

Российское кардиологическое общество

Государственный научно-исследовательский центр  
профилактической медицины

# КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

Официальный сайт журнала

[www.ros cardio.ru](http://www.ros cardio.ru)

№ 3, 2017

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



**I Московский  
Конгресс  
Кардиологов**

**21-22 Сентября 2017 г.**

**Тематическая выставочная  
экспозиция**

**Здание Правительства Москвы  
(ул. Новый Арбат, 36)**

**Уважаемые коллеги!**

Приглашаем Вас принять участие в работе I Московского конгресса кардиологов, который состоится **21-22 сентября 2017 года** в Здании Правительства Москвы.

Конгресс проводится в рамках направления «Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение» под руководством Департамента Здравоохранения города Москвы.

**Цель конгресса:**

- повышение профессионального уровня и квалификации врачей кардиологов;
- обсуждение актуальных вопросов кардиологии с ведущими мировыми специалистами;
- совершенствование качества оказания специализированной медицинской помощи пациентам с кардиологическими заболеваниями как на амбулаторном, так и на госпитальном этапе;
- обсуждение острых вопросов на стыке специальностей: неврологии, эндокринологии, гематологии и др.;
- внедрение новых современных медицинских технологий в практическое здравоохранение.

**Организационно-технический исполнитель:**

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

**Основные направления:**

- кардиология в реальной клинической практике;
- вопросы фундаментальной кардиологии: от науки к практике;
- лечение инсультов: дружба кардиологов и неврологов;
- актуальные вопросы неотложной кардиологии.

**Докладчики и аудитория:**

В работе конгресса примут участие ведущие мировые, в том числе российские специалисты по клинической и фундаментальной кардиологии, а также по ряду смежных специальностей (неврологии, эндокринологии, гематологии).

**Председатель оргкомитета:**

**Васильева Елена Юрьевна** - *д.м.н., профессор*. Главный внештатный специалист кардиолог Департамента здравоохранения города Москвы, руководитель центра атеротромбоза и главный врач ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ», заведующая лабораторией атеротромбоза ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ.

**Выставочная экспозиция:**

В рамках конгресса организуется тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов.

**Время проведения:**

21 и 22 сентября 2017 г. с 9.00 до 18.00.

**Адрес проведения:**

Здание Правительства Москвы (г. Москва, ул. Новый Арбат, 36, Большой конференц-зал).

*Посещение конгресса свободное.  
Материалы Конгресса предоставляются при регистрации.  
Вход по пригласительным билетам*

*Приглашаем Вас принять участие в работе конференции и выставки!*

**Координатор проекта:** Мезенова Елена Александровна

**Менеджеры проекта:** Желтякова Ольга Александровна

Тихомирова Валерия Александровна

127055, Москва, ул. Сушевская, д. 25, корп. 1  
Т/ф (495) 797-62-92, (499) 750-07-27 (многоканальные)  
E-mail: [info@imfd.ru](mailto:info@imfd.ru)  
<http://www.imfd.ru>



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, EBSCO  
Российский индекс научного цитирования:  
SCIENCE INDEX (2015) 2,623  
импакт-фактор (2015) 1,346

Правила публикации авторских материалов  
и архив номеров: [www.rosocardio.ru](http://www.rosocardio.ru)

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте Научной Электронной Библиотеки: [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

Информация о подписке:  
[www.rosocardio.ru/ru/subscription](http://www.rosocardio.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](mailto:info@periodicals.ru), [www.periodicals.ru](http://www.periodicals.ru)

Издательство:  
ООО "Силища-Полиграф"  
115478, Москва, а/я 509;  
тел. +7 (499) 323 53 88; факс +7 (499) 324 22 34;  
e-mail: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto: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 и распространения Гусева А. Е.  
тел.: +7 (499) 324 22 34,  
e-mail: [guseva.silicea@yandex.ru](mailto:guseva.silicea@yandex.ru)

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

# КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

## CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

Основан в 2002 г.

Том 16 3'2017 / Vol.16 3'2017

### Главный редактор

Оганов Р. Г. (Москва)

### Заместители главного редактора

Бузиашвили Ю. И. (Москва)

Вёрткин А. Л. (Москва)

Погосова Н. В. (Москва)

### Ответственный секретарь

Киселева Н. В. (Москва)

### Ответственный редактор номера

Ткачева О. Н. (Москва)

### Редакционная коллегия

Бойцов С. А. (Москва)

Бритов А. Н. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Вебер В. Р. (Великий Новгород)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Галаявич А. С. (Казань)

Глезер М. Г. (Москва)

Гринштейн Ю. И. (Красноярск)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Драпкина О. М. (Москва)

Задюченко 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)

Неберидзе 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. (Газизантеп, Турция)

Бахшалиев А. Б. (Баку, Азербайджан)

Габинский В. Л. (Атланта, США)

Чумбурдидзе В. Б. (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)

### 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: [oganov@gnicpm.ru](mailto:oganov@gnicpm.ru); [www.rosocardio.ru](http://www.rosocardio.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

Tkacheva O. N. (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)

Batyraliev 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)

### 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: [oganov@gnicpm.ru](mailto:oganov@gnicpm.ru); [www.rosocardio.ru](http://www.rosocardio.ru)

## Содержание

### Согласованное мнение экспертов

Рабочая группа комитета экспертов  
Анти тромботическая терапия в пожилом  
и старческом возрасте: согласованное мнение  
экспертов

### Оригинальные статьи

#### Артериальная гипертония

Шарашкина Н. В., Остапенко В. С., Ткачева О. Н.,  
Рунихина Н. К., Котовская Ю. В., Мхитарян Э. А.,  
Лысенков С. Н.

Когнитивные нарушения у пациентов  
с артериальной гипертонией пожилого  
и старческого возраста

#### Сахарный диабет

Дудинская Е. Н., Браилова Н. В., Ткачева О. Н.,  
Стражеско И. Д., Шарашкина Н. В.,  
Исайкина О. Ю., Озерова И. Н., Скворцов Д. А.,  
Василькова Д. П., Бойцов С. А., Шестакова М. В.

Роль вариабельности гликемии в процессах  
клеточного и сосудистого старения у пациентов  
с сахарным диабетом 2 типа

#### Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний

Чукаева И. И., Ларина В. Н., Карпенко Д. Г., Ларин В. Г.

Новое направление в оценке приверженности  
лечению — акцент на гериатрические синдромы

#### Эпидемиология и профилактика

Таратухин Е. О.

Духовность и религиозность в контексте  
психосоциальных факторов риска сердечно-  
сосудистой патологии

Каштанова Д. А., Ткачева О. Н., Попенко А. С.,  
Тягт А. В., Алексеев Д. Г., Котовская Ю. В.,  
Бойцов С. А.

Состав микробиоты кишечника и его взаимосвязь  
с факторами риска сердечно-сосудистых  
заболеваний среди относительно здоровых  
жителей Москвы и Московской области

#### Мнение по проблеме

Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Феоктистова К. В.,  
Остапенко В. С., Осадчий И. А., Хохлунов С. М.,  
Рунихина Н. К., Дупляков Д. В.

Острый коронарный синдром в старческом  
возрасте: статус проблемы и нерешенные вопросы

Драпкина О. М., Дуболазова Ю. В., Корнеева О. Н.

Обструктивное апноэ сна как фактор риска  
сердечно-сосудистых заболеваний: лечить  
или не лечить?

#### Обзоры

Котовская Ю. В., Ткачева О. Н., Рунихина Н. К.,  
Каштанова Д. А., Бойцов С. А.

Изучение долгожительства: современный статус  
проблемы и перспективы. Часть 1

## Contents

### Expert consensus

The Task Force of Advisory Board  
Antithrombotic therapy in elderly and senile age:  
an expert consensus

### Original articles

#### Arterial hypertension

Sharashkina N. V., Ostapenko V. S., Tkacheva O. N.,  
Runikhina N. K., Kotovskaya Yu. V., Mkhitarian E. A.,  
Lysenkov S. N.

Cognition disorders in hypertensive patients of older  
age and senile

#### Diabetes mellitus

Dudinskaya E. N., Brailova N. V., Tkacheva O. N.,  
Strajesko I. D., Sharashkina N. V., Isaykina O. Yu.,  
Ozerova I. N., Skvortsov D. A., Vasilkova D. P.,  
Boytsov S. A., Shestakova M. V.

The role of glycemia variability in the processes  
of cellular and vascular ageing in patients  
with type 2 diabetes

#### Pharmacotherapy of cardiovascular diseases

Chukaeva I. I., Larina V. N., Karpenko D. G., Larin V. G.

Novel direction in adherence assessment — focus on the  
geriatric syndromes

#### Epidemiology and prevention

Taratukhin E. O.

Spirituality and religiosity in a context of psychosocial  
cardiovascular risk factors

Kashtanova D. A., Tkacheva O. N., Popenko A. S.,  
Tyakht A. V., Alexeev D. G., Kotovskaya Yu. V.,  
Boytsov S. A.

Gut microbiota and its relations with cardiovascular risk  
factors in almost healthy inhabitants of Moscow  
and Moscow Region

#### Opinion on a problem

Tkacheva O. N., Kotovskaya Yu. V., Feoktistova K. V.,  
Ostapenko V. S., Osadchiy I. A., Khokhlunov S. M.,  
Runikhina N. K., Dyplyakov D. V.

Acute coronary syndrome in elderly: current status  
and unresolved issues

Drapkina O. M., Dubolazova Yu. V., Korneeva O. N.

Obstructive sleep apnea as cardiovascular risk factor:  
to treat or not?

#### Reviews

Kotovskaya Yu. V., Tkacheva O. N., Runikhina N. K.,  
Kashtanova D. A., Boytsov S. A.

The study of longevity: recent updates and further  
direction. Part 1

*Акашева Д. У., Покшубина И. А., Плохова Е. В., Ткачева О. Н.*  
Роль нарушений углеводного обмена в старении сердца

81

*Akasheva D. U., Pokshubina I. A., Plokhova E. V., Tkacheva O. N.*  
Carbohydrate metabolism disorders in the heart ageing

*Котовская Ю. В., Ткачева О. Н., Рунихина Н. К., Остапенко В. С.*  
Артериальная гипертония у очень пожилых: значение биологического возраста

87

*Kotovskaya Yu. V., Tkacheva O. N., Rukikhina N. K., Ostapenko V. S.*  
Arterial hypertension in a very old: significance of the biological age

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Администрация Владимирской области  
Департамент здравоохранения Владимирской области  
ФБГУ ВПО “Владимирский государственный университет им. Столетовых”  
ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России  
Фонд содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”

### I НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ “ЗОЛОТОЕ КОЛЬЦО”

3-4 октября 2017 года

#### ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

##### Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в I Научно-образовательная конференция кардиологов и терапевтов “Золотое кольцо”, которая состоится в г. Владимир, ул. Горького, д. 87 (Владимирский государственный университет).

##### Адрес Оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, каб. 261. **Мамедов Мехман Ниязиевич, д.м.н., профессор.** Тел.: 89262283309, 8 (499) 5536903. E-mail: mmamedov@mail.ru

600020, г. Владимир, ул. Каманина, д. 25, ГБУЗ ВО “ГБ№4 г. Владимира”. **Елена Викторовна Кулибаба, к.м.н., главный кардиолог, г. Владимир.** Тел.: 8910 7785500. E-mail: kulibaba.e@yandex.ru

Регистрационную форму с отметкой “Золотое кольцо” необходимо выслать в Оргкомитет до **25 сентября 2017г на электронный адрес:** registraciya.cardio@gmail.com

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Представительство Президента РФ в Приволжском федеральном округе России  
Министерство здравоохранения Республики Мордовия  
ФГБОУ ВО “Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева”  
ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России  
Мордовское республиканское общество врачей-терапевтов  
Фонд содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”

### III МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

28-29 ноября 2017 года

#### ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

##### Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в III Межрегиональной конференции кардиологов и терапевтов, которая состоится в г. Саранск, ул. Полежаева, дом 44, корпус 3 (Дворец культуры и искусств Мордовского государственного университета).

В рамках конференции планируется издание сборника тезисов.

