140/85 мм рт.ст. У 5 оставшихся пациентов отмечалось значительное снижение периферического АД по сравнению с исходным уровнем (таблица 3). Таким образом, к 12 нед. терапии 63% пациента достигли целевого АД на дозе азилсартана медоксомила 40 мг/сут., 20% — на дозе 80 мг/сут., а 17% не достигли целевого АД.

Группа пациентов, достигших целевого АД на фоне назначения 40 мг/сут. азилсартана, и группа, потребовавшая увеличения дозы препарата, были сопоставимы по всем клиническим и демографическим параметрам. Не выявлено достоверных различий между группой достижения и недостижения целевого АД к 12 нед. терапии.

Изменение параметров суточного профиля АД. У всех пациентов отмечалось достоверное снижение показателей периферического и центрального АД

($p < 0,05$ для всех приведенных различий) уже к 6 нед.; к 12 нед. у большинства пациентов было достигнуто целевое дневное, ночное и среднесуточное АД. Соответственно, отмечалось достоверное снижение периферического и центрального ПД (рисунок 1).

Таким образом, назначение азилсартана медоксомила привело к снижению среднего дневного периферического АД на 22/9 мм рт.ст., центрального — на 18/13 мм рт.ст. Для среднего ночного АД аналогичные изменения составили 24/9 мм рт.ст. и 19/10 мм рт.ст.; для среднесуточного — 24/11 мм рт.ст. и 20/14 мм рт.ст., соответственно.

Нормализация дневного АД (<135/85 мм рт.ст.) отмечена у 27 (90%) пациентов, ночного АД (<120/70 мм рт.ст.) — у 22 (73%), среднесуточного АД (<130/80 мм рт.ст.) — у 28 (93%) пациентов [5-6]. Назначение азилсартана медоксомила привело к достоверному снижению дневной и ночной вариабельности периферического САД. Отмечалась тенденция к повышению СИ (таблица 4).

Улучшение параметров суточного мониторингирования АД (СМАД) привело к нормализации СИ САД и ДАД у ряда пациентов: доля дипперов увели-

Таблица 4

Динамика вариабельности периферического САД
и СИ САД и ДАД на фоне терапии азилсартаном медоксомилом (n=30)

Параметр	Исходно	6 нед.	12 нед.
Вар САД дн, мм рт.ст., M±SD	15±4	13±2	10±3*
Вар САД ноч, мм рт.ст., M±SD	11±3	10±4	8±2*
СИ САД, %, Ме (IQR)	5,7 (2,4;12)	7,0 (4,3;12,5)	9,2 (5,4;11,3)
СИ ДАД, %, Ме (IQR)	10,1 (8,2;16,2)	10,8 (8,7;15,9)	12,5 (7,1;15,4)

Примечание: * — $p < 0,01$ по сравнению с исходным значением при проведении сравнительного анализа по Вилкоксоу, Вар САД дн — вариабельность дневного САД, Вар САД ноч — вариабельность ночного САД, М — среднее значение, Ме — медиана, IQR — межквартильный интервал.

Таблица 5

Динамика показателей артериальной
ригидности на фоне назначения
азилсартана медоксомила

Параметр	Исходно	12 нед.
СРПВ, м/с, M±SD	10,2±2,3	9,5±2,2*
ПД ао, M±SD	60±10	48±8*
ИА@75 уд./мин, %, M±SD	24,6±8,6	13±7,0*
Изменение амплификации ПД, %, M±SD	128,7±5,4	137,2±6

Примечание: * — $p < 0,01$ по сравнению с исходным значением при проведении сравнительного анализа по Вилкоксоу, ИА@75 уд./мин — индекс аугментации, нормированный по ЧСС 75 уд./мин, М — среднее значение.

Таблица 6

Влияние азилсартана медоксомила
на функцию почек и метаболические параметры

Параметр	Исходно	12 нед.
Креатинин, мкмоль/л, M±SD	93,2±8,3	91,7±9,7
СКФ _{СКД} EPI, мл/мин/1,73 м ² , M±SD	67,9±15,5	67,2±14
Калий, ммоль/л, M±SD	4,8±1,2	4,6±0,9
Глюкоза, ммоль/л, M±SD	8,5±2,8	7,2±1,0
ОХС, ммоль/л, M±SD	5,1±1,8	5,0±1,6
ЛНП, ммоль/л, M±SD	2,9±1,3	3,0±1,2
ТГ, ммоль/л, M±SD	1,6±0,9	1,5±0,8

Примечание: ОХС — общий холестерин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, М — среднее значение.

чилась с 27% до 40%, доля найт-пикеров снизилась с 20% до 0%, доля нон-дипперов возросла с 53% до 60%. В целом улучшение СИ САД на фоне терапии азилсартаном медоксомилом зарегистрировано более чем в половине случаев (53%).

Таким образом замена используемого блокатора РААС на азилсартан медоксомил 40 и 80 мг/сут. у пациентов с АГ+СД-2 приводила к достоверному снижению как клинического, так и суточного периферического и центрального АД и ПД и сопровождалась достижением целевого АД у большинства больных и нормализацией СИ САД в 53% случаев.

Изменение параметров артериальной ригидности.

Исходно нормальные значения артериальной ригидности — СРПВ <10 м/с; центральное ПД

<50 мм рт.ст. [5-6, 15] зарегистрированы у 40% и 48% пациентов, соответственно. Назначение азилсартана медоксомила привело к достоверному снижению СРПВ, центрального ПД и индекса аугментации (таблица 5). К окончанию наблюдения нормальная СРПВ выявлена у 67% пациентов, нормальное центральное ПД — у 93% пациентов. При этом достоверных изменений амплификации ПД выявлено не было. Исходная амплификация ПД составила 128,7±5,4%, конечная — 137,2±6%), что объясняется пропорциональным снижением периферического и центрального АД на фоне лечения.

Безопасность и переносимость терапии азилсартаном медоксомилом. Назначение азилсартана медоксомила в дозе 40 мг/сут. хорошо переносилось пациентами. Нежелательные явления (НЯ) не были зарегистрированы ни у одного пациента. Препарат продемонстрировал метаболическую нейтральность, не оказывая существенного влияния на уровень липидов и гликемии натощак, что подтверждает безопасность его назначения пациентам с СД. Также за время наблюдения не было зарегистрировано электролитных нарушений и значимых изменений функции почек (таблица 6).

Обсуждение

Сочетание СД+АГ автоматически переводит пациента в категорию очень высокого сердечно-сосудистого риска [5], в связи с чем одной из основных стратегий профилактики является достижение целевого АД. Анализ исследования ON-TARGET показал, что СД — один из важнейших факторов, препятствующих достижению целевого АД — ОР 0,68, 95% ДИ 0,65-0,72 для целевого АД <140/90 мм рт.ст. и ОР 0,70, 95% ДИ 0,66-0,74 для целевого АД <130/80 мм рт.ст. [16]. Необходимость повышения эффективности АГТ у пациентов с СД приводит к разработке новых более мощных препаратов, в первую очередь в группе БРА; в числе последних — относительно недавно зарегистрированный азилсартан медоксомил. Ряд исследований продемонстрировал и его превосходство над некоторыми другими представителями класса как по антигипертензивной эффективности, так и по переносимости, близкой к плацебо [11-12, 17-20].



НОВОЕ РЕШЕНИЕ
ДЛЯ КОНТРОЛЯ АД

**РАННЕЕ
НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ**
ЗНАЧИМЫЙ ЭФФЕКТ
УЖЕ НА 2-й НЕДЕЛЕ
ТЕРАПИИ¹⁻⁵

ПРЕВОСХОДИТ
ДРУГИЕ САРТАНЫ*
В СНИЖЕНИИ АД¹⁻⁵

СТАБИЛЬНЫЙ
КОНТРОЛЬ АД
В ТЕЧЕНИЕ
24 ЧАСОВ¹⁻⁵


эдарби®
азилсартана медоксомил
40 мг • 80 мг таблетки

УВЕРЕННОЕ ПРЕВОСХОДСТВО**

*Валсартан, кандесартан, олмесартан.

**Уверенное превосходство в снижении клинического и среднесуточного АД по сравнению с препаратами валсартан и олмесартан^{2,3}.

Информация для специалистов здравоохранения

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата.

2. Bakris G., et al. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011; 13(2): 81–8.

3. Sica D., et al. J Clin Hypertension (Greenwich). 2011; 13: 467–472.

4. White W., et al. Hypertension. 2011; 57(3): 413–20.

5. Rakugi H., et al. Hypertens Res. 2012; 35(5): 552–8.

СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Торговое название: Эдарби®. **МНН или группировочное название:** азилсартана медоксомил. **Лекарственная форма:** таблетки. **Показания к применению:** эссенциальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата; беременность; одновременный приём алискирена у пациентов с сахарным диабетом; возраст до 18 лет; тяжёлые нарушения функции печени. **Способ применения и дозы:** Эдарби® принимают внутрь один раз в сутки. Рекомендованная начальная доза – 40 мг 1 раз в сутки. При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата можно увеличить до максимальной – 80 мг 1 раз в сутки. В случае неадекватного контроля АД в монотерапии препаратом Эдарби® возможно его одновременное применение с другими гипотензивными средствами. Эдарби® следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае пропуска приёма очередной дозы пациенту следует принять следующую дозу в обычное время. Не следует принимать двойную дозу препарата Эдарби®. **Побочное действие:** головокружение, диарея, повышение активности креатинфосфокиназы, выраженное снижение АД, тошнота, сыпь, зуд, мышечные спазмы, повышение концентрации креатинина, гиперурикемия, повышенная утомляемость, периферические отёки. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению. **С осторожностью:** тяжёлая хроническая сердечная недостаточность; почечная недостаточность тяжёлой степени; двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной функционирующей почки; ишемическая кардиомиопатия; ишемические цереброваскулярные заболевания; состояние после трансплантации почки; состояния, сопровождающиеся снижением объёма циркулирующей крови, а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; при одновременном применении с большими дозами диуретиков; первичный гиперальдостеронизм; гиперкалиемия; стеноз аортального и митрального клапанов; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; возраст старше 75 лет. Если у вас одно из перечисленных заболеваний, перед приёмом Эдарби® обязательно проконсультируйтесь с врачом. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**



В данном исследовании анализировалась эффективность 12-недельной терапии азилсартаном медоксомилом в отношении суточного профиля периферического и центрального АД и артериальной ригидности у пациентов с СД-2, не достигших целевого АД на фоне двухкомпонентной АГТ, в состав которой входил иАПФ или БРА. Замена блокатора РААС на азилсартан медоксомил привела к значительному снижению клинического АД и достижению его целевого значения у большинства пациентов. Столь выраженная антигипертензивная эффективность препарата объясняется более прочной связью с рецепторами к ангиотензину II и медленной скоростью диссоциации от этих рецепторов [12, 21]. В исследовании препарат продемонстрировал высокую эффективность в отношении суточного профиля и периферического, и центрального АД, что выразилось в стойком значительном снижении дневного и ночного АД и ПД. В работе [20] снижение суточного САД на фоне назначения азилсартана медоксомила в дозе 40 мг/сут. составило 13,5 мм рт.ст., а в дозе 80 мг/сут. — 14,6 мм рт.ст., в другой работе через 12 нед. лечения препаратом в дозе 40 мг/сут. среднее снижение дневного САД составило 12,3 мм рт.ст., ночного САД — 10,9 мм рт.ст. [22]. В настоящем исследовании азилсартан медоксомил назначали после короткого “отмывочного” периода, чем можно объяснить более значительное снижение АД. Нельзя исключить вклад возможного повышения приверженности терапии после включения пациентов в исследование.

Снижение 24-часовой вариабельности АД на фоне назначения азилсартана медоксомила свидетельствует о стабильном антигипертензивном эффекте препарата в течение сут., который может способствовать более выраженной органопroteкции, что особенно важно для пациентов с АГ+СД, относящихся к категории очень высокого риска ССО. Полученные результаты соотносятся с данными других аналогичных исследований, показавших более высокую эффективность препарата в отношении параметров СМАД по сравнению с валсартаном [18, 23] и рамиприлом [17]. Схожие результаты продемонстрированы в работах российских ученых [22]. Благоприятное влияние азилсартана медоксомила на ночное АД выразилось в увеличении количества пациентов с достаточным снижением АД в ночное время (дипперов), что обеспечивает дополнительную защиту органов-мишеней в ночное время.

Литература

- Whiting DR, Guariguata L, Weil C, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 72011; 94: 311-21.
- Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014; 13(6): 4-11.

Важным выводом работы является демонстрация благоприятных эффектов азилсартана медоксомила в отношении артериальной ригидности: препарат значительно снижал СРПВ, индекс аугментации и центральное ПД. Аналогичные эффекты азилсартана были продемонстрированы в работе [23]. Снижение артериальной ригидности можно было бы связать с приемом статинов (40% пациентов). Однако, препараты принимались пациентами длительно, доза их за время исследования не менялась, первичное назначение статинов за время исследования не проводилось. Значимых различий по параметрам ригидности в зависимости от приема статинов получено не было. Таким образом, снижение параметров артериальной ригидности, вероятно, было обусловлено назначением азилсартана медоксомила, что может свидетельствовать о его вазопротективных свойствах. Для оценки влияния препарата на прогноз необходимы проспективные долгосрочные исследования.

Работа продемонстрировала метаболическую нейтральность азилсартана медоксомила в отношении показателей липидного и углеводного обмена, что особенно важно для пациентов с СД-2. Это в целом соотносится с данными, полученными в других исследованиях: некоторые из них демонстрировали метаболическую нейтральность препарата, некоторые — улучшение показателей углеводного обмена и снижение инсулинорезистентности [24].

Основными ограничениями исследования являются отсутствие контрольной группы, малая выборка и относительно короткий период наблюдения.

Заключение

Замена блокатора РААС на азилсартан медоксомил 40 мг/сут. с возможной титрацией до 80 мг/сут. у пациентов с АГ+СД-2, получающих двухкомпонентную АГТ, приводит к достижению целевого клинического АД в 83% случаев, нормализации показателей суточного профиля периферического и центрального АД и улучшению параметров артериальной ригидности у большинства больных. Терапия азилсартаном медоксомилом хорошо переносится и обладает метаболической нейтральностью, что позволяет рекомендовать назначение препарата пациентам с АГ+СД-2, не достигшим целевого АД <140/85 мм рт.ст. на фоне комбинированной терапии блокатором РААС и препаратом другого класса.

- Russian (Муromцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13(6): 4-11).
- <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/statistics/?loc=db-slabnav>

4. Rydén L, Grant P, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2013; 34: 3035-87.
5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013; 34(28): 2159-219.
6. Russian society of arterial hypertension/Russian society of cardiology. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian guidelines. Sistemic Hypertension. 2010; 3: 5-26. Russian. (Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010; 3: 5-26).
7. ADVANCE trial study group rationale and design of the study: ADVANCE randomized trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. J Hypertens 2001; 19: S21-8.
8. Cummings DM, Doherty L, Howards G, et al. Blood pressure control in diabetes: temporal progress yet persistent racial disparities: national results from the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. Diabetes Care. 2010 Apr; 33(4): 798-803.
9. Izzo R, de Simone G, Chinali M, et al. Insufficient control of blood pressure and incident diabetes. Diabetes Care. 2009 May; 32(5): 845-50.
10. Choma N, Griffin M, Kaltenbach L, et al. Blood pressure control among patients with hypertension and newly diagnosed diabetes. Diabet Med. 2012; 29(9): 1126-33.
11. Kurtz TW, Kajiya T. Differential pharmacology and benefit/risk of azilsartan compared to other sartans. Vasc Health Risk Manag 2012; 8: 133-43.
12. Kobalava ZD, Villevalde SV. Azilsartan medoxomil: new horizons in the treatment of arterial hypertension. Pharmacological properties. Kardiologiya 2014; 12: 57-62. Russian (Кобалава Ж. Д., Виллевальде С. В. Азилсартана медоксомил: новые возможности в лечении артериальной гипертензии. Фармакологические свойства. Кардиология 2014; 12: 57-62).
13. Nedogoda SV. Azilsartan: Whether it Will Expand Treatment Options for Arterial Hypertension? Kardiologiya. 2015; 55(4): 97-100. Russian (Недогода С. В. Азилсартан: расширит ли он возможности лечения артериальной гипертензии? Кардиология 2015; 55(4): 97-100).
14. Kuharchuk VV, Konovalov GA, Susekov AV, et al. on behalf of experts. Guidelines of Russian Cardiology Society, National Society of Atherosclerosis, Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention. Diagnosis and treatment of impairment of lipid metabolism for prevention and treatment of atherosclerosis. Atherosclerosis 2012; 8(2): 63-94. Russian (Кухарчук В. В., Коновалов Г. А., Сусеков А. В., и др. Рекомендации Российского кардиологического общества, Национального Общества по изучению Атеросклероза, Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, V пересмотр. Атеросклероз 2012; 8(2): 63-94).
15. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, et al. High central pulse pressure is independently associated with adverse outcome: the Strong Heart Study. J Av Coll Cardiol 2009; 54: 1730-4.
16. Mancia G, Schumacher H, Redon J, et al. Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). Circulation. 2011; 124: 1727-36.
17. Bonner G, Bakris GL, Sica D, et al. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. J Hum Hypertens 2013; 27: 479-86.
18. Sica D, White WB, Weber MA, et al. Comparison of the novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil vs valsartan by ambulatory blood pressure monitoring. J Clin Hypertens (Greenwich) 2011; 13(7): 467-72.
19. White WB, Weber MA, Sica D, et al. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. Hypertension 2011; 57(3): 413-20.
20. Bakris GL, Sica D, Weber M, et al. The comparative effects of azilsartan medoxomil and olmesartan on ambulatory and clinic blood pressure. J Clin Hypertens (Greenwich) 2011; 13(2): 81-8.
21. Ojima M, Igata H, Tanaka M, et al. In vitro antagonistic properties of a new angiotensin type 1 receptor blocker, azilsartan, in receptor binding and function studies. J Pharmacol Exp Ther 2011; 336(3): 801-8.
22. Skibitskiy VV, Fendrikova AV, Sirotenko DV, et al. Chronotherapeutic aspects of the efficacy of combination treatment with azilsartan medoxomil in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. Kardiologiya 2016; 10: 35-40. Russian (Скибицкий В. В., Фендрикова А. В., Сиротенко Д. В. и др. Хронотерапевтические аспекты эффективности азилсартана медоксомила в составе комбинированной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Кардиология 2016; 10: 35-40).
23. White WB, Cuadra RH, Lloyd E, et al. Effects of azilsartan medoxomil compared with olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with type 2 diabetes and prediabetes. J Hypertens 2016; 34(4): 788-97.
24. Georgiopoulos G, Katsi V, Oikonomou D, et al. Azilsartan as a Potent Antihypertensive Drug with Possible Pleiotropic Cardiometabolic Effects: A Review Study. Front Pharmacol. 2016 Aug 3; 7: 235.

Эффективность мультидисциплинарной системы оказания помощи при легочной гипертензии

Гайсин И. Р.¹, Рычкова Л. В.², Газимзянова А. С.², Ларина О. Н.², Максимов Н. И.¹, Галимова А. А.², Гуреева В. Н.², Помосов С. А.², Широбокова Е. Г.², Пономарева А. А.², Николаева Н. Б.², Шилина Л. В.², Иванова Л. В.², Жуйкова М. Ю.², Максимов Н. Н.², Богданова И. В.², Чечетова Н. Н.², Тимонин Д. В.²

¹ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России. Ижевск; ²БУЗ УР «Республиканский клинично-диагностический центр Минздрава Удмуртской Республики». Ижевск, Россия

Цель. Оценить эффективность региональной системы мультидисциплинарной помощи больным легочной гипертензией (ЛГ).

Материалы и методы. В одноцентровом проспективном и ретроспективном когортном исследовании в период с 2001 по 2015 гг. были изучены эпидемиологическая характеристика и ежегодная летальность при ЛГ в созданной в конце 1990-х годов многосторонней системе ведения больных ЛГ в Удмуртской Республике. Согласно тактике медикаментозного сопровождения, были выделены три периода наблюдения: в 2001–2005 гг. пациенты с ЛГ получали по показаниям блокаторы медленных кальциевых каналов и симптоматическую терапию; в 2006–2010 гг. стал дополнительно использоваться силденафил; с 2011 г. больные легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) начали получать бозентан, амбризентан и при хронической тромбоэмболической ЛГ — ингаляционный илопрост.

Результаты. В кардиологическом и ревматологическом по профилю диспансере Удмуртской Республики сформировалась мультидисциплинарная система трехэтапного оказания индивидуализи-

рованной помощи больным ЛГ, начиная с периода новорожденности (I этап — догоспитальный, II — госпитальный, III — реабилитационный). В течение первых 5 лет наблюдения летальность больных ЛГ составляла 15–12% в год, с 2006 по 2010 гг. — 10–7,5% в год, в 2011–2015 гг. — 5,6–3,8% ($p_{2015-2001}=0,008$).

Заключение. Межпрофессиональный подход к оказанию помощи пациентам с ЛГ в условиях регионального центра и терапия ЛАГ-специфическими препаратами существенно повысили выживаемость больных.

Ключевые слова: легочная гипертензия, мультидисциплинарная система, бозентан, силденафил, риоцигуат, мацитентан, селексиап.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(1): 82–90
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-82-90>

Поступила 24/01-2017

Принята к публикации 27/01-2017

Efficacy of multidisciplinary management of pulmonary hypertension

Gaisin I. R.¹, Richkova L. V.², Gazimzyanova A. S.², Larina O. N.², Maximov N. I.¹, Galimova A. A.², Gureeva V. N.², Pomosov S. A.², Shirobokova E. G.², Ponomareva A. A.², Nikolaeva N. B.², Shilina L. V.², Ivanova L. V.², Zhuykova M. Yu.², Maximov N. N.², Bogdanova I. V.², Chechetova N. N.², Timonin D. V.²

¹FSBEI HE «Izhevsk State Medical Academy». Izhevsk; ²BHI RU «Republic Clinical-Diagnosical Center of the Ministry of Health of Udmurtskaya Republic». Izhevsk, Russia

Aim. To assess the efficacy of regional system of multidisciplinary care in pulmonary hypertension (PH).

Material and methods. In a single-center, pro- and retrospective cohort study, 2001–2015, the epidemiological characteristics and yearly mortality from PH were assessed in the created in late 1990s multiple system of PH management in the Udmurt Republic. According to the specific drug therapy tactics, there were three periods of observation: in 2001–2005 PH patients received, by indication calcium channel blockers and supportive therapy; in 2006–2010 sildenafil was added; from 2011 pulmonary arterial hypertension (PAH) patients also received bosentan, ambrisentan, and in chronic thromboembolic PH — inhaled iloprost.

Results. In the cardiology and rheumatology clinic of the Udmurt Republic, a multidisciplinary system of PH management was shaped, with three-stage individualized care of patients, beginning from newborn period (1st stage — pre-hospital, 2nd — hospital, 3rd — rehabilitation). Within the first 5 years of follow-up, mortality of PH patients was 15–12% per year, from 2006 to 2010 — 10–7,5% per year, in 2011–2015 — 5,6–3,8% ($p_{2015-2001}=0,008$).

Conclusion. Interprofessional approach to PH patients care in the circumstances of regional center and therapy by PAH-specific drugs significantly increased survival rate of patients.

Key words: pulmonary hypertension, multidisciplinary management, bosentan, sildenafil, riociguat, macitentan, selexipag.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (3412) 68-04-56, 8 (909) 066-38-80

e-mail: igaisin@mail.ru

[Гайсин И. Р.* — профессор кафедры госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП, Рычкова Л. В. — врач отделения пороков сердца специализированной поликлиники, Газимзянова А. С. — врач отделения пороков сердца специализированной поликлиники, Ларина О. Н. — зав. детским кардиологическим отделением специализированной поликлиники, Максимов Н. И. — зав. кафедрой госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП, Галимова А. А. — зав. отделением пороков сердца специализированной поликлиники, Гуреева В. Н. — зав. детским кардиоревматологическим отделением, Помосов С. А. — зав. кардиологическим отделением № 1, Широбокова Е. Г. — зав. отделением клинической фармакологии, Пономарева А. А. — врач-терапевт отделения клинично-экспертной работы, Николаева Н. Б. — зав. кабинетом эхокардиографии отделения ультразвуковой диагностики, Шилина Л. В. — зав. женским кардиологическим отделением, Иванова Л. В. — зав. ревматологическим отделением, Жуйкова М. Ю. — врач отделения пороков сердца специализированной поликлиники, Максимов Н. Н. — зав. телемедицинским кабинетом, Богданова И. В. — врач-статистик отделения медицинской статистики, Чечетова Н. Н. — зав. Удмуртским республиканским телемедицинским центром, врач-кардиолог, Тимонин Д. В. — заместитель главного врача по медицинской части].

АРЭ — антагонисты рецепторов эндотелина, ВПС — врожденные пороки сердца, ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, иФДЭ-5 — ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, рГЦ — растворимая гуанилатциклаза, РКДЦ — Республиканский клинко-диагностический центр, РКИ — рандомизированные клинические исследования, ФК-В03 — функциональный класс по классификации Всемирной организации здравоохранения, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЦГМЦ — циклический гуанозин-монофосфат, ЭхоКГ — эхокардиография.

Легочная гипертензия (ЛГ) — патофизиологическое расстройство, которое может встречаться при различных клинических состояниях и осложнять большинство сердечно-сосудистых заболеваний и болезней органов дыхания [1]. Междисциплинарная природа ЛГ создает необходимость многопрофессионального подхода к ее диагностике и лечению [1]. Цель настоящей работы — оценить эффективность региональной системы мультидисциплинарной помощи больным ЛГ.

Материал и методы

В одноцентровом проспективном и ретроспективном когортном исследовании в период с 2001 по 2015 гг изучили эпидемиологическую характеристику и ежегодную летальность при ЛГ в созданной в конце 1990-х годов многосторонней системе ведения больных ЛГ в Удмуртской Республике (население 1,5 млн человек). Система включает специализированные детские и взрослые стационарные и поликлинические терапевтические и хирургические отделения, службу оказания помощи беременным женщинам, отделения клинической фармакологии, телемедицины, реанимации и интенсивной терапии, реабилитации, клинической экспертизы, лабораторной и инструментальной диагностики в региональном кардиологическом, кардиохирургическом, ангиологическом и ревматологическом диспансере — Республиканском клинко-диагностическом центре (РКДЦ) (рисунок 1).

Согласно тактике медикаментозного сопровождения, были выделены три периода наблюдения. В 2001–2005 гг пациенты с ЛГ получали по показаниям блокаторы медленных кальциевых каналов, диуретики, кислородотерапию, антагонисты витамина К. В течение следующих 5 лет при легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) стал дополнительно использоваться ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ-5) силденафил. С 2011 г больные ЛАГ начали получать антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ) бозентан в монотерапии или в комбинации с иФДЭ-5, амбризентан и ингаляционный илопрост (пациенты с хронической тромбоэмболической ЛГ ХТЭЛГ).

Результаты

В кардиологическом и ревматологическом по профилю РКДЦ сформировалась материальная база системы единой стратегии и тактики наблюдения, лечения и реабилитации больных ЛГ, начиная с периода новорожденности. В основе ее был заложен комплексный мультидисциплинарный подход — тесное сотрудничество кардиологов, детских кардиологов, ревматологов, кардиохирургов, ангио-

логов, генетиков, перинатологов, анестезиологов-реаниматологов, неонатологов, специалистов ультразвуковой диагностики, акушеров-гинекологов, пульмонологов и др. и трехэтапность преемственности оказания индивидуализированной помощи: I этап — догоспитальный (поликлиника, женская консультация), II этап — госпитальный (детские и взрослые отделения стационара и родильный дом), III этап — реабилитационный (отделения поликлиники и стационара, женская консультация, кардиологический санаторий) с систематическими консультациями больных и клиническим наставничеством врачей во всех подразделениях системы сотрудниками кафедр госпитальной терапии и педиатрии Ижевской государственной медицинской академии. Подобная система позволила концентрировать больных ЛГ региона, обеспечивать рациональную и эффективную маршрутизацию пациентов и оказывать специализированную амбулаторную, стационарную и реабилитационную помощь. При необходимости осуществлялось консультирование и лечение больных в федеральных центрах (коррекция некоторых врожденных (ВПС) и клапанных пороков сердца, подбор ЛАГ-специфической терапии и т.д.).

Среди общего числа 239150 больных, госпитализированных в центр за период наблюдения, в 63% (n=150665) случаев при проведении эхокардиографии (ЭхоКГ) была выявлена ЛГ. У 572837 амбулаторных пациентов признаки ЛГ были обнаружены в каждом 20-м случае. Эпидемиологическая характеристика ЛГ была представлена преимущественно патологией левого сердца (92,2%), легких (3,8%), ВПС (3,5%), ХТЭЛГ (0,3%), аутоиммунными ревматическими болезнями (0,1%), ЛГ с неизвестными/мультифакторными механизмами (0,06%), идиопатической ЛАГ — ИЛАГ (0,03%), персистирующей ЛГ новорожденных (0,01%).

В 2015 г ЛАГ-специфическую терапию бозентаном получали 10 больных ЛАГ-ВПС (7 детей и 3 взрослых), 3 взрослых женщины с ИЛАГ. Одна больная ИЛАГ принимала амбризентан, 10 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ получали ингаляционный илопрост и 2 с ХТЭЛГ — силденафил. Следует отметить, что в двух случаях ИЛАГ клинически дебютировала у женщин во время беременности. Тщательное ведение этих больных в гестационный период и программируемое родоразрешение позволили в обоих случаях добиться благоприятных исходов беременности для

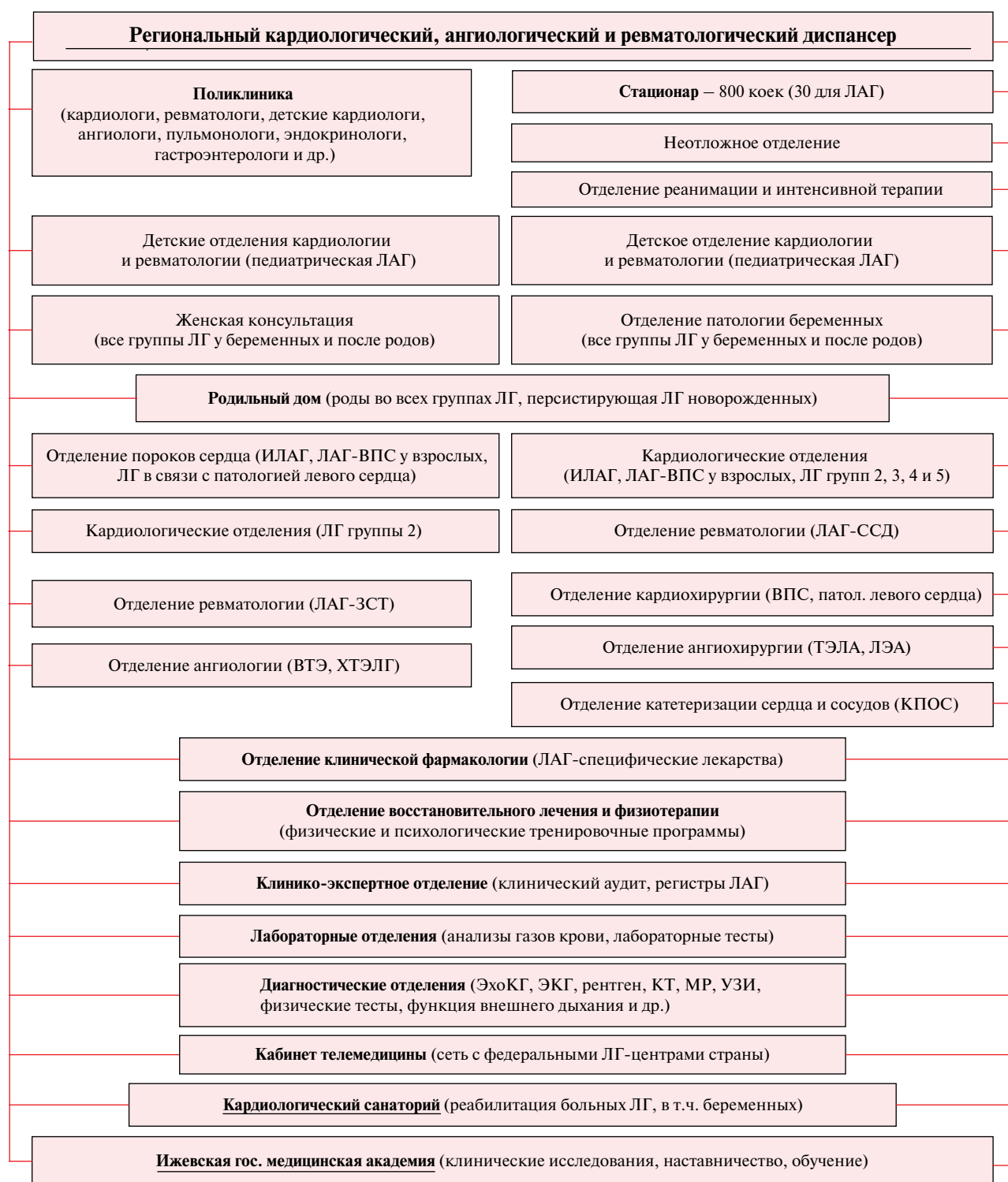


Рис. 1 Мультидисциплинарная система ведения больных ЛГ в Удмуртской Республике.