##### Адрес Оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, каб. 261. **Мамедов Мехман Ниязиевич, д.м.н., профессор.** Тел.: 89262283309, 8 (499) 5536903. E-mail: mmamedov@mail.ru  
430005 Саранск, ул. Коммунистическая, 64. **Еремина Елена Юрьевна, д.м.н., профессор,** председатель Мордов-

ского республиканского общества врачей-терапевтов. Тел. моб.: 8 909 3276263, 8 (8342) 476885. E-mail: eeu61@mail.ru

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до **20 ноября 2017г на электронный адрес:** registraciya.cardio@gmail.com

Финансово-административные вопросы по проведению мероприятий осуществляет Фонд содействия развитию кардиологии “Кардиопрогресс”: [www.cardioproggress.ru](http://www.cardioproggress.ru)

E-mail для заявки на участие в научной программе: [programma.cardio@gmail.com](mailto:programma.cardio@gmail.com)

E-mail для заявки на участие в выставке: [vistavka.cardio@gmail.com](mailto:vistavka.cardio@gmail.com)

## Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов

ФГБОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Министерства здравоохранения Российской Федерации — Обособленное структурное подразделение “Российский геронтологический научно-клинический центр”. Москва, Россия; Российская ассоциация геронтологов и гериатров

### Рабочая группа:

**Председатель:** д.м.н., профессор Ткачева О.Н.

**Заместитель председателя:** д.м.н. Рунихина Н.К.

**Члены рабочей группы:** д.м.н. Воробьева Н.М., д.м.н. Комаров А.Л., д.м.н., профессор Котовская Ю.В., д.м.н., профессор Панченко Е.П., к.м.н. Плохова Е.В., д.м.н., профессор Фролова Е.В., д.м.н. Явелов И.С.

**Комитет экспертов:** профессор Аверков О.В. (Москва), профессор Архипов М.В. (Екатеринбург), профессор Баранова Е.И. (Санкт-Петербург), член-корр. РАН Барбараш О.Л. (Кемерово), член-корр. РАН Бойцов С.А. (Москва), профессор Болотнова Т.В. (Тюмень), профессор Галявич А.С. (Казань), д.м.н. Гиляров М.Ю. (Москва), профессор Глезер М.Г. (Москва), профессор Гринштейн Ю.И. (Красноярск), д.м.н. Дупляков Д.В. (Самара), профессор Захарова Н.О. (Самара), д.м.н. Ильницкий А.Н. (Москва), профессор Караева Е.В. (Тверь), академик РАН Кириенко А.И. (Москва), профессор Кобалава Ж.Д. (Москва), профессор Козиолова Н.А. (Пермь), профессор Конради А.О. (Санкт-Петербург), д.м.н. Линчак Р.М. (Москва), профессор Новикова Н.А. (Москва), академик РАН Оганов Р.Г. (Москва), профессор Павлова Т.В. (Самара), профессор Процаев К.И. (Москва), профессор Руда М.Я. (Москва), профессор Терещенко С.Н. (Москва), профессор Фомин И.В. (Нижний Новгород), профессор Чесникова А.И. (Ростов-на-Дону), профессор Якушин С.С. (Рязань).

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(3): 4–33  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-4-33>

Поступила 18/04-2017  
Принята к публикации 05/05-2017

### Antithrombotic therapy in elderly and senile age: an expert consensus

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU) — SD “Russian Gerontological Scientific-Clinical Center”. Moscow, Russia;  
Russian Association of Gerontologists and Geriatricians  
Tkacheva O. N., Runikhina N. K., Vorobiova N. M., Komarov A. L., Kotovskaya Yu. V., Panchenko E. P., Plokhova E. V., Frolova E. V., Yavelov I. S.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(3): 4–33  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-4-33>

АВК — антагонисты витамина К, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АСК — ацетилсалициловая кислота, АТП — антиромботические препараты, АТТ — антиромботическая терапия, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ВТЭО — венозные тромбозмобилические осложнения, ГП — гликопротеин, ДАТТ — двойная антиромботическая терапия, ДИ — доверительный интервал, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИПП — ингибиторы протонной помпы, КК — клиренс креатинина, КШ — коронарное шунтирование, ЛС — лекарственные средства, МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НОАК — новые пероральные антикоагулянты, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, НФГ — нефракционированный гепарин, ОКС — острый коронарный синдром, ОКС↑ST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ОКС↓ST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОР — относительный риск, ПОАК — пероральные антикоагулянты, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЛТ — тромболитическая терапия, ТЭЛА — тромбоз легочной артерии, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: [natalyavorobjeva@mail.ru](mailto:natalyavorobjeva@mail.ru)

[Ткачева О. Н. — д.м.н., профессор, директор РГНКЦ, ОСП ФГБОУ ВО “РНИМУ им. Н.И. Пирогова” МЗ РФ, Рунихина Н.К. — д.м.н., заместитель директора РГНКЦ, ОСП ФГБОУ ВО “РНИМУ им. Н.И. Пирогова” МЗ РФ, Воробьева Н.М.\* — д.м.н., с.н.с. лаборатории сердечно-сосудистого старения РГНКЦ, ОСП ФГБОУ ВО “РНИМУ им. Н.И. Пирогова” МЗ РФ, Комаров А.Л. — д.м.н., в.н.с. лаборатории клинических проблем атеротромбоза ФГБУ “РКНПК” МЗ РФ, Котовская Ю.В. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории сердечно-сосудистого старения РГНКЦ, ОСП ФГБОУ ВО “РНИМУ им. Н.И. Пирогова” МЗ РФ, Панченко Е.П. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клинических проблем атеротромбоза ФГБУ “РКНПК” МЗ РФ, Плохова Е.В. — к.м.н., н.с. лаборатории сердечно-сосудистого старения РГНКЦ, ОСП ФГБОУ ВО “РНИМУ им. Н.И. Пирогова” МЗ РФ, Фролова Е.В. — д.м.н., профессор, профессор кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО “СЗГМУ им. И.И. Мечникова” МЗ РФ, Явелов И.С. — д.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ “ГНИЦПМ” Минздрава России].

## Введение

Улучшение качества оказания медицинской помощи и увеличение продолжительности жизни способствуют росту популяции пожилых и старых людей, что обуславливает актуальность проблемы старения. По прогнозам экспертов, к 2050г во всем мире доля лиц >60 лет удвоится с 11% до 22%, и достигнет 2 млрд человек, а численность населения в возрасте ≥80 лет увеличится почти в 4 раза [1]. Старение населения сопровождается повышением спроса на медицинскую помощь и оказывает негативное влияние на социально-экономическое развитие страны. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), организация и внедрение мер общественного здравоохранения, направленных на снижение заболеваемости и инвалидизации в пожилом возрасте, является приоритетным направлением в решении этой проблемы.

Согласно классификации ВОЗ, возраст 60-74 года считают пожилым, 75-89 лет — старческим, а лиц в возрасте ≥90 лет долгожителями. Однако, несмотря на это, широко распространена и является общепринятой точка зрения, что пожилыми считаются лица в возрасте ≥75 лет. Вместе с тем, в шкалы по оценке риска неблагоприятных событий входит возраст, начиная с 65 лет, а в клинических исследованиях, результаты которых использовали при подготовке представленного документа, границы пожилого возраста были различными: ≥65, 70, 75 и 80 лет. Учитывая имеющиеся разногласия при определении возрастных границ, эксперты рабочей группы по тромбозам Европейского общества кардиологов в консенсусном документе по антитромботической терапии (АТТ) у пожилых пациентов [2] намеренно избежали определения границ пожилого возраста. В этом документе поддерживается та же точка зрения, которую имеют европейские эксперты, и не устанавливается какая-то одна граница пожилого возраста, но указываются возрастные критерии конкретно для каждой рекомендации или клинического исследования, о которых упоминается в настоящей работе.

Основной причиной инвалидизации и смертности пожилых людей являются заболевания, связанные с тромбозами, как артериальными — инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, так и венозными — тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). С возрастом риск тромбозов увеличивается, а у лиц >75 лет — удваивается. Более одной трети пациентов, госпитализированных с острым ИМ, и две трети умерших от него относятся к возрастной группе ≥75 лет [3]. В связи с этим пожилым пациентам чаще требуется назначение АТТ. В то же время у пожилых людей наблюдаются возрастные изменения системы гемостаза, нарушение функции печени и почек, что обуславливает модификацию фармакокинетики

и фармакодинамики антитромботических препаратов (АТП), приводя к снижению их эффективности наряду с повышением риска кровотечений. Поэтому к назначению АТП у лиц пожилого возраста следует подходить индивидуально, тщательно оценивая соотношение риск/польза АТТ.

В представленном документе обсуждаются особенности АТТ у лиц пожилого возраста в различных клинических ситуациях.

## Возрастные изменения органов и систем

Изменение с возрастом уровней или активности компонентов системы гемостаза увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4]. В пожилом возрасте повышается содержание прокоагулянтных факторов: фибриногена, факторов VII и VIII, ингибиторов фибринолитической системы: ингибитора активатора плазминогена-1 и активируемого тромбином ингибитора фибринолиза, что увеличивает тромбогенный потенциал плазмы со снижением фибринолитической активности [5-7] (таблица 1). У пожилых женщин может наблюдаться увеличение концентрации естественных антикоагулянтов: протеина С, антитромбина, ингибитора пути тканевого фактора, и снижение уровня плазминогена [5, 8, 9]. Эндотелиальная дисфункция, хроническое воспаление, а также дисбаланс между окислительным стрессом и антиоксидантной защитой могут играть ключевую роль в развитии возраст-ассоциированного атеротромбоза [10-13]. С возрастом также ухудшаются реологические свойства крови за счет увеличения вязкости плазмы и ригидности эритроцитов [14].

У пожилых людей наблюдается ряд возрастных физиологических изменений, влияющих на эффективность и безопасность АТТ (таблица 2). Уменьшение печеночного кровотока, изменение размера и архитектоники печени приводят к снижению активности ряда изоферментов цитохрома P450, участвующих в метаболизме АТП [15, 16]. С возраст-

Таблица 1

Изменения в системе гемостаза у пожилых людей	
Компоненты системы гемостаза	Изменение с возрастом
<i>Прокоагулянтные факторы</i>	
Фибриноген	↑
Фактор VII	↑
Фактор VIII	↑
<i>Фибринолитическая система</i>	
Ингибитор активатора плазминогена-1	↑
Активируемый тромбином ингибитор фибринолиза	↓ (у женщин)
Плазминоген	
<i>Антикоагулянтные факторы</i>	
Протейн С	↑ (у женщин)
Антитромбин	↑ (у женщин)
Ингибитор пути тканевого фактора	↑ (у женщин)

Таблица 2

## Возраст-ассоциированные изменения в организме, влияющие на фармакокинетику АТП

Возрастные изменения	Изменение фармакокинетики
<i>Желудочно-кишечный тракт</i>	
Незначительное увеличение pH желудочного содержимого	Снижение абсорбции (клинически незначимое)
Замедление опорожнения желудка	Изменение биодоступности/ растворимости pH-чувствительных ЛС
Снижение висцерального кровотока	ЛС
Уменьшение площади абсорбции	
Снижение моторики	
<i>Состав тела и распределение ЛС</i>	
Увеличение жира и уменьшение мышечной массы	Увеличение объема распределения и периода полувыведения липофильных ЛС
Снижение объема воды на 10-15%	Снижение объема распределения и увеличение концентрации в плазме гидрофильных ЛС
Снижение сывороточного альбумина на ~10%	Увеличение свободной фракции ЛС с кислой реакцией
Повышение уровня кислого $\alpha_1$ -гликопротеина	Изменение содержания свободной фракции основных ЛС
<i>Печень</i>	
Снижение кровотока на 30-50%	Снижение эффекта первого прохождения через печень
Снижение функциональной массы гепатоцитов на 20-40%	Снижение активности ряда изоферментов цитохрома P450
Изменение архитектоники	
<i>Почки</i>	
Снижение почечного кровотока	Нарушение элиминации
Снижение скорости клубочковой фильтрации	
Изменение морфологии нефрона	

Таблица 3

## Шкала HAS-BLED для стратификации риска кровотечений при неклапанной ФП

ФР	Баллы
АГ — систолическое АД >160 мм рт.ст.	1
Нарушенная функция печени: тяжелое хроническое заболевание печени, например, цирроз, или повышение билирубина >2 раз от верхней границы нормы в сочетании с повышением АСТ/АЛТ/щелочной фосфатазы >3 раз от верхней границы нормы	1
Возраст >65 лет	1
Нарушенная функция почек — диализ, трансплантация, сывороточный креатинин $\geq 200$ мкмоль/л	1
Инсульт	1
Кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечениям, в т.ч. анемия	1
Лабильное МНО — нестабильное/высокое или в терапевтическом диапазоне <60% времени	1
Злоупотребление алкоголем	1
Прием лекарств, повышающих риск кровотечения — НПВП, антиагреганты	1

Примечание: риск кровотечения оценивается по общему количеству баллов: 0-2 балла — низкий риск,  $\geq 3$  — высокий. АСТ — аспарагиновая аминотрансфераза, АЛТ — аланиновая аминотрансфераза.