Примечание: ССД — системная склеродермия, ЗСТ — заболевания соединительной ткани, ВТЭ — венозные тромбозы, ЛЭА — легочная эндартерэктомия, КПОС — катетеризация правых отделов сердца, КТ — компьютерная томография, МР — магнитный резонанс, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, УЗИ — ультразвуковое исследование.

матери и ребенка. Патогенетическое лечение ИЛАГ было им подобрано уже после родов.

В течение первых 5 лет наблюдения (до ЛАГ-таргетной терапии) летальность больных ЛГ состав-

ляла 15-12% в год (рисунок 2), в основном за счет ЛГ новорожденных, детей с некорригированными ВПС и ИЛАГ. Появление в арсенале лекарственных средств силденафила и высокая оперативная актив-

ЕЁ БУДУЩЕЕ. В ВАШИХ. РУКАХ.

45%

Снижает риск событий
заболеваемости-смертности^{2a}



Улучшает толерантность к физической
нагрузке и гемодинамические показатели^{2,26}

50%

Снижает риск госпитализаций
по поводу ЛАГ^{2,25b}



Обладает хорошей переносимостью
на протяжении длительного времени^{1,2}

МОНО&КОМБО

Эффективен как в монотерапии,
так и в комбинации с и-ФДЭ²

**ОПСАМИТ[®] 10 мг меняет представление
о целях лечения ЛАГ**



^a Комбинированная конечная точка, ^b Комбинированная конечная точка смерти и госпитализации.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Опсамит. 2. Pulido et al N Engl J Med 2013;369(9):809-818.

25. Channik RN et al Am J Respir Crit Care Med 2013;187:A3527. 26. Sitbon O. In European Respiratory Society Annual Congress 2013, 854762.

РУ ЛП-003310 от 16.11.2015



Рис. 2 Летальность больных ЛГ в Удмуртской Республике.

Примечание: БКК — блокаторы кальциевых каналов, ВПС — врожденные пороки сердца.

ность в федеральных центрах привели к снижению показателя летальности до 10-7,5% в период 2006-2010гг. Использование АРЭ бозентана способствовало еще большему радикальному повышению выживаемости больных. Согласно данным 2015г, летальность больных ЛГ составила 3,8%, что в 4 раза ниже уровня 2001г ($p=0,008$).

Обсуждение

Важнейшая необходимость оказания помощи больным ЛГ мультидисциплинарной службой специалистов в экспертном центре проходит красной нитью через последнее руководство по ЛГ Европейского общества кардиологии и Европейского респираторного общества 2015г [1]. Такая команда должна включать и иметь, как минимум: двух врачей-консультантов (кардиологов и/или пульмонологов), имеющих опыт и специальный интерес в ЛГ; специализированную медицинскую сестру; рентгенолога с опытом визуализации ЛГ; кардиолога или ЛГ-врача — специалиста по ЭхоКГ; кардиолога или ЛГ-врача, имеющего опыт катетеризации правых отделов сердца и тестирования на вазореактивность; доступ к проведению психологической и социальной работы; возможность работы по вызову и соответствующий опыт [2, 3].

В РКДЦ сформировалась подобная команда врачей-специалистов, имеющих опыт диагностики и лечения ЛГ. Однако, специализированного среднего медицинского персонала, оказывающего помощь врачам в работе с больными и их родственниками, по сложившимся новым современным российским традициям, пока нет. Тогда как в мировой практике медицинской сестры отводится большая роль не только в медицинском, но и в социальном и психологическом аспектах деятельности в области ЛГ [1-3].

Согласно Европейскому руководству [1], экспертному ЛГ-центру рекомендовано иметь доступ: к палате с опытным в ЛГ персоналом; отделению

интенсивной терапии с соответствующим опытом; к специализированной амбулаторной службе; неотложной помощи; к диагностическим исследованиям, включая ЭхоКГ, компьютерную томографию, ядерное сканирование, магнитный резонанс, ультразвук, нагрузочное тестирование, исследование функции легких и катетеризацию сердца. Референтным центрам также рекомендуется установить связи с другими службами, которые необязательно должны быть в одном месте: генетика, ревматология, семейное планирование, легочная эндартерэктомия, трансплантация легких, ВПС у взрослых [2]. В РКДЦ диагностические, консультативные и лечебные службы, за исключением генетики и трансплантологии, находятся даже под одной административной и территориальной крышей, что в условиях интенсификации здравоохранения значительно ускоряет и оптимизирует процесс ведения больных ЛГ.

Программам физической реабилитации больных в кросс-профессиональной системе уделяется большое внимание в рекомендациях по ЛГ [1]. При этом признается факт недостаточности знаний об оптимальных методах физической реабилитации, интенсивности и продолжительности тренировок [1, 4]. Созданные в РКДЦ условия позволяют проводить контролируемую реабилитацию детей, беременных, рожениц, больных после коррекции порока сердца и т.д. как в стационаре (детское и женское кардиологические отделения, отделение восстановительного лечения), так и амбулаторно (у специалистов различного профиля) и в кардиологическом санатории [5]. В последнем осуществляются программы санаторно-курортного лечения беременных, женщин с детьми, взрослых больных, в т.ч. перенесших хирургическое лечение.

Референтным центрам ЛГ следует проводить клинический аудит приверженности рекомендациям, оценивать выживаемость больных, сравнивать результаты работы с другими центрами страны, участвовать во II и III фазах клинических исследований по ЛАГ и ХТЭЛГ [1]. В РКДЦ в обязанности клинико-экспертного отделения входит не только осуществление аудита, но и ведение регистра больных ИЛАГ для эффективного взаимодействия с министерством здравоохранения республики в аспекте лекарственного обеспечения орфанной патологии.

Экспертным центрам рекомендуют регулярно проводить обучение всем аспектам ЛГ соответствующих специалистов. В особенности, образование должно быть нацелено на молодых врачей, также и пожилых коллег [1]. Сотрудники Ижевской мед-академии, работающие в РКДЦ, популяризируют и актуализируют тематику ЛГ среди студентов, слушателей курсов повышения квалификации, врачей [6]. Большую образовательную функцию в обуче-

нии специалистов по ЛГ выполняют федеральные центры страны — Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова “РКНПК”, Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева, Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой. С этими институтами установлены тесные рабочие контакты, в т. ч. телемедицина, позволяющая оперативно консультировать пациентов республики у ведущих специалистов страны.

Европейское руководство по ЛГ рекомендует установить связи с национальными и/или европейскими организациями пациентов с ЛГ [1]. В Удмуртской Республике активно функционирует общество больных орфанной патологией, играющее важную роль в социально-психологической поддержке пациентов, во взаимодействии с врачами и чиновниками здравоохранения в получении ЛАГ-специфических средств.

Ведущий мировой специалист по ЛГ профессор Nazzareno Galie из Университета Болоньи назвал ЛАГ той кардиоваскулярной патологией, в медикаментозном лечении которой происходят самые революционные процессы. Начиная с 1995г в США и с 2001г в Европе, были зарегистрированы 12 препаратов 5 новейших классов лекарственных средств для таргетного (целевого) лечения ЛАГ, воздействующих на три основных звена патогенеза ЛАГ, связанных с дисфункцией эндотелия: АРЭ, блокирующие эффекты эндотелина-1 (бозентан, мацитентан, амбризентан), препараты пути оксида азота — сам NO, иФДЭ-5, восполняющие дефицит NO (силденафил, тадалафил, варденафил) и активатор растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) риоцигуат и простаиноиды, восполняющие дефицит эндогенного простациклина (эпопростенол, трепростинил, илопрост, берапрост), и селективный агонист IP-рецепторов P_gI₂ селексипаг [1, 7].

Силденафил — пока единственный иФДЭ-5, применяемый в России для лечения ЛАГ. Мета-анализ 4 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с участием 545 пациентов показал, что терапия силденафилом существенно снижала частоту клинического ухудшения ЛАГ в сравнении с плацебо и увеличивала дистанцию 6-минутной ходьбы, улучшала функциональный класс по классификации Всемирной организации здравоохранения (ФК-ВОЗ), гемодинамические показатели и медицинские аспекты качества жизни больных [8]. Силденафил, однако, не снижал общую смертность больных и показатель одышки Борга, не влиял на частоту серьезных побочных эффектов и, наоборот, был связан с более высокой частотой легких и умеренных нежелательных явлений [8]. Известно, что до 60% больных ЛАГ не отвечают на терапию силденафилом из-за низкого уровня эндогенного

NO или нарушения чувствительности рГЦ, ведущего к выраженному снижению продукции циклического гуанозин-монофосфата (цГМФ) [9]. Более того, когда ФДЭ-5 заблокирована, другие изоферменты ФДЭ могут ее компенсировать [10].

В педиатрической практике силденафил разрешен в Европе, Канаде, официально запрещен в России; Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США FDA (Food and Drug Administration) не рекомендует использовать силденафил у детей 1-17 лет: малые дозы препарата оказались неэффективными, а высокие дозы в монотерапии повышали смертность больных [11]. Это заключение было основано на результатах РКИ STARTS-1 и STARTS-2 (Sildenafil in Treatment-Naïve Children, Aged 1-17 Years, With Pulmonary Arterial Hypertension), в которых 235 детей (возраст 1-17 лет; масса тела ≥8 кг) с ИЛАГ и ЛАГ-ВПС исходно получали низкие, средние или высокие дозы силденафила или плацебо (STARTS-1), а затем были рандомизированы на лечение различными дозами силденафила (STARTS-2) [12]. Через 16 нед. лечения пиковое потребление O₂, функциональная способность, среднее давление в легочной артерии и резистентность легочных сосудов улучшились в группах средних и высоких доз силденафила в сравнении с плацебо, тогда как малые дозы оказались неэффективными. Через 3 года лечения силденафилом частота летальных исходов составила 9%, 14% и 20% в группах низких, средних и высоких доз, соответственно [12]. В целом, риск смертей оказался наивысшим у старших детей и подростков с ИЛАГ, кто имел худшие гемодинамические показатели. Дети с массой тела <20 кг и больные ЛАГ-ВПС не имели подобного риска. Хотя причины такого повышения смертности среди детей неизвестны, признано, что высокие дозы силденафила ведут к неблагоприятному соотношению риск-польза, когда используются в монотерапии [12, 13].

В США и Европе вместо силденафила стали применять длительнодействующий иФДЭ-5 тадалафил, в т. ч. в детской практике. В ретроспективном исследовании была продемонстрирована безопасность и потенциальная эффективность терапии тадалафилом у педиатрических пациентов с ЛАГ [14]. У 29 из 33 больных силденафил был заменен на тадалафил. Повторная катетеризация сердца показала достоверное улучшение среднего давления в легочной артерии и индекса резистентности легочных сосудов у 14 из 29 детей [14]. Варденафил, другой селективный иФДЭ-5, был изучен в РКИ у взрослых больных в Китае и улучшал тест 6-минутной ходьбы [15], но не получил одобрения FDA [11].

В связи с необходимостью преодоления частой клинической неэффективности иФДЭ-5 был внедрен в практику прямой стимулятор рГЦ, повыша-

ющий уровень цГМФ без участия NO, риоцигуат [16]. В физиологических условиях рГЦ активируется NO и катализирует синтез цГМФ, который вызывает вазодилатацию и ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, фиброз и агрегацию тромбоцитов [10]. У больных ЛАГ сигнальный путь NO-рГЦ-цГМФ поврежден на многих этапах, и снижение уровня NO — частое проявление заболевания [10, 16]. В РКИ у 443 больных ЛАГ (44% и 6% получали исходную терапию АРЭ или простаноидами, соответственно), леченных риоцигуатом в дозе до 2,5 мг 3 раза в сут., было продемонстрировано улучшение переносимости физических нагрузок, гемодинамических показателей, ФК-ВОЗ и времени до клинического ухудшения [17]. Повышение толерантности к нагрузкам было отмечено и у пациентов, уже получавших ЛАГ-терапию [17]. При этом, комбинация риоцигуата и иФДЭ-5 противопоказана из-за гипотонии и других существенных побочных эффектов [17].

Комбинированная терапия является очень заманчивым вариантом одновременного воздействия на различные звенья патогенеза ЛАГ, потенциально обеспечивающим синэргичную пользу и существенное улучшение в сравнении с монотерапией, но высокая стоимость такой стратегии является ограничивающим фактором [11]. Показано, что комбинация бозентана, силденафила и ингаляционного илопроста может повысить выживаемость и снизить потребность в трансплантации легких у взрослых больных ЛАГ [18]. Мета-анализ 6 РКИ с комбинированной терапией 858 пациентов бозентаном или другим АРЭ, иФДЭ-5 или простаноидами показал снижение риска клинического ухудшения (относительный риск 0,48; 95%-й доверительный интервал 0,26-0,91; $p=0,023$), существенное повышение дистанции 6-минутной ходьбы на 22 м и снижение среднего легочного артериального давления, давления в правом предсердии и резистентности легочных сосудов, в сравнении с контрольной группой [19].

Комбинированная терапия может быть использована последовательно или сразу изначально. Последовательные комбинации — наиболее широко распространенная стратегия в РКИ и в клинической практике: добавление к монотерапии второго, а затем и третьего препарата в случаях неадекватных клинических результатов или при ухудшении [1]. Один из соавторов Европейских рекомендаций по ЛГ профессор Marc Humbert (Франция) выделяет три варианта комбинированной ЛАГ-терапии:

- медленная последовательная комбинация после клинического ухудшения — “вероятно, худшая стратегия” (добавление второго препарата через месяцы/годы после первого);
- быстрая (“агрессивная”) последовательная комбинация, если недостигнуты цели лечения

(добавление второго препарата через 3-6 мес. после первого);

- начальная (“предупредительная”) комбинация двух или трех лекарств.

Появляются результаты исследований, свидетельствующие о большей эффективности именно начального назначения комбинированной ЛАГ-терапии средствами различного патогенетического действия, в частности, тадалафилом и амбризентаном AMBITION (the AMBriSentan and Tadalafil in patients with pulmonary arterial hypertension trial) [20], нежели монотерапии отдельными препаратами.

Бозентан (Траклип®, Actelion Pharmaceuticals, Швейцария) по праву считается “золотым” стандартом, “блокбастером” в лечении ЛАГ [6, 10]. Высокая эффективность и безопасность препарата были подтверждены при лечении >157 тыс пациентов по всему миру, включая детей в возрасте 2-17 лет. Бозентан был исследован при ЛАГ (идиопатической, ассоциированной с болезнями соединительной ткани, с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека, и синдромом Эйзенменгера) в многочисленных РКИ, которые показали уменьшение тяжести и выраженности симптомов, улучшение ФК-ВОЗ, гемодинамики, ЭхоКГ и Допплеровских показателей, качества жизни больных, переносимости физических нагрузок, предотвращение прогрессирования заболевания и увеличение времени до клинического ухудшения [1, 6, 11]. Повышение уровня печеночных трансаминаз (вследствие конкуренции бозентана с желчными солями) отмечалось у 2,7% детей и 7,8% больных ≥ 12 лет [11]. Специальная диспергируемая “клеверная” лекарственная форма бозентана была одобрена к применению у детей в Европе и России [21].

Мацитентан (Опсамит®, Actelion Pharmaceuticals, Швейцария) — новый двойной АРЭ, созданный для повышения эффективности и безопасности терапии за счет тканевой специфичности препарата. Мацитентан (как и его фармакологически активный метаболит) обладает высокой афинностью к рецепторам А и В эндотелина-1, имеет улучшенные физико-химические свойства за счет увеличения доли неионизированных форм молекулы, что позволяет препарату проникать через липофильные клеточные мембраны, повысить пенетрацию препарата в ткани, иметь терапевтические преимущества и обеспечить более мощное воздействие на аутокринно-паракринные эффекты эндотелина-1 [22]. Мацитентан стал первым ЛАГ-препаратом, в РКИ которого первичными конечными точками были заболеваемость и смертность [10]. SERAPHIN (Study with Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary arterial Hypertension to Improve clinical outcome) — длительное исследова-

ние мацитентана с оценкой клинических событий, наиболее крупное из проведенных за последние годы РКИ у больных ЛАГ: 742 пациента получали лечение мацитентаном или плацебо в течение в среднем 115 нед. Оценивалось время от начала терапии до первого наступления комбинированной конечной точки: смерти или предсердной септостомии, или трансплантации легких, или инициации терапии внутривенными или подкожными формами простаноидов, или другое ухудшение ЛАГ. Применение мацитентана в дозе 10 мг 1 раз в сут. способствовало снижению риска этой конечной точки на 45% ($p < 0,001$) [23]. Лечение оказалось эффективным как у больных, получавших специфическую ЛАГ-терапию, так и у ранее нелеченных (“наивных”) пациентов. Терапия характеризовалась благоприятным профилем безопасности. Частота более чем 3-кратного повышения уровня трансаминаз была незначительной: 3,8% при приеме мацитентана в дозе 10 мг, 4,5% — в группе плацебо. Было отмечено снижение уровня гемоглобина ≤ 8 г/дл у 4,3% больных, получавших 10 мг мацитентана [23].

Важным аспектом клинической эффективности и экономической привлекательности мацитентана стало снижение риска и частоты госпитализаций больных ЛАГ [24]. Риск госпитализаций от всех причин снизился на 32,3% ($p = 0,0051$) в группе мацитентана. Частота госпитализаций по всем причинам и число койко-дней уменьшились на 33,1% ($p = 0,0005$) и 31,0% ($p = 0,0336$), соответственно. Риск госпитализаций в связи с ЛАГ был снижен на 51,6% ($p < 0,0001$) при лечении 10 мг мацитентана. Частота ЛАГ-госпитализаций и количество госпитальных дней было уменьшено на 49,8% ($p < 0,0001$) и 52,3% ($p = 0,0003$), соответственно. Риск не-ЛАГ-госпитализаций был одинаковым во всех группах. Таким образом, мацитентан при длительном применении в разовой суточной дозе 10 мг существенно снизил риск и частоту госпитализаций от всех причин, благодаря уменьшению риска и частоты связанных с ЛАГ госпитализаций [24]. В настоящее время проходят крупные исследования по изучению эффективности и безопасности мацитентана в детской практике, при ХТЭЛГ, синдроме Эйзенменгера, портوپульмональной гипертензии и др.

Еще одним инновационным препаратом, уже используемым для лечения ЛАГ в США и Европе, стал селексиаг (Аптрави®, Actelion Pharmaceuticals, Швейцария) — пероральный селективный агонист IP-рецепторов простациклина. Хотя селексиаг и его метаболит имеют сходные с эндогенным простациклином способы действия (стимуляция IP-рецепторов), они химически отличаются от простациклина другой фармакологией [1]. В пилотном РКИ у больных ЛАГ, получавших стабильную терапию АРЭ и/или иФДЭ-5, селексиаг снизил рези-

стентность легочных сосудов через 17 нед. лечения [25]. В III фазе РКИ GRIPHON (Prostacyclin (PGI₂) Receptor agonist In Pulmonary arterial HypertensiON) с оценкой событий у 1156 больных ЛАГ было показано, что селексиаг один или в добавление к моно- или двойной терапии АРЭ и/или иФДЭ-5, оказался способным снизить на 39% (отношение шансов в сравнении с группой плацебо 0,60; 99%-й доверительный интервал 0,46–0,78; $p < 0,001$) комбинированную конечную точку заболеваемости и смертности (включавшую смерть от всех причин, госпитализации вследствие ухудшения ЛАГ, прогрессирование ЛАГ, потребовавшее трансплантацию легких или предсердную септостомию, инициацию парентеральных простаноидов или хроническое применение кислорода) [26]. Существенные различия в летальности между двумя группами отсутствовали.

Текущие доказательства, полученные в РКИ при ЛАГ, показывают, что:

- монотерапия способна снизить краткосрочную смертность (мета-анализы) и улучшить отдаленные исходы (РКИ SERAPHIN, GRIPHON) у впервые выявленных и диагностированных ранее больных ЛАГ;

- последовательная комбинированная терапия способна улучшить краткосрочные (мета-анализы) и долгосрочные (РКИ SERAPHIN, GRIPHON) исходы у большинства ЛАГ-пациентов;

- начальная комбинированная терапия способна улучшить отдаленные исходы в сравнении с монотерапией (РКИ AMBITION) у не леченных ранее больных ЛАГ; начальная комбинация превосходит монотерапию при прямых сравнениях.

Различные стадии клинических испытаний проходят новые препараты для лечения ЛАГ: ингибитор тирозинкиназы нилотиниб, частичный антагонист D₂-дофаминовых рецепторов, адренергический антагонист, антагонист 5HT_{2a,2b}-серотониновых рецепторов тергурид и др. Перспективными также являются РКИ с регенеративными стратегиями, ранняя запись на трансплантацию легких, основанная на ответе на медикаментозную терапию и прогностических показателях. Будущее в лечении ЛАГ выглядит многообещающим.

Заключение

Таким образом, хорошо организованная специализированная мультидисциплинарная система ведения больных ЛГ и лечение ЛАГ-специфическими препаратами являются важнейшими факторами в снижении заболеваемости и смертности. Межпрофессиональный подход к оказанию помощи пациентам с ЛГ в условиях регионального центра и терапия ЛАГ-таргетными лекарствами позволяют существенно повысить выживаемость больных.

Литература

- Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015; 46: 903-75.
- Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Thorax* 2008; 63(Suppl 2): ii1-41.
- Vachiery JL, Gaine S. Challenges in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 313-20.
- Grunig E, Lichtblau M, Ehlken N, et al. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2012; 40: 84-92.
- Gaisin IR, Valeeva RM, Shilina LV, et al. Effectiveness of specialized management for pregnant women with cardiovascular pathology in the Udmurt Republic. *Practical medicine* 2015; 2(3): 67-73. Russian (Гайсин И.Р., Валеева Р.М., Шилина Л.В. и др. Эффективность специализированной помощи беременным с кардиоваскулярной патологией в Удмуртской Республике. *Практическая медицина* 2015; 2(3): 67-73).
- Gaisin IR, Ezhov AV, Maximov NI, et al. Pulmonary hypertension: work-book. Ed. Gaisin IR. Izhevsk 2015: 52 p. Russian (Гайсин И.Р., Ежов А.В., Максимов Н.И. и др. Легочная гипертензия: учебное пособие. Под ред. И.Р. Гайсина. Ижевск 2015: 52 с).
- Galiè N, Corris PA, Frost A, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Card* 2013; 62(25), Suppl.: D60-72.
- Wang R-C, Jiang F-M, Zheng Q-L, et al. Efficacy and safety of sildenafil treatment in pulmonary arterial hypertension: a systematic review. *Respir Med* 2014; 108: 531-7.
- Leuchte HH, Schwaiblmair M, Baumgartner RA, et al. Hemodynamic response to sildenafil, nitric oxide, and iloprost in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2004; 125: 580-6.
- Guha M. First-in-class guanylate cyclase stimulator approved for PAH. *Nature biotechnology* 2013; 31(12): 1064.
- Abman SH, Hansmann G, Archer SL, et al. Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation* 2015; 132: 1-63.
- Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012; 125: 324-34. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.016667.
- Abman SH, Kinsella JP, Rosenzweig EB, et al.; Pediatric Pulmonary Hypertension Network (PPHNet). Implications of the U.S. Food and Drug Administration warning against the use of sildenafil for the treatment of pediatric pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187: 572-5. doi: 10.1164/rccm.201210-1928PP.
- Takatsuki S, Calderbank M, Ivy DD. Initial experience with tadalafil in pediatric pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Cardiol* 2012; 33: 683-8.
- Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, et al.; Efficacy and Safety of Vardenafil in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (EVALUATION) Study Group. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1723-9. doi: 10.1164/rccm.201101-0093OC.
- Stasch J-P, Pacher P, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation* 2011; 123(20): 2263-73. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981738.
- Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 330-40.
- Hoepfer MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, et al. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 26: 858-63. doi:10.1183/09031936.05.00075305.
- Galiè N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J* 2010; 31: 2080-6.
- Galiè N, Barberá JA, Frost AE, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373: 834-44.
- Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D, et al. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68: 948-55. doi:10.1111/j.1365-2125.2009.03532.x.
- Gatfield J, Mueller Grandjean C, Sasse T, et al. Slow receptor dissociation kinetics differentiates macitentan from other endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial smooth muscle cells. *PLoS One* 2012; 7(10): e47662.
- Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369(9): 809-18.
- Channick RN, Delcroix M, Galiè N, et al. The effect of macitentan on long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension by WHO functional class: data from the randomized controlled SERAPHIN study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: A4783.
- Simonneau G, Torbicki A, Hoepfer MM, et al. Selexipag, an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012; 40: 874-80.
- Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373(26): 2522-33.

Приверженность лечению: современный взгляд на знакомую проблему

Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю.

ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

Проблема приверженности лечению — одна из наиболее значимых для современной медицины и общества. В статье рассматриваются основные аспекты проблемы приверженности терапии: современный взгляд на вопросы терминологии по данной проблеме, классификацию различных факторов, влияющих на приверженность, методы диагностики приверженности, представлен краткий обзор способов улучшения приверженности, предлагаемых современной наукой для использования в клинической практике. Подтверждена необходимость рассмотрения вопросов, связанных с приверженностью терапии, с обязательным учетом качества этой терапии, т.к. только приверженность пациентов качественному лечению позво-

лит достичь его главных целей: улучшению прогноза заболевания, жизни и повышению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: приверженность, многофакторность, качество лечения.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(1): 91–95
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-91-95>

Поступила 08/11-2016

Принята к публикации 15/11-2016

Treatment adherence: modern view on a well known issue

Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Martsevich S. Yu.

National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow, Russia

The treatment adherence problem is one of the most significant for medicine and society. The article focuses on the main aspects of the adherence problem: modern view on terminology of this issue, various factors classification influencing adherence, diagnostics of adherence. A review is presented of the ways to improve adherence, that are provided by modern science to apply into clinical practice. The necessity confirmed, to consider the issues related to adherence, with obligatory

taking the quality of such therapy, as only high quality treatment can be, being adhered, successful in the main goals: improvement of prognosis of the disease and life, improvement of patients life quality.

Key words: adherence, compliance, multifactority, treatment quality.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(1): 91–95
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-91-95>

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ВР — врачебные рекомендации, КР — клинические рекомендации.

Введение

Проблема приверженности выполнению врачебных рекомендаций берет свое начало у истоков медицины, однако наибольшего развития и значимости она достигла в эру бурного развития фармакологии и фармакотерапии. Научному изучению проблемы приверженности скоро исполнится полвека: первая публикация, посвященная вопросам выполнения пациентами врачебных назначений, датируется 1967г, и число научных работ по этой теме неуклонно растет из года в год. Это свидетельствует о высокой значимости проблемы приверженности, что было отмечено в специальном докладе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2003г [1]. Вопросы приверженности не потеряли своей актуальности в наше время: десятилетие спустя после доклада ВОЗ, на европейских, американ-

ских, азиатских, всемирных конгрессах по различным вопросам медицины и здравоохранения проблема приверженности остается в ряду ведущих и особо значимых тем.

В настоящее время неудовлетворительная приверженность является еще одним доказанным фактором риска при любых заболеваниях, который снижает эффективность и повышает затраты на лечение, увеличивает риск развития различных осложнений, ухудшает прогноз заболевания и жизни [2, 3]. Наиболее уязвимыми в отношении неудовлетворительной приверженности лечению являются пациенты с хроническими заболеваниями, протекающими малосимптомно или бессимптомно, требующими длительного, нередко, пожизненного, выполнения врачебных рекомендаций [2, 4, 5].

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: yuvlu@mail.ru

[Лукина Ю. В.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, Кутишенко Н. П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии].



Рис. 1 Терминология по проблеме приверженности.

Результаты многочисленных работ выявили ряд фактов и особенностей рассматриваемой проблемы. Во-первых, отмечено большое многообразие терминов по теме приверженности, что свидетельствует о ее многозначности. Во-вторых, выявлено очень большое количество факторов, оказывающих влияние на приверженность лечению, что существенно усложняет задачи по решению этой проблемы. В-третьих, до сих пор так и не найдены метод “золотого стандарта” диагностики и универсальная стратегия повышения приверженности лечению. За последние 30 лет ряд исследователей, в принципе, отмечает отсутствие заметного прогресса в исследовании проблемы приверженности и малую эффективность большинства предложенных способов по ее улучшению. Таким образом, целый ряд вопросов по проблеме приверженности в настоящее время выглядят нерешенными.

Терминология по проблеме

Историю изменений научных представлений о приверженности и способах решения этой проблемы можно проследить по истории появления разнообразных терминов, связанных с этой тематикой [6]. Первоначально в научных публикациях применялся термин “compliance” (англ. — податливость), в настоящее время используемый все реже, преимущественно, в случаях отражения факта количественного использования лекарственного препарата. При смене патерналистской модели поведения в отношениях “врач-пациент” на модель сотрудничества, появился термин — “concordance” (англ. — согласие), подчеркивающий большую вовлеченность больного в процесс лечения. Наиболее популярным, вытеснившим предшествующие

термины, стало понятие “adherence” (англ. — приверженность, следование), заключающее в себе основной смысл словосочетания “приверженность терапии”, как степень соблюдения врачебных рекомендаций (ВР). Для обозначения продолжительности выполнения больным различных назначений врача используется термин “persistence” (англ. — упорство, настойчивость) [6]. Появляются различные уточняющие эпитеты, отражающие различные аспекты основного понятия:

- намеренная (intentional) — сознательное невыполнение рекомендаций врача, отказ от лечения, и непреднамеренная (unintentional) — как правило, связанная с забывчивостью — приверженность, точнее, неприверженность;

- потенциальная — готовность пациента выполнять назначения врача, и фактическая — реальное следование ВР;

- устойчивые словосочетания: приверженность белого халата — повышение приверженности лечению перед визитом к врачу, “здоровая” приверженность — характеризует модель поведения, свойственную человеку, который самостоятельно стремится к здоровому образу жизни и выполнению всех рекомендаций по улучшению здоровья [3, 5-8].

Помимо термина “приверженность” в английском языке появилось антонимичное ему понятие “неприверженности” (nonadherence), которое по аналогии с приверженностью включает ряд терминов: “defaulting” (англ. — невыполнение обязательств) — отказ больного начинать прием лекарственных препаратов; “nonpersistence” (соответственно, неустойчивость) — несогласие принимать препараты длительно, досрочное самостоятельное

прекращение терапии; рациональная неприверженность — отказ от лечения из-за нежелательных явлений последнего [9] (рисунок 1).

Терминология по проблеме приверженности обычно англоязычная: в русском языке все многообразие терминов вмещает в себя слово “приверженность”, используемое иногда с рядом эпитетов; в ряде случаев, также переводных: намеренная, непреднамеренная, потенциальная, фактическая и т.д. С точки зрения филологии использование термина “приверженность (к) лечению” в русском языке неверно, однако других вариантов и замены этому словосочетанию, ошибочному с точки зрения лексической и семантической сочетаемости, не предложено [10].