том снижается и функция почек, ухудшается их кровоснабжение, изменяется морфология нефрона, уменьшается количество функционирующих нефронов и объем воды в организме [17-20]. Частое присоединение интеркуррентных заболеваний — пневмония, декомпенсация хронической сердечной недостаточности и др., на фоне хронического ухудшения почечной функции у пожилых людей может приводить к более выраженному и быстрому снижению клиренса креатинина (КК), что, в свою очередь, изменяет фармакокинетику АТП, имеющих преимущественно почечный путь элиминации: низкомолекулярные гепарины (НМГ), фондапаринукс, бивалирудин, эптифибатид, дабигатран [21, 22]. Подобные изменения индивидуальны и весьма вариабельны.

**Влияние возраста на риск тромбоза и кровотечения**

АТП, с одной стороны, способны предотвратить или замедлить развитие артериального или венозного тромбозов, а с другой — повышают риск геморрагических осложнений. У пожилых пациентов польза АТП, как правило, преобладает над риском кровотечения. При этом риски тромбоза и кровотечения тесно взаимосвязаны и с возрастом параллельно увеличиваются [23].

Возраст  $\geq 65$  лет является важной клинической характеристикой и интегрирован во многие шкалы по оценке риска тромботических и геморрагических осложнений. Например, шкалы HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal and liver function (1 point each), Stroke, Bleeding history or predisposition,

Labile INR, Elderly (>65 years), Drugs and alcohol (1 point each)) (таблица 3) и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (Cardiac failure, Hypertension, Age ≥75 (2 points), Diabetes, Stroke (2 points) — Vascular disease, Age 65-74, Sex category) (таблица 4) применяются у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) для оценки риска кровотечений и инсульта, соответственно [24].

Помимо шкалы HAS-BLED, для стратификации риска геморрагических осложнений разработан ряд других шкал, преимущественно у пациентов, принимавших антагонисты витамина К: ORBIT (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation), HEMORR<sub>2</sub>HAGES (Hepatic or renal disease, Ethanol abuse, Malignancy history, Older age >75, Reduced platelet count/function/antiplatelet, Rebleeding risk (scores double), Hypertension (uncontrolled), Anaemia, Genetic factors, Excessive fall risk, Stroke history), ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation), ABC (Age, Biomarkers, Clinical history). В обновленных рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению ФП, опубликованных в 2016г [25], эксперты не отдают предпочтение ни одной из этих шкал. Любая из них может быть использована для выявления и последующей коррекции (по возможности)

модифицируемых и частично модифицируемых факторов риска (ФР) кровотечений. Важно отметить, что в данной редакции рекомендаций возраст признан немодифицируемым ФР кровотечений.

Примечательно, что в шкале HAS-BLED возраст >65 лет оценивается в 1 балл, а в CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc значимость возраста ранжирована: возрастному промежутку 65-74 года соответствует 1 балл,

Таблица 4

Шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc для стратификации риска инсульта при неклапанной ФП

ФР	Баллы
Сердечная недостаточность	1
АГ, в т.ч. в анамнезе	1
Возраст >75 лет	2
СД	1
Инсульт или ТИА в анамнезе	2
Сосудистое заболевание: перенесенный ИМ, периферический атеросклероз, атеросклеротические бляшки в аорте	1
Возраст 65-74 года	1
Женский пол	1

Примечание: риск тромбоэмболии оценивается по общему количеству баллов: 0 баллов — низкий риск, 1 балл — средний, ≥2 — высокий.

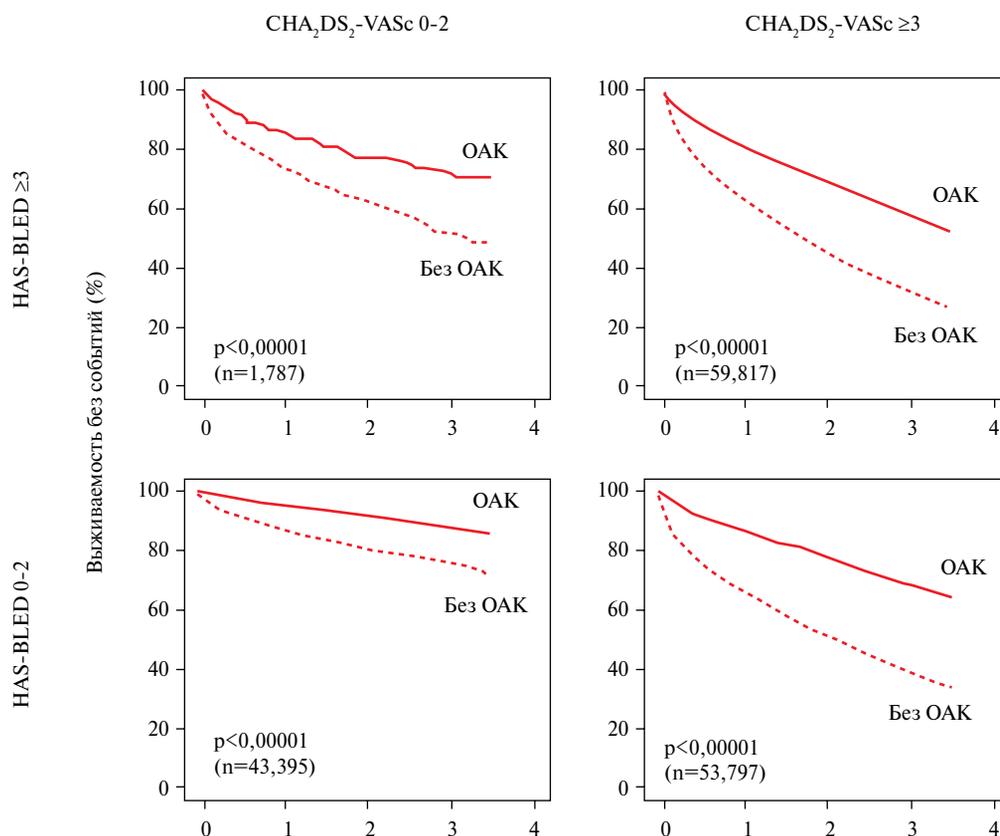


Рис. 1 Относительная польза от назначения OAK в зависимости от риска инсульта (по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) и кровотечения (по шкале HAS-BLED) у больных ФП [Friborg L, et al., 2012].

Примечание: OAK — оральные антикоагулянты.

а возрасту  $\geq 75$  лет — 2 балла, что указывает на более весомый “вклад” возраста в риск тромбоза, а не кровотечения, у лиц  $> 75$  лет. Такая интерпретация достаточно условна, поскольку риск тромботических и геморрагических осложнений зависит от многих факторов, не только от возраста. Тем не менее, значение одного только возраста  $\geq 75$  лет как ФР инсульта по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc уже соответствует высокому риску и имеет ту же градацию в баллах, что и инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе, поэтому значимость возраста как ФР неблагоприятных событий нельзя недооценивать.

Пожилые пациенты нередко имеют несколько хронических заболеваний, требующих одновременного приема множества лекарственных средств (ЛС), а также сниженную приверженность лечению за счет когнитивных нарушений. К тому же в пожилом возрасте многие заболевания и состояния являются ФР одновременно и тромбоза, и кровотечения. Однако, как правило, чем старше пациент, тем реже врачи назначают АТП, в большей степени учитывая риск кровотечения, а не тромбоза, что не всегда оправдано. В исследовании Friberg L, et al. [24] продемонстрировано, что у пациентов с ФП польза от назначения антикоагулянтов, которая выражалась в отсутствии смертельных исходов, инсультов и внутричерепных кровоизлияний, была очевидна даже у лиц с высоким риском геморрагических осложнений (HAS-BLED  $\geq 3$ ) (рисунок 1). Поэтому во избежание необоснованного отказа от назначения АТТ у пожилых необходима комплексная оценка риска тромботических и геморрагических осложнений.

## Антитромбоцитарные препараты

### Ацетилсалициловая кислота

Ацетилсалициловая кислота (АСК) необратимо ингибирует фермент циклооксигеназу тромбоцитов, в результате чего снижается образование тромбоксана А<sub>2</sub> — мощного вазоконстриктора и стимулятора агрегации тромбоцитов. Поскольку тромбоциты не имеют ядра и не способны синтезировать белки, то необратимое ингибирование циклооксигеназы приводит к тому, что блокада образования тромбоксана А<sub>2</sub> под действием АСК сохраняется в течение всего периода жизни тромбоцита (7-10 сут.), что обуславливает длительный антитромбоцитарный эффект.

Основное показание для назначения АСК — первичная и вторичная профилактика ССЗ. Если необходимость приема АСК с целью вторичной профилактики ССЗ сомнений не вызывает, то целесообразность применения низких доз АСК для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) до сих пор обсуждается. Наиболее полная информация о возраст-зависимых пользе

и рисках АСК была получена в результате мета-анализа 6 рандомизированных исследований по первичной профилактике ССЗ — 95 тыс. пациентов с низким или средним риском ССО, и 16 исследований по вторичной профилактике — 17 тыс. пациентов с высоким или средним риском ССО, в которых длительную терапию АСК сравнивали с группой контроля [23]. Однако выборка лиц пожилого возраста  $> 70$  лет в этих работах оказалась нерепрезентативной: например, в исследовании PHS (Physicians' Health Study) количество таких пациентов составило 1480 из 22071 или  $\sim 7\%$ , притом, что эта возрастная категория имеет наиболее высокий риск ССО.

В исследованиях по первичной профилактике терапия АСК продемонстрировала практически одинаковое снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий как у пациентов  $< 65$  лет на 13%, так и  $> 65$  лет на 12%, особенно в отношении нефатального ИМ. Однако из-за более высокой частоты неблагоприятных событий у пожилых пациентов — 1,53% vs 0,4% в год у лиц молодого возраста, абсолютная выгода АТТ у них оказалась в 3 раза выше: терапия АСК предотвращала 16 vs 5 неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 10 тыс. пациенто-лет [23].

Эксперты Американского общества торакальных врачей [26] признали целесообразным назначение АСК 75-100 мг/сут. с целью первичной профилактики лицам в возрасте  $> 50$  лет без предшествующих ССЗ (уровень доказательности 2B). В комментариях авторы рекомендаций отмечают, что терапия АСК сопровождается некоторым уменьшением общей смертности, а также риска онкологических заболеваний при приеме АСК  $> 10$  лет вне зависимости от исходного сердечно-сосудистого риска. Поэтому пациенты со средним и высоким риском ССО могут принимать АСК с целью предотвращения ИМ, если риск его возникновения превышает риск желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК).

Российские эксперты считают, что назначение низких доз АСК показано больным артериальной гипертензией (АГ)  $> 50$  лет с умеренным повышением уровня сывороточного креатинина или очень высоким риском ССО даже при отсутствии других ССЗ [27], поскольку выгода от снижения риска ССО при использовании АСК у этой категории пациентов превышает риск кровотечения. Для минимизации риска геморрагического инсульта прием АСК может быть начат только при контролируемой АГ и уровне артериального давления (АД)  $< 140/90$  мм рт.ст. Эксперты Европейского общества кардиологов и Европейского общества по АГ [28] также предлагают рассмотреть возможность назначения АСК больным АГ со сниженной функцией почек или высоким сердечно-сосудистым риском

при условии хорошо контролируемого АД (класс Па, уровень В). При этом эксперты Европейского общества кардиологов [29] не рекомендуют назначение АСК пациентам без ССЗ и цереброваскулярных заболеваний из-за высокого риска геморрагических осложнений.