Диагностика приверженности

Следует отметить, что метода “золотого стандарта” для диагностики приверженности к лечению до сих пор не существует — ни один из предлагаемых в настоящее время способов не является абсолютно надежным. Все методы подразделяются на прямые — измерение концентраций препаратов и их метаболитов в различных биологических средах: моча, кровь, слюна и др. Эти методы сложно применимы в рутинной клинической практике, дороги, к тому же, в связи с целым рядом этических моментов, доступны к использованию только в рамках клинических исследований, в которых получено согласие пациента на забор у него биологического материала. К косвенным способам оценки приверженности относятся анкетирование и опрос больных, оценка дневников самоконтроля пациентов, подсчет использованного препарата, учет выписанных и реализованных рецептов, оценка различных физиологических маркеров и клинического ответа пациентов, использование различных электронных устройств, начиная от встроенных электронных “чипов” в упаковки препарата и заканчивая современными системами мониторинга приема лекарственных препаратов, состоящих из принимаемого внутрь микросенсора, который активируется в желудочном соке, и наружного датчика, регистрирующего сигналы микросенсора [11, 12]. Последние методы хотя и обладают большей объективностью результатов, однако очень дороги и пока не находят широкого применения в рутинной клинической практике.

Многофакторность приверженности

Сложность решения вопросов, связанных с приверженностью лечению, может объясняться многофакторностью данной проблемы: по данным ВОЗ определено >250 факторов, в той или иной степени влияющих на соблюдение больными ВР. Согласно классификации ВОЗ эти факторы подразделяют на 5 групп: факторы, связанные с пациентами, факторы, связанные с врачами и организацией системы здравоохранения, факторы лекар-

ственной терапии, факторы заболевания и группа социально-экономических факторов [1]. Наиболее хорошо изученной является группа факторов, связанных с пациентами. Однако в результатах многочисленных исследований единообразие данных по данному вопросу отсутствует. Возможными факторами плохой приверженности выполнению ВР разные авторы называют молодой и старческий возраст, мужской пол, низкий уровень доходов, курение, забывчивость, недоверие к врачу, неверие в успех терапии и др. [13, 14]. По мнению других авторов в настоящее время все большее влияние приобретают факторы, связанные с врачами и организацией системы здравоохранения. Бесспорно и значительное влияние группы факторов фармакотерапии [15, 16]. Врачи не всегда назначают лекарственные препараты согласно клиническим рекомендациям (КР) или отменяют препараты с доказанным действием, назначенные в других медицинских учреждениях; нередко инертны в достижении целевых уровней показателей эффективности проводимой терапии, часто безынициативны в выявлении, определении и регистрации нежелательных явлений лекарственного лечения; не следуют положениям официальных инструкций к лекарственным средствам; иногда рекомендуют медикаментозные препараты с недоказанной эффективностью или относящиеся к III классу КР, что соответствует вреду и/или отсутствию пользы от назначения такого лекарственного средства. В таких случаях хорошая приверженность пациента выполнению ВР будет скорее во вред, чем во благо его здоровью. Таким образом, проявляется неразрывная связь проблемы приверженности терапии с вопросами качества этой терапии.

Методы повышения приверженности.

Единая стратегия по повышению приверженности лечению до настоящего времени не разработана, рядом авторов предпринята попытка определить ключевые позиции стратегии. Согласно предложенной Osterberg L и Blaschke T. классификации, все методы улучшения приверженности можно объединить в четыре группы:

— повышение информированности пациентов, т.к. доказано, что человек лучше привержен тем действиям, смысл и цель которых он знает и понимает. С этой целью для больных различными заболеваниями или с факторами риска организуют специальные школы здоровья. Привлечение родственников больного к процессу лечения нередко способствует повышению приверженности терапии;

— оптимизация режима приема лекарственных препаратов. Отмечено, что наилучшим в плане приверженности является режим: “одна пилюля один раз в день”. Однако, учитывая обширную коморбидность, имеющуюся у современных пациентов,

такой режим лечения является крайне редким. Поэтому, для реализации методов данной группы, применяют различные напоминания: создание специальных упаковок лекарственных препаратов с указанием дней недели, времени приема (утро-вечер) лекарства; рассылка sms-сообщений, телефонные звонки больным и др.;

- улучшение доступности медицинской помощи, в т.ч. уменьшение времени ее ожидания;

- создание качественных отношений врач-пациент, обеспечивающих высокую степень доверия больных своим лечащим докторам. Главная задача в осуществлении методов этой группы, а также первой группы, является грамотное, качественное, информативное, достаточное по времени консультирование пациентов [11].

С другой стороны, требуют разрешения вопросы, связанные с врачебной приверженностью выполнению КР. Согласно клиническому руководству NEHI (New England Healthcare Institute), являющегося частью крупного проекта по усовершенствованию системы здравоохранения США, улучшению приверженности врачей способствуют следующие 5 направлений:

- внедрение инноваций в процесс создания и использования КР: привлечение врачей в процесс разработки и обсуждения КР; проведение новых исследований для дальнейшего развития и улучшения КР; создание “работающих” КР, чему способствует ясность и языковая доступность, простота изложения, высокая доказательность, эффективность в достижении желаемых целей, удобство для использования в клинической практике и гибкость подходов (возможность индивидуализации), применение мультидисциплинарных решений (врачи, организаторы здравоохранения, страховщики и др.), обязательное документирование и регулярные обновления КР в свете введения новых достижений науки.

- обучение врачей применению КР в своей клинической практике, начиная со студенческой скамьи и на протяжении всей профессиональной карьеры.

- обмен информацией между врачами, что позволяет работникам практического здравоохранения сравнить данные своей работы с результатами других врачей, способствует повышению приверженности КР.

- инвестиции в информационные (ИТ) инновации, упрощающие использование КР в клинической практике и помогающие врачам в принятии клинических решений.

- совершенствование системы медицинского страхования в ракурсе повышения заинтересованности врачей придерживаться КР на практике [17].

В РФ также предпринимаются первые шаги по усовершенствованию образовательной системы

в области медицины и здравоохранения, в частности, вводится балльная аккредитация медицинских работников в рамках новой системы непрерывного медицинского образования.

Современный взгляд на проблему

Анализ вышеперечисленных аспектов проблемы приверженности терапии выявил следующие факты: при всей важности и признанной значимости группы факторов, связанных с пациентами, и близкой к ней группы факторов заболевания, по-видимому, точка приложения усилий по улучшению приверженности должна быть смещена в сторону факторов двух оставшихся групп: связанных с врачами и с лекарственным лечением. По аналогии с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, факторы групп пациента и заболевания, чаще выглядят, как немодифицируемые, т.к., действительно, сложно поддаются изменениям или не поддаются им вовсе. Именно поэтому большинство современных мер по улучшению приверженности терапии выглядят малоэффективными и в целом дают неудовлетворительные, разочаровывающие результаты. Похоже, что врачебному сообществу в вопросах решения проблемы приверженности придется начинать с себя. Врач должен, во-первых, предоставить пациенту полную информацию о его заболевании, осложнениях болезни, прогнозе здоровья и жизни, основных способах лечения и его задачах, с целью создать мотивацию на строгое и регулярное выполнение всех лечебных и профилактических ВР, во-вторых, назначить качественное лечение, соответствующее современным КР и учитывающее все имеющиеся у пациента показания/противопоказания к назначению такой терапии, что еще раз подчеркивает тесную взаимосвязь и необходимость рассмотрения вопросов приверженности с учетом качества терапии. В связи с этим фактом хорошо известное изречение американского детского хирурга Купа Ч. Э. — “лекарства не действуют, если больной не принимает их” — можно заменить следующим: “Бессмысленно принимать препараты с недоказанным эффектом”. Комплексное исследование проблемы приверженности с учетом качества назначаемого лечения до настоящего времени не проводилось. Безусловно, необходимо признать, что для увеличения степени соблюдения больными всех врачебных назначений следует использовать все имеющиеся в арсенале современной медицины способы, улучшающие приверженность.

Заключение

Несмотря на пять десятилетий, посвященных исследованию научно-клинических вопросов, касающихся приверженности терапии, в настоящее время множество из них так и не решено. Проблема приверженности была и остается одной из самых сложных и трудно решаемых, что при-

знают большинство авторов, занимающихся изучением данной темы. Вероятней всего, это объясняется тем, что в приверженность вносят свой вклад очень большое количество факторов, влияющих на совершенно разные стороны этого многогранного и многоликого (судя по многочисленным тер-

минам) понятия, одним из немаловажных аспектов которого является неотделимость от вопросов качества назначаемого лечения. По-видимому, дальнейшее изучение и решение проблемы приверженности должно идти именно в этом направлении.

Литература

1. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, Geneva, WHO 2003; 211 pp.
2. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013; 34: 2940-8.
3. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence. Its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009; 119: 3028-35.
4. Van Dulmen S, Sluijs E, van Dijk L, et al. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. *BMC Health Service Research*, 2007; 7: 55.
5. Pruijm M, Schneider M-P, Burnier M. Patient adherence and the pharmacological treatment of arterial hypertension. *ESH scientific letter*, 2010; 11 (7) available at www.viamedical.pl
6. Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence terminology and definition. *Value in Health*, 2008, 11(1): 44-7.
7. Martsevich SY, Navasardyan AR, Kutishenko NP, et al. The assessment of compliance to the use of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation according to the PROFILE register. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2014; 10(6): 625-30. Russian (Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишенко Н.П., Захарова А.В. Оценка приверженности к приему новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ. *РФК* 2014; 10(6): 625-30).
8. Laufs U, Retting-Ewen V, Bohm M. Strategies to improve drug adherence. *Eur Heart J* 2011; 32: 264-8.
9. Levina IL. On the term "adherence (to) treatment". *Bulletin of the Kuzbass scientific centre*. 2013; 17: 51-3. Russian (Левина И.Л. О понятии "приверженность (к) лечению". *Вестник Кузбасского научного центра* 2013; 17: 51-3).
10. Garner JB. Problems of nonadherence in cardiology and proposals to improve outcomes. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1495-501.
11. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-97.
12. Eisenberger U, Wüthrich RP, Bock A, et al. Medication adherence assessment: high accuracy of the new Ingestible Sensor System in kidney transplants. *Transplantation* 2013; 96(3): 245-50.
13. Warren JR, Falster MO, Fox D, et al. Factors influencing adherence in long-term use of statin. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2013 Published online: wileyonlinelibrary.com DOI: 10.1002/pds.3526
14. Khokhlov AL, Lisenkova LA, Rakov AA. Analysis of the determinants of adherence to antihypertensive therapy. *Good clinical practice* 2003; (4): 59-66. Russian (Хохлов А.Л., Лисенкова Л.А., Раков А.А. Анализ факторов, определяющих приверженность к антигипертензивной терапии. *Качественная клиническая практика* 2003; (4): 59-66).
15. AB E, Denig P, van Vliet T, Dekker J. Reasons of general practitioners for not prescribing lipid-lowering medication to patients with diabetes: a qualitative study. *BMC Fam Pract* 2009 21; 10: 24.
16. Caulina EM, Didur MD. The problem of low adherence of physicians outpatient practices to undertake comprehensive rehabilitation of patients with arterial hypertension. *Scientific notes of Saint-Petersburg state medical University n.a. Acad. I. P. Pavlov*, 2009; 1: 65 p. Russian (Каулина Е.М., Дидур М.Д. Проблема низкой приверженности врачей амбулаторной практики к проведению комплексных реабилитационных мероприятий у больных артериальной гипертензией. *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова* 2009; 1: 65 с).
17. Improving physician adherence to clinical practice guidelines. Barriers and strategies for change. *New England Healthcare Institute* 2008; 55 pp.

О связи между инсультом и загрязнением воздуха взвешенными частицами. Меры профилактики

Колпакова А. Ф.

ФГБУН Институт вычислительных технологий СО РАН. Новосибирск, Россия

В статье освещены современные представления о связи загрязнения атмосферного воздуха взвешенными частицами — particulate matter (PM) с заболеваемостью и смертностью от мозгового инсульта. Рассмотрены результаты исследований кратковременного и длительного влияния PM на сердечно-сосудистую систему человека в зависимости от их размера, происхождения, химического состава, концентрации в воздухе, а также меры профилактики инсульта.

Ключевые слова: загрязнение воздуха, взвешенные частицы, инсульт, профилактика инсульта.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(1): 96–99
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-96-99>

Поступила 10/08-2016

Принята к публикации 07/10-2016

On the relation of stroke and air pollution with particulate matter. Prevention actions

Kolpakova A. F.

FSBSI Institute of Computational Technologies SR RAS. Novosibirsk, Russia

The article focuses on the contemporary view on the relation of air pollution by particulate matter (PM) with morbidity and mortality from the brain stroke. The results of studies are reviewed, on the long- and short-term influence of PM pollution on cardiovascular system depending on their size, origin, chemistry, concentration in the air, as the ways for stroke prevention.

Key words: air pollution, particulate matter, stroke, stroke prevention.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(1): 96–99
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-96-99>

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ОР — отношение рисков, РКИ — рандомизированные контролируемые исследования, ССЗ — сердечно-сосудистая заболеваемость, ССС — сердечно-сосудистая система, PM — particulate matter (взвешенные частицы), ФР — фактор риска.

Введение

Острое нарушение мозгового кровообращения — инсульт — является одной из основных причин заболеваемости, инвалидности и смертности во многих странах. Согласно данным отчета за 2015г, в США инсульт впервые или повторно диагностируется у ~795 тыс человек ежегодно, а в России — у >450 тыс; он является одной из основных причин инвалидности. Ежегодная смертность от инсульта в России составляет >125 случаев на 100 тыс населения, занимая одно из первых мест в мире, и имеет тенденцию к неуклонному увеличению [1, 2]. Медицинские и социальные последствия инсульта настолько велики, что повышение эффективности его первичной и вторичной профилактики становится одной из важнейших задач, стоящих перед современной медициной.

В настоящее время эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) считают загрязнение атмосферы городов взвешенными твердыми и жидкими частицами одним из факторов, способ-

ствующим возникновению и развитию инсульта, а также росту смертности от него [3]. Проведено исследование распространенности инсульта в Свердловской области на основе базы данных “Регистр инсультных больных”. Установлено, что техногенное загрязнение атмосферного воздуха отягощает существующую патологию сердечно-сосудистой системы (ССС) и является фактором риска (ФР) развития инсульта [4].

Из всех загрязняющих атмосферу веществ антропогенного происхождения, оказывающих влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость (ССЗ) населения и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (ССС), наиболее активно изучаются в настоящее время взвешенные частицы, т.е. все твердые и жидкие вещества малого размера, содержащиеся в воздухе в виде аэрозоля, которые в англоязычной литературе принято называть particulate matter (PM). Экспериментальные и эпидемиологические данные показали, что PM в зависимости от их происхождения — промышленность,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (913) 930-65-84

e-mail: kolpakova44@mail.ru

[Колпакова А. Ф.* — в.н.с. лаборатории биоинформатики].

строительство, транспортные выхлопы, дорожная пыль, продукты горения дерева, угля и других материалов, отличаются по составу, и оказывают различное влияние на здоровье человека.

Характеристика фракций РМ

На проникающую способность РМ в организм человека, в частности, в ССС, влияет размер частиц вещества. Крупнодисперсные частицы с аэродинамическим диаметром 2,5–10 мкм (РМ₁₀) достигают бронхов и могут накапливаться в тканях легких; мелкодисперсные — 0,1–2,5 мкм (РМ_{2,5}) — могут достигать бронхиол и альвеол; респираторные или ультрамелкодисперсные с размером частиц 0,1–0,001 мкм (РМ_{0,1}) проникают в кровоток и далее могут попасть в любую ткань организма. Также выделяют грубую фракцию РМ_{2,5–10}, которая составляет основную часть, в частности, дорожно-транспортной пыли [5].