Результаты мета-анализа [23] не позволяют рекомендовать АСК для первичной профилактики ССЗ лицам >80 лет в связи с тем, что имеющейся информации недостаточно для оценки баланса риск/польза у пожилых. Во всех 6 исследованиях подавляющее большинство участников были <70 лет. При этом мета-анализ показал, что с возрастом увеличивается не только риск ССО, но также существенно возрастает риск кровотечений, особенно ЖКК [30], которые в пожилом возрасте нередко приводят к летальному исходу [31].

Не так давно были организованы 2 исследования по первичной профилактике ССЗ у лиц пожилого возраста. В японское исследование JPPP (Japanese Primary Prevention Project With Aspirin) [32] включили 14464 человек в возрасте 60-85 лет с ФР ССЗ: сахарным диабетом (СД), АГ или дислипидемией, которых рандомизировали к приему АСК 100 мг/сут. или в группу контроля. Исследование было прекращено досрочно в связи с отсутствием преимуществ терапии АСК. Суммарная частота ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти составила 2,77% в группе АСК vs 2,96% в группе контроля — относительный риск (ОР) 0,94; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,77-1,15 ( $p=0,54$ ). Терапия АСК в ~2 раза снижала частоту ИМ и ТИА, но при этом также в 2 раза увеличивала риск больших внечерепных кровотечений [33]. В продолжающемся в настоящее время исследовании ASPREE (ASpirin in Reducing Events in the Elderly) [34] оценивают эффективность и безопасность АСК в дозе 100 мг/сут. у лиц европеоидной расы >70 лет без СД и ССЗ.

Эффективность АСК в рамках вторичной профилактики ССО примерно такая же, как при первичной, но абсолютная выгода АСК значимо выше как у пожилых, так и у молодых пациентов. В уже упоминавшемся мета-анализе [23] терапия АСК способствовала снижению риска ССО на 19% — ежегодная частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий составила 6,7% и 8,2% ( $p<0,0001$ ) у принимавших и не принимавших АСК, соответственно. Еще один крупный мета-анализ [35], объединивший 287 исследований и 135 тыс. пациентов, показал, что у принимавших низкие дозы АСК риск нефатального ИМ снизился на одну треть, нефатального инсульта — на одну четверть, сердечно-сосудистой смерти — на одну шестую, любых ССО — на одну четверть. При этом снижение абсолютного риска ССО в расчете на 1 тыс. пролеченных составило 38 среди больных острым ИМ, 36 — у лиц с ИМ или инсультом в анамнезе, 22 — у пациентов

со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), ФП или атеросклерозом периферических артерий, 9 — при остром инсульте.

По данным мета-анализа [23], возраст проявил себя как независимый ФР не только ишемических (коронарных) событий — ОР за 10 лет 1,84; 95% ДИ 1,74-1,95, и ишемического инсульта — ОР 2,46; 95% ДИ 2,27-2,65, но и геморрагического инсульта — ОР 1,59; 95% ДИ 1,33-1,90, и больших внечерепных кровотечений — ОР 2,15; 95% ДИ 1,93-2,39. Риск кровотечений на фоне низких доз АСК у пожилых пациентов оказался в 2-3 раза выше, чем у лиц молодого возраста. При этом риск ЖКК значимо увеличивался у лиц  $\geq 70$  лет [36], особенно при наличии заболеваний желудочно-кишечного тракта или на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [37].

#### **Производные тиенопиридина**

Производные тиенопиридина — пролекарства с активными метаболитами, необратимо связывают и ингибируют рецепторы  $P_2Y_{12}$  на мембране тромбоцитов, что приводит к угнетению стимуляции аденилатциклазного механизма и блокированию связанного с ним сигнала, направленного на усиление агрегации тромбоцитов. К производным тиенопиридина относятся тиклопидин, клопидогрел и прасугрел.

**Тиклопидин** — представитель первого поколения производных тиенопиридина, является эффективным антиагрегантом, но обладает рядом нежелательных эффектов, среди которых возможность развития нейтропении, тромбоцитопении, анемии, гиперхолестеринемии. Также описаны случаи возникновения тромботической тромбоцитопенической пурпуры на фоне приема тиклопидина [38]. Из-за побочных эффектов в настоящее время почти не используется.

**Клопидогрел** относится ко второй генерации производных тиенопиридина. Являясь структурным аналогом тиклопидина, клопидогрел практически полностью заменил его в рутинной клинической практике из-за лучшего профиля безопасности. Препарат имеет сложный метаболизм. Всасывание клопидогрела в кишечнике контролируется особым белком (Р-гликопротеином), кодируемым геном ABCB1. Только 15% абсорбируемого препарата превращается в печени в активный метаболит. Процесс является двухступенчатым (окисление и гидролиз) и зависит от нескольких изоферментов цитохрома P450, наиболее значимыми из которых являются CYP2C19 и CYP3A4. Предполагается, что вариабельность антиагрегантного эффекта клопидогрела у различных пациентов может быть обусловлена рядом фармакокинетических факторов, в т.ч. недостаточной нагрузочной или поддерживающей дозой, лекарственным взаимодействием, нарушением всасывания или образо-

вания активного метаболита из пролекарства вследствие полиморфизма генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450.

При ежедневном приеме клопидогрела в дозе 75 мг подавление АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов отмечается с первых сут. лечения, постепенно увеличивается в течение 3-7 сут., и затем выходит на постоянный уровень при достижении равновесного состояния. Однако при использовании нагрузочной (300-600 мг) дозы клопидогрела ингибирование агрегации тромбоцитов начинается уже через 2 ч и достигает максимума к концу вторых сут. Поэтому в ситуациях, когда необходима быстрая реализация антиагрегантного эффекта — острый коронарный синдром (ОКС), чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), назначение нагрузочной дозы клопидогрела обязательно.

В комбинации с АСК клопидогрел рекомендован при ОКС с подъемом (ОКС↑ST) и без подъема (ОКС↓ST) сегмента ST (в т.ч. на фоне тромболитика) [39] и/или после ЧКВ в течение 12 мес. [40]. У больных стабильной ИБС при плановом ЧКВ с имплантацией голометаллического стента длительность лечения клопидогрелом в комбинации с АСК составляет 1 мес.; стента, выделяющего лекарственное средство, — 6 мес. В качестве монотерапии клопидогрел назначают пациентам со стабильной ИБС при непереносимости или резистентности к АСК [41].

В исследовании CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) [39] у больных ОКС, получавших комбинированную терапию АСК и клопидогрелом в течение 3-12 мес., отмечено снижение риска сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта по сравнению с монотерапией АСК — ОР 0,80; 95% ДИ 0,72-0,90 ( $p < 0,001$ ). Похожие результаты были получены в подгруппе пациентов >65 лет,  $n=6\,208$ ; 49% от общего числа обследованных. При этом частота больших кровотечений была значимо выше в группе АСК и клопидогрела — ОР 1,38; 95% ДИ 1,13-1,67 ( $p=0,001$ ) и не зависела от возраста пациентов.

В исследовании COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) [42] у больных ИМ↑ST, получивших тромболитическую терапию (ТЛТ) — 49% пациентов и АСК — все пациенты, было показано, что терапия клопидогрелом 75 мг/сут. (без нагрузочной дозы) вплоть до 4 нед. (медиана 15 сут.) имеет преимущества по сравнению с плацебо; в подгруппе лиц ≥70 лет —  $n=1854$  пациента; 26% от общего числа участников, получили аналогичные результаты.

Исследование CLARITY-TIMI 28 (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 28) [43] продемонстрировало преимущества нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг с последующим ежедневным приемом

75 мг/сут. по сравнению с плацебо у пациентов, получивших ТЛТ и АСК; однако пациентов >75 лет в это исследование не включали. Поскольку информация о безопасности нагрузочной дозы клопидогрела у пожилых пациентов, получающих ТЛТ, пока отсутствует, назначение нагрузочной дозы клопидогрела этой категории пациентов не рекомендуется [44].

В настоящее время активно обсуждается вопрос об оптимальной продолжительности двойной антитромботической терапии (ДАТТ) после ЧКВ [45, 46]. В современном исследовании DAPT (Dual AntiPlatelet Therapy) [46] 9961 пациентов, из них 40% с ОКС, были рандомизированы для ДАТТ (АСК + клопидогрел) в течение 12 или 30 мес. с последующей монотерапией АСК. Продление ДАТТ до 30 мес. приводило к снижению частоты ишемических событий, но сопровождалось более высокой частотой геморрагических осложнений с пограничным увеличением смертности от всех причин ( $p=0,05$ ). Подобные результаты были получены и у пациентов ≥75 лет,  $n=1032$ ; 11,6% от общего числа обследованных.

**Прасугрел** — представитель третьего поколения производных тиенопиридина; образует более высокую концентрацию активного метаболита в плазме крови; ингибирует АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов быстрее, более стабильно (воспроизводимо) и в большей степени, чем стандартные и даже более высокие дозы клопидогрела, причем как у здоровых, так и у больных ИБС, включая тех, кто перенес ЧКВ. Прасугрел назначают при ЧКВ со стентированием коронарных артерий у больных ОКС в составе ДАТТ (в комбинации с АСК) в течение 12 мес.; при ОКС на фоне ТЛТ и у пациентов со стабильной ИБС не изучен.

В исследовании TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel—Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) [47] сравнили эффективность и безопасность клопидогрела и прасугрела у 13608 больных с ОКС после стентирования коронарных артерий, получающих АСК. Длительность лечения производными тиенопиридина составила в среднем 14,5 мес. По сравнению с клопидогрелом прасугрел в большей степени снизил риск сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта — ОР 0,81; 95% ДИ 0,73-0,90 ( $p < 0,001$ ). Однако у леченных прасугрелом пациентов ≥75 лет,  $n=1769$ ; 13% от общего количества участников, уменьшение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий составило всего 6%, в то время как у пациентов в возрасте <65 лет риск снизился на 25%. При этом терапия прасугрелом ассоциировалась с увеличением риска больших кровотечений, связанных с коронарным шунтированием (КШ) по классификации TIMI — ОР 1,32; 95% ДИ 1,03-

1,68 ( $p=0,03$ ), в т.ч. фатальных и жизнеугрожающих, особенно у пациентов  $\geq 75$  лет.

В исследовании TRILOGY ACS (Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes) [48, 49] у 9326 больных с ОКС $\downarrow$ ST, получающих АСК, терапия прасугрелом: нагрузочная доза 30 мг; поддерживающая 10 мг/сут. у пациентов  $<75$  лет и 5 мг/сут. у пациентов  $\geq 75$  лет в течение 30 мес., не обнаружила преимуществ перед клопидогрелом: нагрузочная доза 300 мг; поддерживающая 75 мг/сут., при такой же безопасности. Эффективность и безопасность половинной поддерживающей дозы прасугрела у лиц  $\geq 75$  лет,  $n=2083$  — 22% от общего количества участников, были сопоставимы с таковыми у пациентов  $<75$  лет, получивших полную дозу препарата. В подгруппе прасугрела ( $n=4033$ ) раннее его назначение сразу после установления диагноза ОКС $\downarrow$ ST, по сравнению с отсроченным после проведения коронарной ангиографии (в среднем на 4,3 ч позже), привело к увеличению частоты больших кровотечений в 1,9 раза без преимуществ в отношении профилактики ишемических событий [50]. Похожие результаты были получены и у 715 человек  $\geq 75$  лет.

Учитывая высокий риск фатальных кровотечений и отсутствие преимуществ прасугрела у пожилых людей, эксперты Европейского общества кардиологов не рекомендуют прасугрел — нагрузочная доза 60 мг; поддерживающая 10 мг/сут., у больных ИМ $\uparrow$ ST  $>75$  лет [51]. На основании результатов фармакокинетического анализа исследования TRITON-TIMI 38 ( $n=1159$ ), показавшего увеличение концентрации активного метаболита прасугрела у пациентов  $\geq 75$  лет всего на 19%; американская организация FDA (Food and Drug Administration), напротив, одобрила прасугрел в поддерживающей дозе 5 мг/сут. для пациентов  $\geq 75$  лет [52].