Химический состав РМ зависит от многочисленных факторов: географических, метеорологических, особенностей источников их происхождения. Обычно РМ включают в себя неорганические компоненты, элементарный и органический углерод, биологические компоненты — бактерии, споры и пыльцу растений. Металлы — железо, свинец, ртуть, кадмий, серебро, никель, хром, ванадий, марганец и медь, часто определяются в РМ [6].

На основании анализа многочисленных литературных данных можно сделать заключение, что из всех перечисленных выше фракций РМ наиболее агрессивным действием по отношению к ССС обладают РМ_{0,1} и РМ_{2,5}. Причем пожилые люди и люди с ССЗ подвержены большему риску инсульта по сравнению со здоровыми и молодыми людьми.

По данным ВОЗ 2013г, 87% населения Земли подвергается воздействию РМ_{2,5} в концентрациях, превышающих 10 мкг/м³ — среднегодовой норматив безопасности, утвержденный данной организацией [7]. Согласно данным российского Федерального информационного фонда социально-гигиенического мониторинга, в России подсистематическим воздействием загрязнения воздуха, уровень которого превышает гигиенические нормативы, проживает ~50 млн человек [8].

В литературе представлены противоречивые данные о связи острых нарушений мозгового кровообращения с загрязнением атмосферного воздуха РМ. Ряд исследователей не обнаружили корреляции между уровнем РМ и инсультом [9], тогда как в других случаях она оказалась достоверной [10]. Эти противоречия, по-видимому, связаны с различиями в химическом составе РМ, источниками их происхождения, географическими и климатическими, этническими особенностями, наличием сопутствующих заболеваний у обследуемых лиц.

Существует гипотеза, что воздействие РМ_{2,5} может привести к возникновению разных видов

инсульта. Например, если воздействие РМ_{2,5} сопровождается изменением величины артериального давления, нарушением стабильности атеросклеротических бляшек, гемостатического равновесия, то увеличивается риск развития атеротромботического инсульта. Резкое повышение артериального давления или острая дисфункция эндотелия сосудов может быть индуктором лакунарного инсульта. Эпизоды фибрилляции предсердий могут привести к увеличению риска развития кардиоэмболического инсульта, а периодические гипертонические кризы могут закончиться геморрагическим инсультом. Среди всех нарушений мозгового кровообращения, обусловленных загрязнением воздуха РМ_{2,5}, ишемические инсульты диагностируются в 75–80% случаев [11].

Влияние кратковременного воздействия РМ

Экспериментальные исследования и рандомизированные клинические исследования (РКИ) подтверждают тот факт, что кратковременное воздействие воздуха, загрязненного РМ_{2,5}, вызывает нарушение цереброваскулярной гемодинамики и способствует развитию инсульта. Были проанализированы литературные данные о 6,2 млн случаев инсульта в 28 странах мира и установлено, что увеличение концентрации РМ_{2,5} и РМ₁₀ ассоциируется с ростом числа инсультов и смертности: относительный риск (ОР) 1,011 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,011–1,012) и 1,003 (95% ДИ: 1,002–1,004) при увеличении концентрации на каждые 10 мкг/м³, соответственно [12].

Долговременное воздействие РМ

В РКИ установлено, что долговременное воздействие мельчайших и ультрамелких частиц, может вызывать инсульт через различные механизмы: окислительный стресс, системное воспаление, эндотелиальную дисфункцию сосудов, повышение активности симпатической нервной системы, сопровождающееся вазоконстрикцией, повышением кровяного давления, ишемией и риском тромбоза сосудов. Особенно вредны РМ, содержащие металлы с переменной валентностью (редокс-активные). Железо, медь, хром, кобальт и др. могут способствовать возникновению активных радикалов оксидов кислорода и азота в биологических системах [13]. Нарушение гомеостаза ионов металлов с переменной валентностью ведет к окислительному стрессу, повреждению ДНК, липидной пероксидации, модификации белков и другим нарушениям, способствующим возникновению многих болезней, в т.ч. цереброваскулярных. Редокс-неактивные металлы такие, как кадмий, мышьяк и свинец, оказывают токсическое действие, связывая сульфгидрильные группы белков и уменьшая запасы клеточного глутатиона [11].

В результате мета-анализа результатов РКИ, проведенных за последнее десятилетие, нашло под-

тверждение, что долговременное воздействие воздуха загрязненного РМ10 и особенно РМ2,5, является ФР инсульта: ОР 2,61; 95% ДИ: 1,13-6,00 и ОР 3,20; 95% ДИ: 1,26-8,09, соответственно [13].

Меры профилактики инсульта

Рекомендации по предупреждению инсульта, разработанные Американским обществом кардиологов и Американской неврологической ассоциацией, основываются на сложившихся представлениях о причинах и механизмах заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом. Такой подход довольно удобен, поскольку он отражает не нозологические, а патогенетические взгляды на заболевания ССС, способные привести к сосудистой катастрофе — инсульту, инфаркту, внезапной смерти. Известно, что в системе первичной профилактики инсульта выделяют популяционную стратегию и стратегию высокого риска. Популяционная стратегия направлена на информирование населения о модифицируемых ФР, связанных с образом жизни, и возможности их коррекции. Стратегия высокого риска подразумевает раннее выявление больных из групп высокого риска с последующим проведением превентивного медикаментозного и, при необходимости, сосудистого хирургического лечения. К группам высокого риска развития инсульта относят пациентов с фибрилляцией предсердий, клапанными пороками, инфарктом миокарда, аневризмой левого желудочка, кардиомиопатией, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ожирением, метаболическим синдромом; пациентов пожилого и старческого возрастов, лиц, злоупотребляющих алкоголем, курильщиков, с малой физической активностью [14].

Новые тенденции в превентивной кардионеврологии характеризуются двумя важными признаками:

- возможностью *доклинической* диагностики патологических процессов, способных привести к сосудистым событиям, у пациентов с малосимптомным течением заболевания,

- появлением условий для обоснованных предположений о механизме *будущего* инсульта путем использования современных способов диагностики (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, эхокардиография, дуплексное сканирование сосудов и др.) [15].

Оценка индивидуального риска и возможность его снижения определяют суть современной стратегии высокого риска в профилактических программах. Оценка индивидуального годового риска развития острого нарушения мозгового кровообращения является важным этапом, завершающим диагностический процесс и клиническую оценку состояния пациента. Предложена концепция репрезентативных синдромов, которая заключается в том, что множество ФР и возможных путей

патогенеза ССЗ фокусируются в четыре синдрома, идентификация которых является для врача делом техники. Артериальная гипертензия, аритмия, гиперкоагуляция крови и атеросклеротический стеноз крупных артерий — синдромы, непосредственно связанные с развитием инсульта. Способность репрезентативных синдромов “представлять” патологические процессы различной этиологии можно проиллюстрировать на примере артериальной гипертензии, которая может иметь множество причин и разнообразие механизмов, но факт повышения артериального давления устойчиво ассоциируется с сосудистыми событиями. Пятипроцентная шкала риска развития ишемического инсульта, удобная в повседневной работе врача, позволяет оценить индивидуальный годовой риск для пациента. При этом врач получает индивидуальный прогноз, например, один репрезентативный синдром несет с собой ~5% (низкий риск) годовой риск инсульта, два — 10% (средний риск) и т.д. в сторону увеличения риска. Диагностика репрезентативных синдромов не противоречит концепции ФР, а строится на ее основе, и служит ее важным практическим приложением. Стратегия высокого риска инсульта позволяет сосредоточить дорогостоящие ресурсы здравоохранения в интересах больных, которые действительно в этом нуждаются [14, 15].

Хорошо известно, что в качестве меры профилактики для пациентов с высоким риском развития инсульта существенную роль играет здоровый образ жизни. В дополнение к нему коррекция лишь одного такого ФР как артериальная гипертензия позволяет снизить заболеваемость геморрагическим инсультом более чем на 60%, а ишемическим — на 30-40% [2]. В связи с этим были сформулированы принципы рассеивания (диссипации) индивидуальных рисков для больных ССЗ в качестве простого и эффективного метода предупреждения инсульта. Суть этого метода заключается в устранении условий для обострения ССЗ путем рассеивания или устранения факторов декомпенсации, избегая синхронизации ФР [14]. Помимо известных ФР, влияющих на вероятность возникновения инсульта, факторы внешней среды, такие как РМ, также оказывают сильное влияние. Поэтому неудивительно, что одной из мер профилактики развития инсульта является реализация программ по снижению содержания РМ в воздухе.

Заключение

Многочисленными эпидемиологическими и экспериментальными исследованиями доказано, что загрязнение воздуха мельчайшими и ультрамелкими взвешенными веществами является одним из ФР развития инсульта. Меры, направленные на снижение загрязнения воздуха РМ до допусти-

мых уровней в городах, являются также мерами профилактики ССЗ и острых нарушений мозгового кровообращения. Оценка индивидуального риска развития инсульта и возможность снижения его частоты определяют суть современной стратегии высокого риска в профилактических программах. Повсеместное внедрение наиболее оптимальных для данной территории мер по снижению уровня

воздействия на организм человека РМ в перспективе позволит значительно снизить уровень смертности от инсульта.

Благодарности. Выражаю благодарность Р.Н. Шарипову, руководителю проектов ООО “БИОСОФТ.РУ” (г. Новосибирск), за техническую помощь в подготовке этой статьи к публикации.

Литература

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131(4): e29-32.
2. Skvortsova VI, Alekseeva GS, Trifonova NYu. Analysis of medical organizational measures for prevention of strokes and rehabilitation of post-stroke conditions at the present stage. *Social aspects of population health* 2013; March, 19:1. Russian (Скворцова В.И., Алексеева Г.С., Трифонова Н.Ю. Анализ медико-организационных мероприятий по профилактике инсультов и реабилитации постинсультных состояний на современном этапе. *Современные аспекты здоровья населения* 2013; 19 марта: 1).
3. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2224-60.
4. Starodubtseva OS. Analysis of morbidity by the stroke in megapolis. *Health Popul Liv Env* 2013; 246: 42-4. Russian (Стародубцева О.С. Анализ заболеваемости инсультом в мегаполисе. *Здоровье населения и среда обитания* 2013, 246: 42-4).
5. Franck U, Odeh S, Wiedensohler A, et al. The effect of particle size on cardiovascular disorders — the smaller the worse. *Sci Total Env* 2011; 409(20): 4217-21.
6. Sarnat SE, Winquist A, Schauer JJ, et al. Fine particulate matter components and emergency department visits for cardiovascular and respiratory diseases in the St. Louis, Missouri-Illinois, Metropolitan Area. *Environ. Health Perspect* 2015; 123: 437-44.
7. Brauer M, Freedman G, Frostad J, et al. Ambient Air Pollution Exposure Estimation for the Global Burden of Disease 2013. *Env Sci Technol* 2016; 50(1): 79-88.
8. Rakhmanin YuA, Mikhaylov RI. Environment and the health: the priorities of preventive medicine. *Hyg Sanit* 2014; 93(5): 5-10. Russian (Рахманин Ю.А., Михайлова Р.И. Окружающая среда и здоровье: приоритеты профилактической медицины. *Гигиена и санитария* 2014, 93(5): 5-10).
9. Mechtouff L, Canoui-Poitine F, Schott AM, et al. Lack of association between air pollutant exposure and short-term risk of ischemic stroke in Lyon, France. *Int J Stroke* 2012; 7: 669-74.
10. Vidale S, Bonanomi A, Guidotti M, et al. Air pollution positively correlates with daily stroke admission and in hospital mortality: a study in the urban area of Como, Italy. *Neurol Sci* 2010; 31: 179-82.
11. Wellenius GA, Boyle LD, Wilker EH, et al. Ambient fine particulate matter alters cerebral hemodynamics in the elderly. *Stroke* 2013; 44: 1532-6.
12. Shah AS, Lee KK, McAllister DA, et al. Short term exposure to air pollution and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 350: h1295.
13. Scheers H, Jacobs L, Casas L, et al. Long-term exposure to particulate matter air pollution is a risk factor for stroke: meta-analytical evidence. *Stroke* 2015; 46(11): 3058-66.
14. Shirokov EA. Reduction in the individual risk of the stroke: the principle of the dissipation of risks. *Neurol* 2015; 16: 326-8. Russian (Широков Е.А. Снижение индивидуального риска инсульта: принцип диссипации рисков. *Неврология* 2015, 16: 326-8).
15. Shirokov EA. Ideology of the contemporary system of the stroke prevention. *Clin Med* 2014; 3: 5-9. Russian (Широков Е.А. Идеология современной системы профилактики инсульта. *Клиническая медицина* 2014; 3: 5-9).

Некомпактный миокард левого желудочка: вторичная профилактика тромбоэмболических осложнений

Мясников Р. П.¹, Куликова О. В.¹, Харлап М. С.¹, Корецкий С. Н.¹, Андреев Е. Ю.¹, Мершина Е. А.², Синицын В. Е.², Бойцов С. А.¹

¹ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России, Москва; ²ФГАУ “Лечебно-реабилитационный центр” Минздрава России. Москва, Россия

Основными клиническими особенностями некомпактного миокарда левого желудочка (НМЛЖ) являются сердечная недостаточность, аритмии и тромбоэмболические осложнения. Выраженная трабекулярность и глубокие межтрабекулярные пространства, характерные для НМ, могут стать причиной застоя кровотока и образования тромбов в полости ЛЖ. В статье рассмотрены современные аспекты назначения антикоагулянтной терапии пациентам с НМ, а также описан клинический случай мужчины 54 лет с диагнозом НМЛЖ, который поступил с симптомами выраженной сердечной недостаточности и множественным тромбозом ЛЖ, осложнившимся рецидивирующими эмболиями в большой круг кровообращения. В дальнейшем при самостоятельной редукции терапии у пациента случился повторный тромбоз ЛЖ, с развитием впоследствии тромбоэмболии подколенных артерий и левой плечевой артерии. Всем пациентам НМЛЖ в качестве вторичной профилактики тромбоэмболиче-

ских осложнений рекомендован постоянный прием антикоагулянтов. При этом в качестве первичной профилактики тромбоэмболий терапию антикоагулянтами следует рассматривать для пациентов с НМЛЖ, которые также имеют факторы риска тромбоэмболии, такие как фибрилляция предсердий или систолическая дисфункция ЛЖ.

Ключевые слова: некомпактный миокард левого желудочка, кардиомиопатии, сердечная недостаточность, тромбоз левого желудочка, тромбоэмболии.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(1): 100–104
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-100-104>

Поступила 23/11-2016

Принята к публикации 02/12-2016

Non-compact myocardium of the left ventricle: secondary prevention of thromboembolism

Myasnikov R. P.¹, Kulikova O. V.¹, Kharlap M. S.¹, Koretsky S. N.¹, Andreenko E. Yu.¹, Merzhina E. A.², Sinitin V. E.², Boytsov S. A.¹

¹National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow; ²FSAI “Treatment-Rehabilitation Center” of the Ministry of Health. Moscow, Russia

Main clinical specifics of the non-compact myocardium of left ventricle (NCM) are heart failure, arrhythmias and thromboembolism. Severe trabecularity and deep intertrabecular spaces might be the origin of blood congestion and formation of clots inside the left ventricle (LV). The article focuses on the recent aspects of anticoagulation in NCM, and presents clinical case of man 54 year old with NCM diagnosis, admitted with symptoms of severe heart failure and multiple clots in LV, complicated with repeat systemic embolism. Later, after patient's voluntarily decrease of treatment, repeat thrombosis of the LV developed, with embolism in the left brachial and in popliteal arteries. All patients with NCM, as a

secondary prevention of thromboembolism, a permanent anticoagulation is indicated. Also, as a primary prevention, anticoagulation is needed for NCM patients who need thromboembolism risk factors, such as atrial fibrillation and systolic dysfunction of the LV.

Key words: non-compact myocardium of the left ventricle, cardiomyopathies, heart failure, left ventricle thrombosis, thromboembolism.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(1): 100–104
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-100-104>

АМКР — антагонист минералкортикоидных рецепторов, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МНО — международное нормализованное отношение, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НМЛЖ — некомпактный миокард левого желудочка, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, Шкала CHADS₂/CHA₂DS₂-VASc — Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball) / Congestive Heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: RMyasnikov@gnicpm.ru

[Мясников Р. П.* — к. м. н., н. с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Куликова О. В. — врач-кардиолог, Харлап М. С. — к. м. н., с. н. с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Корецкий С. Н. — к. м. н., врач функциональной диагностики, Андреев Е. Ю. — к. м. н., с. н. с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Мершина Е. А. — к. м. н., зав. отделением томографии, доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Синицын В. Е. — д. м. н., профессор, руководитель Центра лучевой диагностики, профессор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Бойцов С. А. — д. м. н., профессор, чл.-корр. РАН, директор, руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики].