**Тикагрелор** — производное циклопентилтриазолопиримидина, нетиенопиридиновый обратимый ингибитор  $P_2Y_{12}$ -рецепторов на мембране тромбоцитов. В отличие от производных тиенопиридина, тикагрелор не является пролекарством; он представляет собой активное вещество, которое метаболизируется посредством изофермента СУР3А4 с образованием активного метаболита. Степень ингибирования  $P_2Y_{12}$ -рецепторов определяется, в первую очередь, содержанием в плазме тикагрелора и, в меньшей степени, его активного метаболита. Период полувыведения составляет  $\sim 12$  ч, в связи с чем препарат назначают дважды в сут. Как и прасугрел, тикагрелор характеризуется более быстрым началом действия и обеспечивает более выраженное и стойкое ингибирование агрегации тромбоцитов по сравнению с клопидогрелом. В то же время восстановление функции тромбоцитов после

отмены тикагрелора происходит быстрее, чем после отмены клопидогрела. При лечении тикагрелором, помимо геморрагических осложнений, возможно возникновение таких нежелательных эффектов, как одышка, синоатриальные паузы, повышение уровня сывороточного креатинина, гиперурикемия. Тикагрелор предпочтительнее клопидогрела при ОКС $\downarrow$ ST, независимо от тактики лечения, или при ОКС $\uparrow$ ST на фоне первичного ЧКВ [51, 53]. При ОКС на фоне ТЛТ и у пациентов со стабильной ИБС не изучен.

В исследовании PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) [54] 18624 больных ОКС, получающих АСК, были рандомизированы для лечения тикагрелором или клопидогрелом в течение 12 мес.; 2878 (15%) пациентов были  $>75$  лет. В группе тикагрелора, нагрузочная доза 180 мг; поддерживающая — 90 мг 2 раза в сут., наблюдали значимое снижение частоты ишемических событий и общей смертности по сравнению с группой клопидогрела как у молодых, так и у пожилых пациентов. Учитывая высокий риск ССО в пожилом возрасте, абсолютное снижение смертности в группе тикагрелора по сравнению с клопидогрелом было численно выше у лиц  $\geq 75$  лет — 9,8% vs 12,4% (ОР 0,77; 95% ДИ 0,60-0,98), чем у лиц  $<75$  лет — 3,6% vs 4,8% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,68-0,95). Частота больших кровотечений по критериям PLATO, включая связанные с КШ, оказалась несколько выше в группе тикагрелора как среди всех больных, так и в подгруппе пожилых пациентов. В группе тикагрелора возникло 11 случаев фатального внутрисерпечного кровотечения vs 1 случая в группе клопидогрела ( $p=0,02$ ). Увеличение частоты больших кровотечений, не связанных с КШ, в группе тикагрелора не зависело от возраста — ОР 1,25; 95% ДИ 1,03-1,53 ( $p=0,03$ ). У пациентов с нарушением функции почек, КК  $<60$  мл/мин;  $n=3237$ , из них 46,3% больных  $\geq 75$  лет, тикагрелор оказался эффективнее клопидогрела в снижении риска неблагоприятных событий — сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта (ОР 0,77; 95% ДИ 0,65-0,90) и общей смертности (ОР 0,72; 95% ДИ 0,58-0,89) без увеличения риска больших, фатальных и не связанных с КШ кровотечений [55].

У 1862 больных с ОКС $\uparrow$ ST было выявлено, что раннее, на догоспитальном этапе, назначение тикагрелора не оказывает значимого влияния на продолжительность элевации сегмента ST или на достижение кровотока TIMI III перед первичной ЧКВ, а также на частоту больших кровотечений, не связанных с КШ, в течение 48 ч и 30 сут. по сравнению с его отсроченным при ангиографии спустя  $\sim 31$  мин, применением. Полученные данные были аналогичны для разных возрастных групп [56]. Частота тромбоза стента в течение 30 сут. была ниже у пациентов, получивших тикагрелор на догоспитальном этапе — 0,2%

vs 1,2% ( $p=0,02$ ). Хотя тикагрелор противопоказан при внутримозговом кровоизлиянии в анамнезе, по сравнению с клопидогрелом его прием способствовал значимому снижению смертности у пациентов с предшествующим ишемическим инсультом или ТИА. Анализ по возрасту не проводили, учитывая небольшое число событий [57].

Вне зависимости от возраста пациентов по сравнению с клопидогрелом терапия тикагрелором увеличивала риск возникновения одышки и синоатриальных пауз, поэтому его следует использовать с осторожностью при дисфункции синусового узла в отсутствие постоянного электрокардиостимулятора, а также при бронхиальной астме или хронической обструктивной болезни легких [57].

#### **Ингибиторы рецепторов гликопротеина IIb/IIIa**

Ингибиторы рецепторов гликопротеина (ГП) IIb/IIIa блокируют взаимодействие ГП IIb/IIIa с фибриногеном, фактором фон Виллебранда и другими адгезивными молекулами на поверхности тромбоцитов. В эту группу препаратов входят абциксистаб, эптифибатид, тирофибан и руциромаб. Абциксистаб и руциромаб представляют собой Fab-фрагменты химерных (абциксистаб) или мышиных (руциромаб) моноклональных антител к рецепторам тромбоцитов. Эптифибатид является синтетическим циклическим гептапептидом. Тирофибан — производное тирозина, пептидомиметик (RGD-подобная структура без пептидной связи).

Ингибиторы рецепторов ГП IIb/IIIa — это препараты для внутривенного введения с быстрым началом действия и коротким периодом полужизни. Сфера их применения — антитромботическая поддержка ЧКВ. Показания к назначению: ОКС $\uparrow$ ST при ЧКВ; ОКС $\downarrow$ ST при ЧКВ у больных высокого риска; ОКС $\downarrow$ ST при ЧКВ невысокого риска, если не применяли блокаторы P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>-рецепторов; ОКС $\downarrow$ ST без ЧКВ у больных высокого риска; плановое ЧКВ у больных высокого риска, не получивших ДАТТ; неоптимальный ангиографический результат ЧКВ.

В крупном мета-анализе рандомизированных исследований с участием 31402 больных с ОКС $\downarrow$ ST, не получивших нагрузочную дозу клопидогрела или других антагонистов P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>-рецепторов, сравнили терапию абциксистабом, эптифибатидом и тирофибаном с плацебо или контрольной группой [58]. Была продемонстрирована высокая эффективность ингибиторов рецепторов ГП IIb/IIIa, особенно у пациентов высокого риска, подвергнутых ЧКВ. При этом риск больших кровотечений оказался значимо выше в группе ингибиторов рецепторов ГП IIb/IIIa по сравнению с группой контроля, а также увеличивался с возрастом, особенно у лиц >80 лет [59].

В исследовании ISAR REACT-2 (Intracoronary stenting and Antithrombotic Regimen—Rapid Early Action for Coronary Treatment) [60] с участием 2022

пациентов с ОКС $\downarrow$ ST, получивших 600 мг клопидогрела перед ЧКВ, не обнаружили преимуществ назначения абциксистаба в отношении снижения риска 30-суточной смертности и ИМ у 802 пациентов  $\geq 70$  лет; суммарная частота смерти и ИМ составила 10,3% в группе абциксистаба vs 9,4% в группе плацебо — ОР 1,11; 95% ДИ 0,72-1,71 ( $p=0,65$ ). В то же время выгоду от назначения абциксистаба наблюдали у пациентов  $\leq 70$  лет: 7,6% в группе абциксистаба vs 13% в группе плацебо — ОР 0,57; 95% ДИ 0,40-0,81 ( $p=0,002$ ). Эти данные не согласуются с результатами мета-анализа 4 исследований с участием >7 тыс. пациентов, показавшего значительную эффективность абциксистаба по сравнению с плацебо без увеличения риска кровотечения у лиц >70 лет [61]. Применение абциксистаба у пожилых пациентов с ОКС $\uparrow$ ST оказалось достаточно безопасным, но не имело преимуществ по эффективности в сравнении с плацебо [62]. Аналогичные результаты были получены для тирофибана [63].

По сравнению с более молодыми пациентами при проведении первичного ЧКВ у пожилых больных с ОКС $\uparrow$ ST наблюдается высокая частота эмболизации дистальных отделов артерий и значимое снижение перфузии миокарда [61]. Тем не менее, учитывая потенциально высокий риск жизнеугрожающих кровотечений на фоне лечения ингибиторами рецепторов ГП IIb/IIIa, при отсутствии доказанной пользы у лиц >70 лет их следует использовать только в качестве жизнеспасующего средства. В случае их применения, например, во время первичного ЧКВ, следует проводить превентивные меры: использовать радиальный доступ, ограничить сроки введения, назначать ингибиторы протонной помпы (ИПП), соблюдать осторожность при тяжелых нарушениях функции почек или при указании на большое кровотечение в анамнезе [64].

#### **Дипиридамола**

Дипиридамола — это производное пиримидо-пиримидина; обладает вазодилатирующим и слабым антитромботическим действием за счет активации аденилатциклазы и ингибирования фосфодиэстеразы тромбоцитов. Абсорбция дипиридамола варьирует, поэтому его системная биодоступность низкая. Период полужизни составляет ~10 ч, вследствие чего его назначают дважды в сут. (таблица 5). В последние годы создан препарат дипиридамола модифицированного высвобождения с улучшенной биодоступностью в сочетании с малыми дозами АСК.

Дипиридамола в комбинации с АСК рекомендован только для вторичной профилактики ишемического некардиоэмболического инсульта [44]. В исследованиях по вторичной профилактике ССЗ у пациентов после ИМ [65], аортокоронарного шунтирования [66] или ЧКВ [67] дипиридамола не продемонстрировал пользы от назначения. Данные об эффективности

## Рекомендации по АТТ у лиц пожилого возраста

ЛС	Доза	Коррекция дозы у пожилых	Коррекция дозы при нарушении функции почек
АСК	75-100 мг/сут. (вторичная профилактика ССЗ) В первичной профилактике ССЗ преимущество пользы над риском не установлено	Не требуется	Не требуется
Клопидогрел	300-600 мг (нагрузочная доза при ОКС, ЧКВ) 75 мг/сут. (поддерживающая доза при ОКС, ЧКВ)	Для лиц $\geq 75$ лет не назначается нагрузочная доза перед ТЛТ при ОКС [III A]	Не требуется С осторожностью при КК <15 мл/мин
Прасугрел* <sup>#</sup>	60 мг (нагрузочная доза при ЧКВ у больных ОКС) 10 мг/сут. (поддерживающая доза при ЧКВ у больных ОКС)	5 мг/сут. у лиц $\geq 75$ лет (поддерживающая доза при ЧКВ у больных ОКС) [IIa B]	Не требуется С осторожностью при КК <15 мл/мин
Тикагрелор**	180 мг (нагрузочная доза при ОКС) 90 мг 2 раза в сут. (поддерживающая доза при ОКС)	Не требуется	Не требуется При нарушении функции почек необходим контроль уровня креатинина Не рекомендован у пациентов на гемодиализе
Ингибиторы рецепторов гликопротеина IIb/IIIa***	Внутривенный болюс в зависимости от массы тела (абциксимаб и эптифибатид) + инфузия (ЧКВ высокого риска)	С осторожностью у лиц $\geq 70$ лет [IIb A]	<i>Абциксимаб</i> : с осторожностью при КК <15 мл/мин; избегать при гемодиализе <i>Эптифибатид</i> : дозу инфузии снизить на 50% при КК 30-50 мл/мин; избегать при КК <30 мл/мин <i>Тирофибан</i> : дозу снизить на 50% при КК <30 мл/мин
Дипиридамол	200 мг 2 раза в сут. в комбинации с АСК 25 мг 2 раза в сут. (вторичная профилактика после ишемического некардиоэмболического инсульта/ТИА)	Не требуется	Не рекомендован у пациентов с тяжелым нарушением функции почек

Примечание: \* Противопоказан при наличии инсульта/ТИА, внутричерепного кровоизлияния в анамнезе [III B]. \*\* С осторожностью при ХОБЛ/бронхиальной астме, нарушении синоатриальной проводимости [IIb B]; противопоказан при внутричерепном кровоизлиянии [III B]. \*\*\* Противопоказаны при ОКС на фоне ТЛТ [III A]; эптифибатид и тирофибан противопоказаны при внутричерепном кровоизлиянии в анамнезе или ишемическом инсульте в предшествующие 30 сут. [III A]; абциксимаб противопоказан при инсульте любого генеза в предшествующие 2 г [III A]. <sup>#</sup> Препарат не зарегистрирован в РФ. ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких. В квадратных скобках указаны класс рекомендаций и уровень доказательности.