Введение

Некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ) относится к редкому виду кардиомиопатий. В связи с активным развитием визуализирующих методов диагностики, за последние 10 лет число пациентов с НМЛЖ неуклонно растет. В настоящее время наиболее вероятной причиной развития НМЛЖ является несовершенный эмбриогенез [1, 2], в результате чего нарушается процесс уплотнения волокон миокарда, и сердце сохраняет неоднородную, губчатую структуру [3]. НМ характеризуется повышенной трабекулярностью с образованием глубоких межтрабекулярных "щелей", а также ремоделированием миокарда, что в свою очередь объясняет высокую частоту тромбообразования и тромбоэмболических осложнений у таких пациентов [3-7]. В настоящее время нет четких рекомендаций, позволяющих определить необходимость назначения антикоагулянтной или антитромбоцитарной терапии у этой категории больных, в то же время опубликованы результаты длительных наблюдений за пациентами с НМЛЖ, отражающие частоту тромбоэмболических осложнений, выделены факторы риска, наличие которых требует назначения антикоагулянтов в обязательном порядке. В представленной статье приведен клинический случай, демонстрирующий важность вторичной и первичной профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с НМЛЖ.

Клинический случай

Пациент 54 лет поступил с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке и в покое, приступы удушья в ночное время, увеличение размеров живота в объеме. Из анамнеза известно, что клинические проявления сердечной недостаточности (СН) в виде одышки при ходьбе в быстром темпе стал отмечать около года назад с постепенным прогрессированием степени одышки, в связи с чем пациент неоднократно находился на стационарном лечении. При эхокардиографии (ЭхоКГ) отмечались признаки дилатации левых камер сердца: конечно-диастолический размер (КДР) 67 мм, конечно-систолический размер (КСР) 55 мм; снижение глобальной сократимости ЛЖ: фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по Simpson 43%, легочная гипертензия. На электрокардиограмме (ЭКГ) синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 120 уд./мин. Несмотря на прием стандартной терапии хронической СН (ХСН) в виде ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонистов минералкортикоидных рецепторов (АМКР), β -адреноблокаторов (β -АБ) и диуретиков стали прогрессировать вышеуказанные жалобы, в связи с чем госпитализирован в стационар ФГБУ "ГНИЦПМ".

При поступлении: состояние тяжелое, сознание ясное. Кожные покровы землистого цвета, цианоз губ.

Дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах справа, частота дыхательных движений — 24 в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные с ЧСС 140 уд./мин, артериальное давление 100/60 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, увеличен в размерах за счет асцита. Печень увеличена на 2 см. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

В биохимическом анализе крови обращало на себя внимание повышение уровня аланинаминотрансферазы до 98 Ед/л, аспартатаминотрансферазы 85 Ед/л, остальные показатели в пределах нормальных значений, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 80 мл/мин. Уровень мозгового натрийуретического пептида >2500 пг/мл. Тропонин I — отрицательный. В коагулограмме обращало на себя внимание повышение уровня Д-димера до 550 нг/мл (при норме до 255 нг/мл).

На ЭКГ при поступлении регистрировалась синусовая тахикардия, с ЧСС 135 уд./мин. Отклонение электрической оси влево. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса.

При суточном мониторингировании ЭКГ на фоне терапии биспрололом 5 мг/сут. зарегистрировано 14 неустойчивых пароксизмов желудочковой тахикардии (ЖТ) с максимальной ЧСС во время ЖТ 192 в мин.

Данные ЭхоКГ при поступлении: левое предсердие 5,3 см, конечно-диастолический объем (КДО) 257 мл, конечно-систолический объем (КСО) 227 мл, КДР 7,6 см, КСР 6,6 см, ФВ 13%. Признаки НМЛЖ в области верхушки: состоящего из компактного слоя толщиной 5 мм и некомпактной — толщиной до 12 мм — соотношение некомпактной части к компактной >2. Диффузное снижение сократительной способности миокарда ЛЖ, более выраженное в области верхушечных сегментов. Систолическое давление в легочной артерии — 54 мм рт.ст. В области верхушки, межжелудочковой перегородки и задней стенки определялись два тромба: вдоль передней стенки и верхушки — выстилающий тромб размером 80×20 мм, вдоль задней стенки тромб с неровным контуром размером 41×17 мм. Нарушение диастолической функции ЛЖ по рестриктивному типу. Жидкость в полости перикарда, в правой плевральной и брюшной полостях.

Наличие НМЛЖ и пристеночных тромбов было подтверждено результатами магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с внутривенным контрастированием (рисунок 1), при этом данных за наличие рубцовых и воспалительных изменений в миокарде получено не было.

С целью исключения тромбоэмболии легочной артерии пациенту была выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) в режиме ангиопульмонографии: признаки тромбоэмболии легочной артерии и ее ветвей отсутствовали. Отмечен правосторонний гидроторакс, гидроперикард.

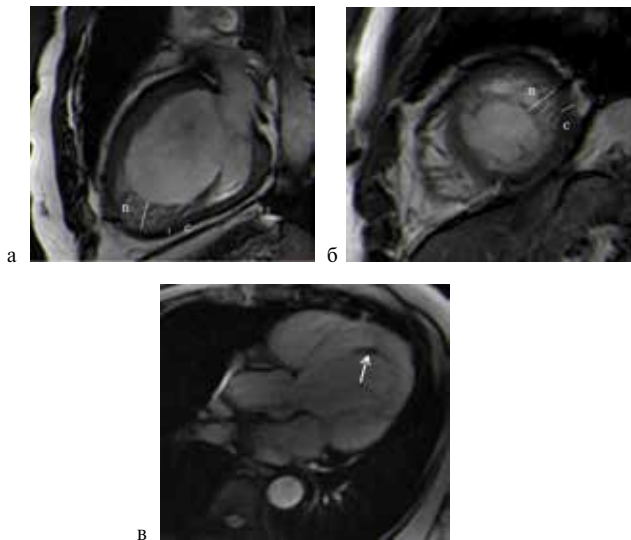


Рис. 1 МРТ сердца.

Примечание: а, б — срезы по длинной (а) и короткой (б) оси левого желудочка. Соотношение толщины некомпактного (n) и компактного (с) слоев $n/c > 2,3$; в — отсроченная фаза после в/в контрастирования. Стрелка указывает на пристеночный тромб.

Принимая во внимание наличие кардиомегалии, значительное снижение сократительной способности ЛЖ, для оценки состояния коронарного русла и исключения ишемического генеза кардиомегалии выполнена коронарография: выявлены интактные коронарные артерии.

По тяжести состояния пациент наблюдался в блоке интенсивной терапии, где была назначена терапия низкомолекулярными гепаринами, пероральными антикоагулянтами, дигоксином, диуретиками, антагонистами минералкортикоидных рецепторов, β -АБ, ИАПФ. На фоне терапии эноксапарином натрия в лечебных дозах была отмечена динамика в виде уменьшения размеров тромбов в полости ЛЖ, с элементами флотации, что с большой долей вероятности послужило причиной развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), развившимся в стационаре. При МРТ головного мозга выявлен очаг подострой ишемии в бассейне правой мозжечковой артерии. В дальнейшем на фоне продолженной терапии антикоагулянтами отмечено значительное уменьшение размеров тромбов, в качестве антикоагулянта для постоянного приема назначен варфарин; достигнуты целевые значения международного нормализованного отношения (МНО). На фоне проводимого лечения диуретиками, ИАПФ, β -АБ, АМКР, дигоксином, состояние больного существенно улучшилось, клинические проявления недостаточности кровообращения сведены к минимуму.

Учитывая жалобы, данные анамнеза, результаты физикального и инструментального исследований, пациенту был выставлен следующий диа-

гноз: Некомпактная кардиомиопатия левого желудочка. Нарушения ритма сердца: пароксизмы желудочковой тахикардии. ХСН 2Б стадии, III-IV функционального класса по NYHA. Приступы сердечной астмы, гидоторакс, асцит. Тромбоз полости ЛЖ. Ишемический инсульт в вертебро-базиллярной артериальной системе.

После выписки из стационара пациент находился на терапии фуросемидом 20 мг/сут., периндоприлом 2,5 мг/сут., дигоксином 0,125 мг/сут., варфарином 6,125 мг/сут., эплереноном 50 мг/сут., бисопрололом 5 мг/сут. При контрольных ЭхоКГ исследованиях данных за наличие тромбоза полости ЛЖ получено не было. Учитывая хорошее самочувствие и отсутствие жалоб, через 1,5 года после выписки пациент самостоятельно полностью отменил назначенную терапию, что в итоге привело к возобновлению явлений СН и позднее, после перенесенной острой ротавирусной инфекции, стал отмечать нарастание одышки, увеличение живота в объеме. В дальнейшем у пациента остро возникла резкая боль внизу живота, боль и скованность в икроножных мышцах, что послужило поводом для госпитализации в центральную районную больницу по месту жительства с диагнозом тромбозомболии обеих подколенных артерий с острой ишемией нижних конечностей, в связи с чем выполнена операция тромбэктомии из обеих бедренных артерий. После выписки из стационара был назначен клопидогрел 75 мг/сут., антикоагулянты и препараты для лечения ХСН пациент не получал. С явлениями декомпенсации ХСН вновь госпитализирован в ФГБУ "ГНИЦПМ" для подбора терапии.

При поступлении по данным ЭхоКГ на фоне дилатации всех камер сердца и выраженного снижения глобальной сократимости — ФВ ЛЖ по Simpson 11%, были выявлены множественные тромбы в полости ЛЖ. Все тромбы имели неоднородную структуру и признаки флотации (рисунок 2).

Отмечено повышение уровня печеночных ферментов, креатинина, мочевой кислоты, СКФ 46 мл/мин/1,73 м². Пациенту была возобновлена терапия низкомолекулярными гепаринами в лечебных дозах, малыми дозами ИАПФ и диуретиков, АМКР, β -АБ, дигоксином, аллопуринолом. На фоне возобновленной терапии за короткие сроки была отмечена субкомпенсация явлений ХСН, однако течение заболевания осложнилось развитием тромбозомболии левой плечевой артерии в виде внезапного онемения, снижения температурной и тактильной чувствительности в левой кисти до средней трети предплечья.

На фоне консервативной терапии состояние пациента удалось стабилизировать, при этом после выписки из стационара, со слов родственников, пациент повторно отменил назначенную вышеуказанную терапию, что значительно повысило риск

развития как повторных тромбоэмболических эпизодов, так и внезапной сердечной смерти.

Обсуждение

Тромбоэмболические события случаются у 21-38% пациентов с НМЛЖ. Варианты эмболии различны: наиболее часто поражаются мезентериальные сосуды и мозговые артерии [8, 9], также достаточно часто случаются эмболические инфаркты миокарда [17]. Частота развития тромбоэмболических инсультов у пациентов с НМЛЖ составляет 1-2% в год, при этом общий риск тромбоэмболий 21-38% [10, 11]. У пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ или предсердным тромбозом, особенно у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), тромбоэмболические события могут быть результатом образования тромбов в межтрабекулярных карманах [12]. Повышенная трабекулярность и глубокие межтрабекулярные пространства могут стать причиной застоя кровотока, что обычно приводит к образованию тромбов в ЛЖ.

Наиболее доступным методом диагностики НМЛЖ, а также тромбоза ЛЖ в настоящее время является ЭхоКГ [13, 14], при этом одновременное использование контрастных препаратов повышает диагностическую точность исследования. Однако “золотым стандартом” для подтверждения диагноза НМЛЖ, а также визуализации мелких тромбов в межтрабекулярных пространствах считают МРТ сердца.

В настоящее время вопросу профилактики тромбоэмболических осложнений НМЛЖ посвящено около десятка научных исследований [10, 11, 15]. Однако это преимущественно ретроспективный анализ данных небольшого числа пациентов. Проспективных многоцентровых исследований, охватывающих большие когорты больных, на данный момент практически не существует.

Самое крупное исследование принадлежит эксперту в вопросе НМЛЖ Stöhlberger C, et al., в котором приведены данные ретроспективного анализа 144 пациентов с НМЛЖ [11]. Согласно результатам исследования у 22 из 144 больных развился инсульт или эмболия в большой круг кровообращения, при этом у 64% из этих пациентов имелись признаки систолической дисфункции, а 27% имели ФП, что, по мнению авторов, определяет более высокий риск развития эмболий. Авторы проанализировали риск развития эмболии или инсульта у пациентов НМЛЖ с помощью шкал CHADS₂/CHADS₂-VASc (Congestive Heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke (2 ball) / Congestive Heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category). Проведенный ретроспективный анализ показал, что у пациентов с НМЛЖ и доказанным тромбоэмболическим событием (инсульт или

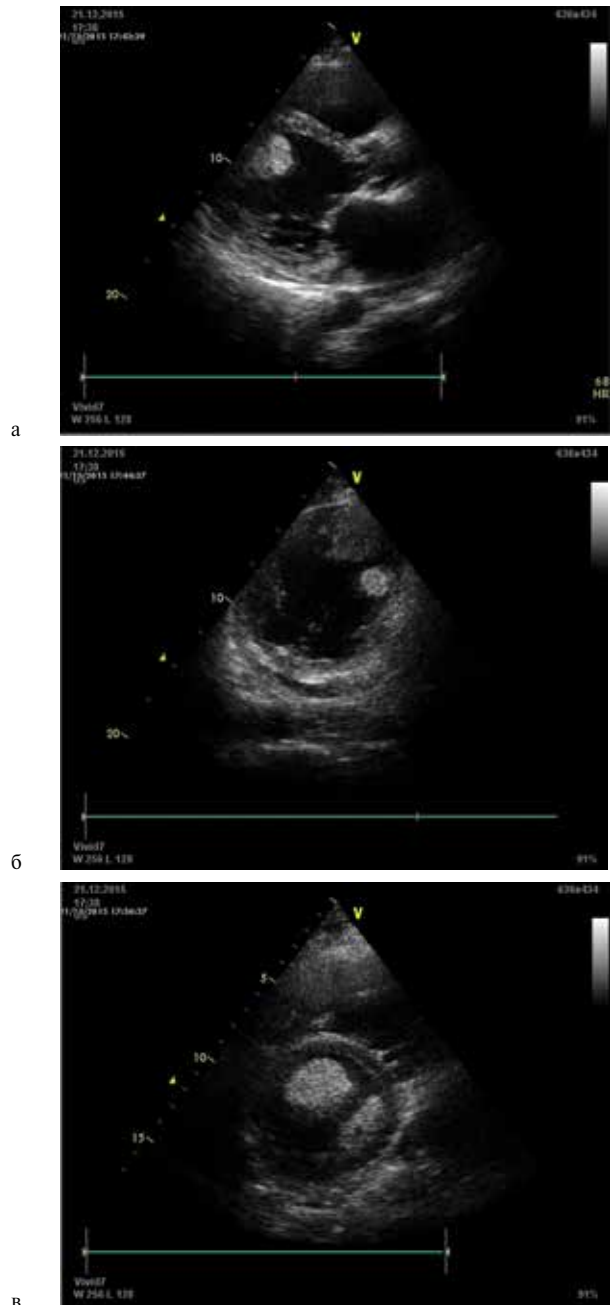


Рис. 2 ЭхоКГ. Множественные тромбы в полости ЛЖ. Примечание: ЭхоКГ — парастеральная позиция по длинной (а) и короткой оси (б, в).

эмболия) значительно больше баллов по шкалам CHADS₂/CHADS₂-VASc, чем у пациентов без эмболий [15]. По мнению исследователей, антикоагулянты следует применять у пациентов с доказанным тромбозом полости ЛЖ или тромбоэмболическим событием в анамнезе, а также в качестве первичной профилактики у пациентов с наличием ФП или систолической дисфункции. Для пациентов, которые не попадают ни в одну из этих категорий, возможен расчет риска с помощью шкал CHADS₂/CHADS₂-VASc в качестве руководства

и обсуждения с пациентом рисков и преимуществ постоянной антикоагулянтной терапии.