и безопасности дипиридамола в зависимости от возраста в настоящее время отсутствуют.

### Рекомендации

- Для вторичной профилактики ССЗ у лиц пожилого возраста рекомендован длительный прием низких 75-100 мг/сут. доз АСК при отсутствии индивидуальной непереносимости, активного кровотечения или предшествующего внутричерепного кровоизлияния. При непереносимости АСК может быть рекомендована монотерапия клопидогрелом 75 мг/сут.

- Назначение АСК с целью первичной профилактики ССЗ пожилым пациентам в настоящее время не рекомендуется.

- ДАТТ, включающая АСК (75-100 мг/сут.) и клопидогрел (75 мг/сут.), рекомендована при ОКС и/или после ЧКВ независимо от возраста. Длитель-

ность ДАТТ у больных с ОКС, в сочетании с ЧКВ или без ЧКВ, составляет 12 мес.; у больных стабильной ИБС при плановом ЧКВ зависит от типа имплантируемого стента (1-6 мес.). При ОКС и высоком риске кровотечения клопидогрел предпочтительнее, чем прасугрел или тикагрелор. Нагрузочная доза клопидогрела при ТЛТ не рекомендована у пациентов  $\geq 75$  лет.

- При ОКС прасугрел следует использовать с осторожностью у лиц  $\geq 75$  лет; препарат противопоказан при наличии инсульта или ТИА в анамнезе. В случае необходимости назначения прасугрела пожилым пациентам поддерживающая доза 5 мг/сут. предпочтительнее дозы 10 мг/сут.; однако, прасугрел в дозе 5 мг не изучали у пациентов после ЧКВ.

- Пожилым пациентам с ОКС тикагрелор может быть назначен без коррекции дозы.

• Использование ингибиторов рецепторов ГП IIb/IIIa у лиц  $\geq 70$  лет должно быть ограничено ввиду высокого риска кровотечений.

### Парентеральные антикоагулянты

#### Нефракционированный (НФГ) и низкомолекулярные (НМГ) гепарины

НФГ и НМГ являются непрямыми ингибиторами тромбина, поскольку для реализации антикоагулянтного эффекта им требуется кофактор — анти-тромбин, за счет связывания с которым они ингибируют активированные факторы свертывания. Комплекс НФГ-анти тромбин инактивирует несколько факторов свертывания: тромбин (II), Ха, IXa, XIa и XIIa, однако основными являются тромбин и Ха, которые НФГ ингибирует приблизительно в равной степени. НМГ инактивируют преимущественно фактор Ха и в меньшей степени тромбин.

Биодоступность НФГ при подкожном введении достаточно низкая 15-20%, что обуславливает весьма вариабельный, плохо прогнозируемый антикоагулянтный эффект. В отличие от НФГ, биодоступность НМГ существенно выше и составляет  $\geq 90\%$ , в результате чего достигается стабильный и предсказуемый антикоагулянтный эффект. НФГ имеет внепочечный путь элиминации и может использоваться у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек — КК  $< 30$  мл/мин. Напротив, НМГ выводятся через почки в виде метаболитов, поэтому при нарушении почечной функции требуется коррекция дозы; при КК  $< 30$  мл/мин их назначают с осторожностью. В группу НМГ входит около десятка препаратов, но наиболее изученными и широко применяемыми в России являются эноксапарин, дальтепарин и надропарин.

У пожилых людей часто наблюдается избыточное или недостаточное дозирование НФГ при использовании стандартных доз вследствие воспалительного статуса, снижения сердечного выброса, изменения биодоступности, уменьшения массы тела при синдроме старческой астении. Высокая биодоступность и большая эффективность НМГ обуславливают более частое их применение, чем НФГ. Многочисленные рандомизированные исследования с участием больных с венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО) и ОКС, в т.ч. на фоне ТЛТ, при первичном или элективном ЧКВ, показали сопоставимую или большую эффективность НМГ vs НФГ при сравнимой частоте кровотечений [68-71].

В исследовании SYNERGY (Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors trial) [72] ~25% больных с ОКС из 9 977 рандомизированных в группы эноксапарина и НФГ были  $> 75$  лет. Терапия эноксапарином сопровождалась значимым увеличением риска кровотечений у пациентов  $\geq 75$  лет, в связи с чем его следует назначать с осторожностью лицам

этой возрастной категории. Анализ результатов исследований ASSENT-3 (ASsessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic 3) и ASSENT-3 PLUS [73] у больных с ОКС $\uparrow$ ST, получивших ТЛТ тенектеплазой, обнаружил значимые взаимосвязи возраста, пола и лечения эноксапарином с внутричерепным кровотечением у женщин  $\geq 75$  лет: частота внутричерепного кровотечения составила 5,5% (10/183) в группе эноксапарина и 0,5% (1/185) в группе НФГ ( $p=0,005$ ).

В исследовании ExTRACT-TIMI 25 (Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for ACute myocardial infarction Treatment—Thrombolysis In Myocardial Infarction 25) [74] ~20500 пациентов с ОКС $\uparrow$ ST на фоне ТЛТ были рандомизированы в группу эноксапарина или НФГ с коррекцией доз в зависимости от возраста и функции почек: внутривенный болюс 30 мг и 1 мг/кг подкожно каждые 12 ч для лиц  $< 75$  лет; 0,75 мг/кг подкожно каждые 12 ч у пациентов  $\geq 75$  лет без внутривенного болюса или каждые 24 ч при КК  $< 30$  мл/мин. У ~2500 пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет эноксапарин оказался эффективнее НФГ без увеличения риска кровотечения.

#### Фондапаринукс

Фондапаринукс является синтетическим непрямым ингибитором Ха фактора со 100%-ной биодоступностью при подкожном введении и длительным периодом полувыведения. Элиминируется в основном почками в неизменном виде, в связи с чем противопоказан при КК  $< 20$  мл/мин [75]. При нарушении функции почек (КК 20-50 мл/мин) требуется коррекция дозы (таблица 6). Показания к применению: ОКС $\uparrow$ ST, в т.ч. при ТЛТ, ОКС $\downarrow$ ST, лечение и профилактика ВТЭО.

В исследовании OASIS-5 (Fifth Organization to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes) [75] 20078 пациентов с ОКС $\downarrow$ ST были рандомизированы для лечения фондапаринуксом (2,5 мг 1 раз в сут.) или эноксапарином (1 мг/кг каждые 12 ч) в течение 8 сут. Суммарная частота смерти, ИМ или нестабильной стенокардии в течение 9 сут. лечения составила 5,8% в группе фондапаринукса vs 5,7% в группе эноксапарина — ОР 1,01; 95% ДИ 0,90-1,13. Частота больших кровотечений была в ~2 раза ниже в группе фондапаринукса: 2,2% vs 4,1% — ОР 0,52; 95% ДИ 0,44-0,61 ( $p<0,001$ ) [76]. Выгода назначения фондапаринукса была продемонстрирована в разных возрастных группах, включая пожилых людей [76]. У пациентов  $\geq 65$  лет частота кровотечений была существенно ниже в группе фондапаринукса: 4,1% vs 8% — ОР 0,49; 95% ДИ 0,37-0,66 ( $p<0,00001$ ). У пациентов  $< 65$  лет получили похожие результаты: 1,5% vs 2,5% — ОР 0,58; 95% ДИ 0,34-0,99 ( $p=0,047$ ). Более низкая частота кровотечений в группе фондапаринукса также ассоциировалась со снижением смертности в течение 6 мес. ( $p=0,05$ ) [77]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по

Таблица 6

## Рекомендации по назначению парентеральных антикоагулянтов у лиц пожилого возраста

Лекарственное средство	Доза	Коррекция дозы у пожилых	Коррекция дозы при нарушении функции почек
НФГ	Подбор и коррекция дозы под контролем АЧТВ (ОКС, ЧКВ, ВТЭО)	Не требуется	Может быть использован при тяжелом нарушении функции почек (КК <15 мл/мин)
НМГ	Дозы зависят от препарата и показаний (ОКС, ЧКВ, лечение и профилактика ВТЭО)	<i>Эноксапарин (в сочетании с ТЛТ):</i> у лиц $\geq 75$ лет 0,75 мг/кг 2 раза в сут.; на фоне ТЛТ болюс не вводят [I V]	<i>Эноксапарин:</i> при КК <30 мл/мин — 1 мг/кг 1 раз в сут.; профилактическая доза — 20 мг 1 раз в сут. <i>Надропарин кальция:</i> при КК 30-15 мл/мин лечебную дозу снизить на 25% от исходной; при КК <15 мл/мин — только профилактические дозы (снизить на 25%)
Фондапаринукс	2,5 мг 1 раз в сут. (ОКС, профилактика ВТЭО) Для лечения ВТЭО доза зависит от массы тела: <50 кг — 5 мг; 50-100 кг — 7,5 мг; >100 кг — 10 мг 1 раз в сут.	Не требуется	1,5 мг 1 раз в сут. при КК 20-50 мл/мин (ОКС, профилактика ВТЭО) Не рекомендован при КК <20 мл/мин
Бивалирудин	В/в болюс 0,75 мг/кг + инфузия 1,75 мг/кг/ч в течение 4 ч (ЧКВ при ОКС, ЧКВ при ГИТ) В/в болюс 0,1 мг/кг + инфузия 0,25 мг/кг/ч не более 72 ч (ОКС $\downarrow$ ST), если планируется ЧКВ — перед процедурой дополнительно в/в болюс 0,5 мг/кг + инфузия 1,75 мг/кг/ч в течение 4 ч <i>Контроль АВС через 5 мин после введения: если &lt;225 с, то дополнительно в/в болюс 0,3 мг/кг</i>	Не требуется	При КК 30-59 мл/мин: снижение скорости инфузии до 1,4 мг/кг/ч (ЧКВ при ОКС, ЧКВ при ГИТ); не требует коррекции дозы при ОКС $\downarrow$ ST  Не рекомендован при КК <30 мл/мин

Примечание: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, АВС — активированное время свертывания, ГИТ — гепарин-индуцированная тромбоцитопения, в/в — внутривенный. В квадратных скобках указаны класс рекомендаций и уровень доказательности.

лечению больных с ОКС $\downarrow$ ST (2015) фондапаринукс имеет I класс рекомендаций [78].

В исследовании OASIS-6 [79] 12092 больных с ОКС $\uparrow$ ST были рандомизированы в группы фондапаринукса или стандартной терапии: плацебо или НФГ. В группе фондапаринукса частота смерти или рецидива ИМ в течение 30 сут. снизилась с 11,2% до 9,7% — ОР 0,86; 95% ДИ 0,77-0,96 ( $p=0,008$ ). Однако при ЧКВ эффективность НФГ превосходила таковую фондапаринукса. Соотношение риск/польза при лечении фондапаринуксом оказалось примерно одинаковым во всех возрастных группах.

#### Бивалирудин

Бивалирудин — рекомбинантный внутривенный прямой ингибитор тромбина. Выводится через почки в неизменном виде — 20% и в виде метаболитов — 80%. При нарушении функции почек необходимо корректировать дозу (таблица 6). Изучен при ЧКВ на фоне стабильной и нестабильной ИБС [80], ИМ $\uparrow$ ST [81-83] или ИМ $\downarrow$ ST [84-87]. Основное показание — антитромботическая поддержка ЧКВ.

Может быть использован при гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

В более ранних исследованиях было показано, что при ОКС бивалирудин столь же эффективен, как и НФГ в сочетании с ингибиторами рецепторов ГП IIb/IIIa или без них, но при этом более безопасен [84, 85, 87]. Среди больных с ОКС $\uparrow$ ST, подвергнутых первичному ЧКВ, сердечно-сосудистая смертность на фоне терапии бивалирудином была значительно ниже, чем при лечении НФГ в сочетании с ингибиторами рецепторов ГП IIb/IIIa [81], однако риск тромбоза стента в течение 30 сут. оказался выше у леченных бивалирудином [82, 88]. Также имеются данные о значительном увеличении частоты острого, в первые 24 ч после ЧКВ, тромбоза стента на фоне применения бивалирудина [89]. Результаты современного исследования [83] продемонстрировали сопоставимую безопасность, но более низкую эффективность бивалирудина при первичном ЧКВ по сравнению с НФГ в сочетании с избирательным использованием ингибиторов рецепторов ГП IIb/IIIa.