В исследовании Fazio G, et al. были проанализированы тромбоэмболические события у пациентов с НМЛЖ и синусовым ритмом: только у 4 из 229 пациентов развился инсульт, при этом у 2 пациентов также была снижена ФВ [16]. Авторы пришли к выводу, что из-за низкого риска инсульта и эмболических событий, рутинное назначение антикоагулянтов представляется нецелесообразным у пациентов с изолированным синдромом НМЛЖ.

В регистр пациентов с НМЛЖ ФГБУ ГНИЦ ПМ были включены 54 пациента, у 17 больных случились следующие тромбоэмболические осложнения: ОНМК/транзиторная ишемическая атака (ТИА) (n=13), эмболии в магистральные артерии (n=13), эмболический инфаркт миокарда (n=3), а также у двух пациентов визуализировался тромбоз ЛЖ без развития эмболий. При этом у 84% пациентов с тромбоэмболическими событиями были выявлены признаки систолической дисфункции, а у 65% больных была зарегистрирована ФП. Учитывая актуальность первичной профилактики тромбоэмболий у пациентов с НМЛЖ стоит отметить терапию, на фоне которой случились тромбоэмболические осложнения: два пациента находились на терапии ацетилсалициловой кислотой 100 мг/сут., один пациент находился на терапии варфарином с уровнем МНО менее терапевтической дозы, 14 пациентов не получали терапии антикоагулянтами/деагрегантами. Применительно к вторичной профилактике тромбоэмболий необходимо отметить, что повторные тромбозы/тромбоэмболии случились у 3 пациентов на фоне отмены варфарина или снижения терапевтической дозы.

Результаты представленного наблюдения подтвердили мнения зарубежных исследователей о необходимости назначения антикоагулянтов для постоянного приема пациентам с тромбоэмболическими событиями в анамнезе, а также группе пациентов с повышенным риском эмболий: наличием систолической дисфункции или ФП. Согласно настоящему исследованию, дополнительным фактором риска эмболий у пациентов с НМЛЖ является острый/подострый миокардит. Открытым остается вопрос о применении антикоагулянтов в качестве первичной профилактики у пациентов с большими зонами НМЛЖ и сохраненной ФВ ЛЖ — в представленном регистре находятся под наблюдением пациенты с перенесенным ОНМК при нормальной систолической функции ЛЖ.

Заключение

Представленный клинический случай достаточно ярко продемонстрировал разновидность тромбоэмболических осложнений при НМЛЖ: за короткий срок у одного пациента случилось ОНМК, повторные эмболии в обе подколенные артерии и левую плечевую артерию. Стоит отметить, что у пациента отсутствовали предсердные нарушения ритма сердца, однако имелась тяжелая систолическая дисфункция. В момент развития эмболий и повторного тромбоза ЛЖ пациент находился без приема антикоагулянтов. Согласно современным представлениям терапия антикоагулянтами необходима пациентам с НМЛЖ при наличии факторов риска тромбоэмболических осложнений, таких как: тромбоз в анамнезе, систолическая дисфункция или ФП. Если пациент имеет нормальную ФВ, у него нет ФП или тромбоза ЛЖ, то назначение антикоагулянтов в настоящий момент представляется нецелесообразным.

Литература

- Brian CW, Vijay DS, Kevin MM. Noncompaction of the ventricular myocardium. *Circulation* 2004; 109: 2965-71.
- Sedmera D, Pexieder T, Vuillemin M, et al. Developmental patterning of the myocardium. *Anat Rec* 2000; 258: 319-37.
- Ker J, Van Der Merwe C. Isolated left ventricular noncompaction as a cause of thrombo-embolic stroke: a case report and review. *Cardiovasc J S Afr* 2006; 17:146-7.
- Ritter M, Oechslin E, Sutsch G, et al. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. *Mayo ClinProc* 1997; 72: 26-31.
- Hascelik S, Yalnizoglu D, Kafali G, et al. Stroke owing to noncompaction of myocardium. *J Child Neurol* 2003; 18: 437-9.
- Stollberger C, Finsterer J. Thrombi in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction: review of the literature. *ActaCardiol* 2004; 59: 341-4.
- Stollberger C, Finsterer J. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction and stroke or embolism. *Cardiology* 2005; 103: 68-72.
- Eilen D, Peterson N, Karkut C, et al. Isolated non-compaction of the left ventricular myocardium: a case report and literature review. *Echocardiography* 2008; 25(7): 755-61.
- Oechslin EN, Attenhofer-Jost CH, Rojas JR, et al. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *JACC* 2000; 36(2): 493-500.
- Cevik C, Shah N, Wilson JM, et al. Multiple left ventricular: in a patient with left ventricular noncompaction. *Texas Heart Institute J* 2012; 39(4): 550-3.
- Stollberger C, Blazek G, Dobias C, et al. Frequency of stroke and embolism in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *The Am J Cardiology* 2011; 108(7): 1021-3.
- Ritter M, Oechslin E, Sutsch G, et al. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. *Mayo ClinProc* 1997; 72(1): 26-31.
- Yelamanchili P, Nanda NC, Patel V, et al. Live/real time three-dimensional echocardiographic demonstration of left ventricular noncompaction and thrombi. *Echocardiography* 2006; 23(8): 704-6.
- Cevik C, Stainback RF. Isolated left ventricular noncompaction in a 90-year-old man. *Tex Heart Inst J* 2012; 39(2): 255-7.
- Stollberger C, Wegner C, Finsterer J. CHADS2- and CHA2DS2VASc scores and embolic risk in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *J Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2013; 22(6): 709-12.
- Fazio G, Corrado G, Zachara E, et al. Anticoagulant drugs in noncompaction: a mandatory therapy? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008; 9(11): 1095-7.
- Myasnikov RP, Blagova OV, Kulikova OV, et al. The specifics of noncompacted cardiomyopathy manifestation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015; 14(5): 78-82. Russian (Мясников Р.П., Благова О.В., Куликова О.В. др. Особенности манифестации некомпактной кардиомиопатии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2015; 14(5): 78-82).

X Юбилейная международная конференция “Профилактическая кардиология 2017”

15-16 июня 2017 года, город Москва

Информационное письмо

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе X Юбилейной международной конференции “ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ 2017”.

Конференция проводится Национальным обществом профилактической кардиологии при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, Департамента здравоохранения города Москвы, Российского кардиологического общества, Российского научного общества терапевтов, Национального общества по изучению атеросклероза. Мероприятие состоится 15-16 июня 2017 года в Москве на ВДНХ, в павильоне 75 (метро ВДНХ, 5 мин пешком).

В работе X Юбилейной международной конференции “ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ 2017” примут участие ученые с мировым именем, признанные лидеры в области профилактической кардиологии из Великобритании, Ирландии, Канады, Нидерландов, Португалии, Соединенных штатов Америки, Швейцарии, Бразилии, Финляндии, Румынии, а также ведущие отечественные специалисты. Своим опытом также поделятся коллеги из Республики Беларусь, Армении и Казахстана. Они представят свой опыт и инновации в сфере профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных с сердечно-сосудистыми и коморбидными заболеваниями.

Основные научно-практические направления

- Актуальные вопросы первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, включая эпидемиологические аспекты
- Ведение пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска
- Артериальная гипертензия: новые подходы
- Пути повышения эффективности гиполипидемической терапии
- Проблема приверженности кардиологических пациентов к приему препаратов
- Ожирение и сахарный диабет
- Эффективные подходы к предотвращению мозговых инсультов
- Вторичная профилактика ИБС и цереброваскулярной патологии
- Лечить пациента, а не болезнь: вопросы коморбидности заболеваний
- Профилактика и сохранение здоровья детей и подростков
- Актуальные вопросы борьбы с курением и другими зависимостями
- Психическая дезадаптация, тревожные и депрессивные состояния в терапевтической практике
- Реабилитация больных кардиологического и терапевтического профиля

- Роль центров здоровья, отделений/кабинетов медицинской профилактики и их взаимодействия с терапевтической службой в оказании помощи лицам высокого риска и больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями

- Спортивная медицина: новые подходы и технологии
- Социальные аспекты сердечно-сосудистых заболеваний
- Сердечно-сосудистые заболевания и здоровье женщин
- Сердечно-сосудистая система и проблемы старения

Научная программа Конференции включает пленарные заседания, научные симпозиумы, сателлитные симпозиумы, телеконференции, мастер-классы и стендовые доклады. Конференция будет проходить одновременно в нескольких залах.

В рамках Конференции будут проводиться Конкурс молодых ученых и Конкурс на лучший постерный доклад. Победители конкурсов будут премированы ценными призами.

Полная научная программа Конференции будет размещена на сайте www.cardioprevent.ru, www.gnicpm.ru и www.scardio.ru в начале мая 2017 года.

Информация о мероприятии представлена на сайтах www.cardioprevent.ru, www.gnicpm.ru, www.scardio.ru, на сайтах наших информационных партнеров, а также в журналах “Кардиология” и “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”, “Профилактическая медицина”, “Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии”, “Российский кардиологический журнал”.

Формы участия в Конференции

Доклады:

- Приглашенный докладчик

- Устное сообщение. Подача тезисов обязательна. Продолжительность сообщения — 15 минут. Демонстрационный материал просим подготовить в формате PowerPoint.

- Стендовое сообщение. Подача тезисов обязательна.

Правила оформления стендовых сообщений (постеров)

Размер постера: 90 см по горизонтали и 110-150 см по вертикали, включая название.

Разделы постера: название, список авторов (фамилия докладчика подчеркивается), учреждение; краткое введение и цель исследования; материал и методы исследования; результаты (возможно с иллюстрациями: рисунками, графиками, таблицами); выводы. Название, список авторов и резюме исследования должны быть представлены на 2 языках — русском и английском. В рамках постерных сессий экспертной комиссией будут отобраны лучшие постерные доклады, авторы которых будут премированы.

ТЕЗИСЫ

Правила оформления

1. Объем тезисов — 1 страница (A4), поля сверху, снизу, справа и слева — 3 см, шрифт Times — 12 пт., через 1 интервал.

2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки — фамилии и инициалы авторов, с новой строки — учреждение, город, страна.

3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.

4. Тезисы принимаются только в электронном виде в формате Word на электронный адрес: cardioprevent@gnicpm.ru

В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для первой работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

При создании электронного сообщения в строке “Тема” обязательно указывается вид сообщения, фамилия и инициалы первого автора (или аббревиатура организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении (Пример: **ТезисыИвановИИМосква1, ТезисыИвановИИМосква2**).

ВНИМАНИЕ! Вместе с тезисами необходимо приложить файл с информацией о контактном лице (название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Ф.И.О. одного из авторов для переписки, его адрес, мобильный телефон, факс, электронная почта).

Тезисы, оформленные с нарушением вышеизложенных требований, а также присланные по факсу или по почте, не рассматриваются.

Пример оформления тезисов:

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ (точку не ставить)

Иванов И. И., Петров П. П., Сидоров С. С.

ФГУ “ГНИЦ ПМ Минздрава России” Москва (точку не ставить)

ВНИМАНИЕ! Тезисы принимаются с 1 ноября 2016г до 10 апреля 2017г.

Публикация тезисов

Тезисы рецензируются независимыми экспертами и принимаются к публикации только в случае получения положительной рецензии. Результаты рецензирования доводятся до сведения авторов не позднее 20 апреля 2017г.

Подтверждение будет отправлено первому автору тезиса по его электронному адресу (или контактному лицу).

Стоимость публикации одних тезисов (одна работа) — 300 руб. Внос за публикацию тезисов должен быть перечислен на счет Общества до 10 мая 2017г.

От оплаты за публикацию тезисов освобождаются члены Научного совета Национального общества профилактической кардиологии, председатели всех научных симпозиумов Конференции и участники Конкурса молодых ученых.

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Реквизиты для перечисления средств за публикацию тезисов будут представлены на сайте www.cardioprevent.ru с 20 апреля по 10 мая 2017 года. В квитанции необходимо указать назначение платежа: Внос за публикацию тезисов Иванова М. М. на Конференцию “ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ 2017”.

Факт оплаты просим подтвердить отправкой копии квитанции об оплате на электронный адрес Оргкомитета (cardioprevent@gnicpm.ru).

Конкурс молодых ученых

К участию в Конкурсе допускаются лица в возрасте до 35 лет. Автор (без соавторов) представляет на Конкурс только одну работу, которую следует выслать в адрес Оргкомитета до 10 апреля 2017г с пометкой “На Конкурс молодых ученых”. Необходимо приложить следующие документы:

- сканированная копия паспорта;
- конкурсная работа (статья объемом до 6 страниц, через 1,5 интервала, без библиографии);
- тезисы конкурсной работы (для включения в сборник научных материалов);
- сведения об авторе (Ф.И.О., место работы, область научных интересов, адрес, контактный телефон, электронная почта);
- направление от учреждения (сканированная копия);
- рекомендация научного руководителя (сканированная копия).

Каждая из представленных работ рецензируется тремя экспертами, независимо друг от друга. Результаты экспертизы будут размещены на сайте www.cardioprevent.ru до 10 мая 2017г. Финалисты Конкурса молодых ученых получают возможность сделать устный доклад (время выступления до 10 минут).

Для наших партнеров

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- Выставка лекарственных препаратов, современного медицинского оборудования, специализированных изданий, изделий медицинского назначения для врачей и медицинских работников в дни работы Конференции (15-16 июня 2017г).

- Сателлитные симпозиумы.

Ожидаемое число участников Конференции по опыту прошлых лет — 1000-1500 человек.

Заявки на участие в научной программе, выставке и на размещение информации в официальных материалах Конференции принимаются Оргкомитетом до 10 апреля 2017г. Формы участия в Конференции можно обсудить с ответственным секретарем Конференции.

Адрес Оргкомитета: ФГБУ ГНИЦ профилактической медицины Минздрава России; 101000, г. Москва, Петровверигский пер., 10; каб. 247. Тел./факс +7 (499) 553-69-32; e-mail: cardioprevent@gnicpm.ru. Ответственный секретарь Конференции — Аушева Аза Камбулатовна; тел.: +7 (499) 553-68-71; ausheva@gnicpm.ru.



2-й Международный Форум АнтиКоагулянтной Терапии (ФАКТ-2017)

23-25 марта 2017
Москва, гостиница «Салют»



Ваши помощники для проведения профилактики тромбоэмболических осложнений

УЧАСТИЕ БЕСПЛАТНОЕ

Регистрация на официальном сайте мероприятия

www.anticoagulants.ru

Эгипрес®

амлодипин + рамиприл

♥ Двойная
уверенность



Фотосъемка проведена
в личном хозяйстве Лазара
Лазаревича

Lázár



08.2014

Реклама

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭГИПРЕС® (амлодипин + рамиприл)

Форма выпуска. По 30 капсул в упаковке, содержащих амлодипина безилат+рамиприл 5+5 мг, 5+10 мг, 10+5 мг, 10+10 мг, соответственно. **Показания к применению.** Артериальная гипертензия. **Способ применения и дозы.** По 1 калс. 1 р/сут. **Противопоказания.** Артериальная гипотензия, острый инфаркт миокарда, декомпенсированная ХСН, стеноз клапанов сердца и обструктивные кардиомиопатии, стеноз почечных артерий, ангионевротический отек в анамнезе, тяжелая почечная недостаточность (СКФ < 20 мл/мин), беременность, лактация, детский возраст. **С осторожностью** применять при любом риске гипотензии, тяжелой ХСН, гиперкалиемии, гипонатриемии, единственной почке. **Побочные эффекты.** Отеки лодыжек и стоп, сердцебиение, гипотензия (в т.ч. ортостатическая), ощущение жара, утомляемость, сонливость, головокружение, головная боль, диспепсия, сухой кашель, кожная сыпь, миалгия, гиперкалиемия. Рег. номер. ЛП-002402 от 18.03.2014. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

ЗАО «Фармацевтический завод «ЭГИС» (Венгрия).
Представительство в России: г. Москва, 121108, ул. Ивана Франко, 8.
Тел: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