В ряде исследований наиболее низкий риск кровотечения на фоне лечения бивалирудином был отмечен именно у пожилых [82, 86]. В исследовании ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) [86] количество пациентов, требующих лечения для предотвращения одного большого кровотечения, составило 23 для лиц в возрасте  $\geq 75$  лет и 100 — для лиц  $< 75$  лет.

## Рекомендации

- У пожилых пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК  $< 15$  мл/мин) НФГ является препаратом выбора среди парентеральных антикоагулянтов.

- Пациентам в возрасте  $\geq 75$  лет эноксапарин в сочетании с ТЛТ следует назначать в дозе 0,75 мг/кг 2 раза в сут. без первоначального болюса; однократное внутривенное введение, например, при ЧКВ, не требует коррекции дозы. При КК  $< 30$  мл/мин эноксапарин назначают 1 раз в сут.

- Фондапаринукс рекомендован пациентам с ОКС $\uparrow$ СТ и ОКС $\downarrow$ СТ, которым не планируется проведение первичного ЧКВ. Фондапаринукс противопоказан при тяжелых нарушениях функции почек, КК  $< 20$  мл/мин; при КК 20-50 мл/мин у больных с ОКС и для профилактики ВТЭО рекомендованная доза — 1,5 мг/сут.

- У пациентов  $\geq 75$  лет бивалирудин более безопасен, чем комбинация НФГ с ингибиторами рецепторов ГП IIb/IIIa. При нарушении функции почек, КК 30-59 мл/мин, требуется коррекция дозы (таблица 6); не рекомендован при КК  $< 30$  мл/мин.

- Коррекции дозы НФГ, фондапаринукса и бивалирудина у лиц  $\geq 75$  лет не требуется.

## Пероральные антикоагулянты

### Антагонисты витамина К

Антагонисты витамина К (АВК) являются пероральными антикоагулянтами (ПОАК) непрямого действия, которые уменьшают образование в печени четырех витамин К-зависимых факторов свертывания крови — II, VII, IX, X, что приводит к снижению уровня тромбина. Известны 2 группы АВК: производные индандиола (фениндион) и кумарина (варфарин, аценокумарол). При лечении АВК необходим регулярный лабораторный контроль над уровнем антикоагуляции, который заключается в определении международного нормализованного отношения (МНО). Целевые значения МНО составляют 2,0-3,0 вне зависимости от возраста; все показания, за исключением профилактики тромбоэмболий у больных с искусственными клапанами сердца. Также нужно учитывать, что АВК метаболизируются в печени с участием изоферментов системы цитохрома P450, которая используется многими ЛС, и имеет множество генетических вариантов, что способно изменить их метаболизм

и повлиять на величину поддерживающей дозы препарата, стабильность антикоагулянтного эффекта и риск кровотечений. Препаратом выбора среди АВК считается варфарин. Терапия варфарином предпочтительна в случае длительного, хорошо контролируемого лечения — время нахождения значений МНО в границах терапевтического диапазона  $> 70\%$ , при значительном снижении функции почек, при нежелании (невозможности) приема или непереносимости новых пероральных антикоагулянтов (НОАК).

В пожилом возрасте лечение варфарином сопровождается увеличением риска больших кровотечений [90]. В рандомизированных исследованиях ежегодная частота больших кровотечений на фоне лечения варфарином при ФП составила 1,7-3,0% у пациентов  $< 75$  лет и 4,2-5,2% у лиц  $\geq 75$  лет [91]. Более высокий риск кровотечения в пожилом возрасте обусловлен множеством факторов. К основным причинам повышенной чувствительности к варфарину у пожилых пациентов относят: гипоальбуминемию (уменьшение распределения препарата), снижение потребления витамина К (снижение образования факторов свертывания в печени), снижение абсорбции витамина К, полипрагмазию (лекарственные взаимодействия с варфарином), возрастное снижение активности изоферментов цитохрома P450 и уменьшение метаболизма варфарина в печени на 30% [92]. Пожилым людям обычно требуются более низкие дозы АВК для достижения целевых значений МНО [92]. У них медленнее происходит нормализация высоких значений МНО [93].

Несмотря на это, в исследовании ВАФТА (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study) [94] с участием 973 пациентов  $\geq 75$  лет с неклапанной ФП, рандомизированных к приему варфарина под контролем МНО или АСК 75 мг/сут. в течение 2,7 лет, варфарин оказался значительно эффективнее АСК в профилактике тяжелого инсульта — ОР 0,48; 95% ДИ 0,28-0,80 ( $p=0,0027$ ) при сопоставимом риске кровотечений: 1,4% в группе варфарина vs 1,6% в группе АСК для внечерепного кровотечения и 8 vs 6 случаев для внутричерепного кровотечения, соответственно.

Помимо профилактики кардиоэмболического инсульта при ФП, АВК рекомендованы для лечения и вторичной профилактики ВТЭО, для профилактики тромбоэмболий у больных с искусственными клапанами сердца и клапанными пороками сердца, при внутрисердечном тромбозе и антифосфолипидном синдроме, для вторичной профилактики после ИМ и профилактики послеоперационных тромбозов. Таким образом, пожилой возраст не является противопоказанием для приема варфарина, но может потребовать назначения более низких доз и более частого контроля МНО.

**НОАК**

Хотя АВК чрезвычайно эффективны в профилактике тромбоэмболических осложнений, их использование сопряжено с некоторыми сложностями. К основным проблемам при лечении АВК относят “узкое” терапевтическое окно, медленное начало/прекращение действия, необходимость подбора индивидуальной дозы препарата, потребность в регулярном лабораторном контроле, множественные пищевые и лекарственные взаимодействия, влияние генетических факторов на антикоагулянтный эффект и риск кровотечений. Для преодоления указанных недостатков АВК в последние годы были синтезированы НОАК, к которым относятся дабигатран этексилат (далее — дабигатран), ривароксабан и апиксабан. В отличие от варфарина, НОАК воздействуют на каскад коагуляции избирательно и блокируют образование только одного фактора свертывания — Па (дабигатран) или Ха (ривароксабан и апиксабан). Преимуществами НОАК перед АВК являются: удобство применения; использование фиксированных дозировок; отсутствие необходимости лабораторного контроля, минимальные лекарственные взаимодействия; отсутствие взаимодействия с пищевыми продуктами; лучший профиль безопасности в отношении внутричерепных кровотечений. Особенностью всех НОАК является наличие у них почечного пути элиминации. Почечная экскреция составляет 80% у дабигатрана, 33% — у ривароксабана и 25% — у апиксабана. У пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) период полужизни НОАК может удлиниться и потенциально приводить к увеличению числа кровотечений. В связи с этим нарушение функции почек несколько ограничивает использование НОАК. Применение НОАК при тяжелой почечной недостаточности пока не изучено: в исследовании с НОАК не включали пациентов с КК <25-30 мл/мин).

**Дабигатран** — прямой ингибитор тромбина. Представляет собой пролекарство, являющееся низкомолекулярным предшественником активной формы дабигатрана и не обладающее фармакологической активностью. После приема внутрь он быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, и посредством гидролиза в печени и плазме крови превращается в дабигатран, который имеет период полужизни 12-17 ч, и выводится из организма преимущественно почками [95]. Показания к назначению: профилактика ВТЭО после ортопедических операций, профилактика кардиоэмболического инсульта и системных тромбоэмболий при клапанной ФП, лечение и длительная вторичная профилактика ВТЭО.

**Профилактика ВТЭО после ортопедических операций.** Крупные ортопедические операции (эндопротезирование тазобедренного и коленного

суставов, операции при переломах шейки бедра) сопряжены с очень высоким риском ВТЭО, при котором частота возникновения послеоперационного тромбоза глубоких вен при отсутствии профилактики составляет 40-80%. С возрастом частота дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и риск переломов бедренной кости значительно возрастают, поэтому ортопедические операции чаще всего выполняются пожилым пациентам, что и определяет актуальность профилактики ВТЭО после ортопедических операций в пожилом возрасте.

В исследованиях RE-NOVATE (Extended Thromboembolism Prevention After Hip Surgery) [96] и RE-MODEL (Thromboembolism Prevention After Knee Surgery) [97] сравнили дабигатран (220 и 150 мг 1 раз в сут.) и эноксапарин (40 мг подкожно 1 раз в сут.) у больных, перенесших эндопротезирование тазобедренного (RE-NOVATE) или коленного (RE-MODEL) суставов. Продолжительность профилактики составила 28-35 сут. в RE-NOVATE и 6-10 сут. с продлением до 3 мес. по усмотрению лечащего врача в RE-MODEL. По результатам данных исследований эффективность и безопасность дабигатрана оказались сопоставимы с таковыми для эноксапарина. Продление лечения дабигатраном до 28-35 сут. после эндопротезирования тазобедренного сустава сопровождалось снижением частоты тромбоза глубоких вен голени на 50% без существенного увеличения частоты побочных эффектов. Доза дабигатрана, рекомендуемая для профилактики ВТЭО после ортопедических операций, составляет 220 мг 1 раз в сут., и не зависит от массы тела пациентов. Для пациентов >75 лет и при нарушении функции почек — КК 30-50 мл/мин, рекомендована доза 150 мг 1 раз в сут. (таблица 7).

**Неклапанная ФП.** ФП является наиболее часто встречающимся в клинической практике нарушением сердечного ритма, при этом пожилой возраст является значимым ФР ее возникновения. По результатам Фремингемского исследования [98], если принять риск развития ФП у лиц в возрасте 50-59 лет равным 1,0, то у людей в возрасте 60-69 лет он выше в ~5 раз — ОР 4,98; 95% ДИ 3,49-7,10, а у лиц возрастной категории 80-89 лет — в 9 раз — ОР 9,33; 95% ДИ 6,68-13,0. Наличие ФП ассоциируется с повышением риска тромбоэмболических осложнений, самым опасным среди которых является кардиоэмболический инсульт, а причиной тромбоэмболий служит тромбоз ушка левого предсердия. С целью профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП используют ПОАК.

В исследовании RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) [99] с участием 18113 больных клапанной ФП с высоким риском инсульта сравнили 2 фиксированные дозы

Таблица 7

## Рекомендации по назначению ПОАК у лиц пожилого возраста

Лекарственное средство	Доза	Коррекция дозы у пожилых	Коррекция дозы при нарушении функции почек
Варфарин	Подбор и коррекция дозы под контролем МНО (профилактика инсульта и системных тромбоэмболий при ФП; профилактика и лечение ВТЭО; механические протезы клапанов сердца)	Могут потребоваться более низкие дозы для достижения целевых значений МНО  Рекомендован более частый контроль МНО	Не требуется
Дабигатран	220 мг 1 раз в сут. (профилактика ВТЭО после ортопедических операций)	150 мг 1 раз в сут. у лиц $\geq 75$ лет после ортопедических операций	150 мг 1 раз в сут. после ортопедических операций при КК 30-50 мл/мин
	150 мг 2 раза в сут. (профилактика инсульта и системных тромбоэмболий при неклапанной ФП)	110 мг 2 раза в сут. у лиц $\geq 75$ лет при ФП [IIa B]	110 мг 2 раза в сут. при КК 30-50 мл/мин при ФП  При ВТЭО и КК $> 30$ мл/мин не требуется
	150 мг 2 раза в сут. (лечение ВТЭО)	При ВТЭО не требуется	Не рекомендован при КК $< 30$ мл/мин
Ривароксабан	10 мг 1 раз в сут. (профилактика ВТЭО после ортопедических операций)	Не требуется [I A]	При ФП и КК 15-49 мл/мин 15 мг 1 раз в сут.
	20 мг 1 раз в сут. (профилактика инсульта и системных тромбоэмболий при неклапанной ФП)		Не рекомендован при КК $< 15$ мл/мин
	20 мг 1 раз в сут. (при ВТЭО; в первые 3 нед. 15 мг 2 раза в сут.)		При ВТЭО и КК $> 15$ мл/мин не требуется
Апиксабан	2,5 мг 2 раза в сут. (профилактика ВТЭО после ортопедических операций)	2,5 мг 2 раза в сут. при наличии $\geq 2$ -х критериев: возраст $\geq 80$ лет, вес $\leq 60$ кг, уровень креатинина $\geq 133$ мкмоль/л [I A]	2,5 мг 2 раза в сут. при наличии $\geq 2$ -х критериев: возраст $\geq 80$ лет, вес $\leq 60$ кг, уровень креатинина $\geq 133$ мкмоль/л [I A]
	5 мг 2 раза в сут. (профилактика инсульта и системных тромбоэмболий при неклапанной ФП)		Не рекомендован при КК $< 15$ мл/мин
	5 мг 2 раза в сут. (при ВТЭО; в первые 7 сут. 10 мг 2 раза в сут.)	При ВТЭО не требуется	При ВТЭО и КК $> 15$ мл/мин не требуется

Примечание: в квадратных скобках указаны класс рекомендаций и уровень доказательности.

дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза в сут.) с индивидуально подобранными дозами варфарина под контролем МНО. Обе дозы дабигатрана оказались не хуже варфарина в отношении риска развития инсульта или системных эмболий: дабигатран в дозе 150 мг превосходил варфарин — ОР 0,66; 95% ДИ 0,53-0,82 ( $p < 0,001$ ), а в дозе 110 мг не обнаружил перед ним преимуществ — ОР 0,91; 95% ДИ 0,74-1,11 ( $p = 0,34$ ). При этом взаимосвязи возраста с риском инсульта или системных эмболий отсутствовали. Анализ отдаленных результатов показал значительное снижение частоты неблагоприятных событий у пожилых пациентов, леченных дабигатраном 150 мг 2 раза в сут., но не 110 мг 2 раза в сут., по сравнению с группой варфарина. В то же время выявлена существенная взаимосвязь возраста с риском больших внемозговых кровотечений:

снижение риска больших внемозговых кровотечений на 20% при лечении дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза в сут. по сравнению с варфарином было отмечено во всей популяции, но не среди пациентов  $\geq 75$  лет. При этом наблюдали значимое увеличение частоты больших внемозговых кровотечений у пожилых пациентов, получавших дабигатран 150 мг 2 раза в сут., по сравнению с варфарином [100]. Риск внемозговых кровотечений был ниже при приеме дабигатрана вне зависимости от возраста и дозы, чем у получавших варфарин. Частота ЖКК также оказалась выше при лечении дабигатраном 150 мг 2 раза в сут. по сравнению с варфарином, однако нужно отметить, что среди больных с ЖКК, получавших дабигатран 150 мг 2 раза в сут., оказались и пациенты в возрасте  $\geq 80$  лет, имевшие показания для назначения сниженной дозы дабигатрана.

Согласно инструкции к препарату, в настоящее время показаниями для назначения дабигатрана в дозе 110 мг являются: возраст  $\geq 80$  лет; повышенный риск кровотечения, например, HAS-BLED  $>3$  баллов; постоянный прием верапамила. В остальных случаях рекомендован дабигатран в дозе 150 мг. Учитывая это, Lip GYH, et al. [101] выполнили вторичный (post-hoc) анализ данных исследования RE-LY, цель которого заключалась в оценке эффективности и безопасности дабигатрана, дозируемого в строгом соответствии с инструкцией, по сравнению с варфарином. Среди 6015 и 6076 пациентов, получавших дабигатран 110 и 150 мг, соответственно, только у 1780 и 4296 человек доза препарата соответствовала инструкции. Пациентов с избыточным или недостаточным дозированием дабигатрана из анализа исключили, после чего в группе дабигатрана оказались 6004 человек. По сравнению с варфарином ( $n=6022$ ) лечение дабигатраном в дозах, соответствующих инструкции, было связано со снижением риска инсульта и системных эмболий на 26% — ОР 0,74; 95% ДИ 0,60-0,91, геморрагического инсульта на 78% — ОР 0,22; 95% ДИ 0,11-0,44, общей смертности на 14% — ОР 0,86; 95% ДИ 0,75-0,98 и сердечно-сосудистой смертности на 20% — ОР 0,80; 95% ДИ 0,68-0,95. Лечение дабигатраном также ассоциировалось с меньшей частотой больших — ОР 0,85; 95% ДИ 0,73-0,98, жизнеугрожающих — ОР 0,72; 95% ДИ 0,58-0,91, внутричерепных — ОР 0,28; 95% ДИ 0,17-0,45 и любых кровотечений — ОР 0,86; 95% ДИ 0,81-0,92, но не ЖКК — ОР 1,23; 95% ДИ 0,96-1,59. Полученные результаты указывают на то, что дозирование дабигатрана в соответствии с инструкцией к препарату повышает эффективность и безопасность лечения по сравнению с варфарином.

Для получения дополнительной информации об эффективности и безопасности дабигатрана у пожилых пациентов в США было выполнено крупное, наблюдательное, когортное исследование с участием  $>130$  тыс. пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет с неклапанной ФП, имеющих право на получение бесплатной медицинской помощи в системе Medicare [102]. Из более чем 300 тыс. человек, зарегистрированных в системе Medicare и удовлетворяющих критериям включения в исследование, были сформированы 2 когорты по 67207 пациентов в каждой: варфарина и дабигатрана. Использовали 2 дозы дабигатрана — 75 и 150 мг 2 раза в сут. Подавляющее большинство пациентов получали дабигатран в дозе 150 мг, а дозу 75 мг в основном назначали при нарушении функции почек.

По сравнению с варфарином терапия дабигатраном ассоциировалась со снижением риска развития ишемического инсульта на 20%, внутричерепного кровоизлияния на 66% и смерти на 14%,

но сопровождалась увеличением риска большого ЖКК на 28%. Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сут. оказался эффективнее дозировки 75 мг 2 раза в сут. и в большей степени снижал риск ишемического инсульта, внутричерепного кровоизлияния и смерти, но увеличивал риск большого ЖКК. Анализ подгрупп, стратифицированных по возрасту и полу, показал, что в сравнении с варфарином риск большого ЖКК в группе дабигатрана был выше у женщин  $\geq 75$  лет и у мужчин  $\geq 85$  лет. У женщин  $<75$  лет и у мужчин  $<85$  лет риск ЖКК оказался сопоставим для обоих антикоагулянтов.

В октябре 2016г опубликованы результаты независимого наблюдательного исследования FDA [103] на основе данных национальной страховой программы США Medicare, посвященных сравнению эффективности и безопасности дабигатрана и ривароксабана у пожилых пациентов. В настоящее время это первое исследование, в котором сравнили между собой два новых антикоагулянта. В него включили  $>118$  тыс. пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет с неклапанной ФП без предшествующего опыта лечения АВК, получавших полные дозы НОАК: дабигатран 150 мг 2 раза в сут. или ривароксабан 20 мг 1 раз в сут. По сравнению с ривароксабаном терапия дабигатраном ассоциировалась со снижением риска внутричерепных кровотечений на 39% — ОР 0,61; 95% ДИ 1,20-2,26, больших внечерепных кровотечений на 32% — ОР 0,68; 95% ДИ 1,31-1,66 и больших ЖКК на 29% — ОР 0,71; 95% ДИ 1,22-1,58. Полученные данные позволяют судить о большей безопасности дабигатрана в подгруппе пациентов  $\geq 65$  лет с неклапанной ФП. В группе дабигатрана также был ниже показатель общей смертности — 22,2 vs 24,7 на 1 тыс. пациенто-лет в группе ривароксабана — ОР для ривароксабана 1,15; 95% ДИ 1,00-1,32; при этом разница в уровне риска оказалась статистически значимой для пациентов в возрасте 75-84 года и с суммой баллов по шкале CHADS<sub>2</sub>  $>2$ .

Также в 2016г были опубликованы результаты анализа программы Medicare, часть D [104]. В этой программе пожилые пациенты принимали дабигатран в дозе 150 или 75 мг 2 раза в сут. ( $n=7322$  и  $n=1818$ , соответственно) или ривароксабан в дозе 20 или 15 мг 1 раз в сут. ( $n=5799$  и  $n=2568$ , соответственно). Риск инсульта оказался практически одинаковым у пациентов, принимавших дабигатран 150 мг и ривароксабан 20 мг — ОР 1,05; 95% ДИ 0,97-1,13, а также у получавших дабигатран 75 мг и ривароксабан 15 мг — ОР 1,05; 95% ДИ 0,94-1,18. По сравнению с дабигатраном в дозе 150 мг терапия ривароксабаном в дозе 20 мг ассоциировалась с более высоким риском других, кроме инсульта, тромбоемболических событий — ОР 1,28; 95% ДИ 1,14-1,44, большого кровотечения — ОР 1,32; 95%

ДИ 1,17-1,50, и смерти — ОР 1,36; 95% ДИ 1,19-1,56. Подобные результаты были получены и в подгруппах пациентов, принимавших дабигатран 75 мг и ривароксабан 15 мг. Анализ подгрупп показал, что преимущества дабигатрана в отношении снижения риска смерти от любых причин, большого или любого кровотечения особенно проявляются у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет, имеющих ХБП или  $> 7$  сопутствующих заболеваний. Таким образом, у пожилых пациентов дабигатран и ривароксабан продемонстрировали одинаковую эффективность в отношении профилактики инсульта, однако лечение ривароксабаном было связано с более высоким риском смерти, большого кровотечения и тромбоэмболических событий, кроме инсульта. Результаты этих двух работ, полученные в условиях реальной клинической практики, указывают на то, что у пациентов с неклапанной ФП в возрасте  $\geq 65$  лет следует отдавать предпочтение назначению дабигатрана, а не ривароксабана.

Совсем недавно стали доступны результаты наблюдательного когортного исследования, основанного на данных Национальных Датских регистров [105], в котором у больных с неклапанной ФП оценили эффективность и безопасность низких доз дабигатрана, ривароксабана и апиксабана по сравнению с варфарином. Всего в исследование включили 55644 больных, не получавших ранее ПОАК и имевших показания для назначения сниженных доз НОАК. Большинство пациентов ( $n=38893$ ) принимали варфарин при МНО 2,0-3,0; дабигатран 110 мг 2 раза в сут. получали 8875 больных; ривароксабан 15 мг 1 раз в сут. — 3476 больных; апиксабан 2,5 мг 2 раза в сут. — 4400 больных. Средний возраст участников исследования — 74 года, при этом доля лиц в возрасте  $\geq 80$  лет составила 36% ( $n=19853$ ), из них чуть более половины ( $n=10176$ ) были  $> 85$  лет. Наблюдение за пациентами продолжалось в среднем 2,3 года. В группе пациентов  $\geq 80$  лет по сравнению с варфарином риск инсульта и системных эмболий был несколько ниже в группе ривароксабана — ОР 0,71; 95% ДИ 0,52-0,95, и практически такой же в группе дабигатрана — ОР 0,98; 95% ДИ 0,82-1,17, а в группе апиксабана была выявлена недостоверная тенденция к повышению риска — ОР 1,15; 95% ДИ 0,94-1,41. Риск любых кровотечений оказался несколько ниже в группах апиксабана — ОР 0,78; 95% ДИ 0,63-0,96, и дабигатрана — ОР 0,89; 95% ДИ 0,76-1,04, и чуть выше в группе ривароксабана — ОР 1,13; 95% ДИ 0,91-1,40. Риск смерти от любых причин в группе дабигатрана — ОР 1,00; 95% ДИ 0,91-1,10, не отличался от такового в группе варфарина, но оказался выше в группах апиксабана — ОР 1,54; 95% ДИ 1,40-1,70, и ривароксабана — ОР 1,67; 95% ДИ 1,49-1,87. По сравнению с варфарином лечение каждым НОАК сопровождалось снижением риска

геморрагического инсульта на 18% в группе апиксабана — ОР 0,82; 95% ДИ 0,46-1,45, на 54% в группе дабигатрана — ОР 0,46; 95% ДИ 0,27-0,78, и на 46% в группе ривароксабана — ОР 0,54; 95% ДИ 0,23-1,29, однако наибольшее снижение риска было отмечено у принимавших дабигатран. Таким образом, результаты данного исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с неклапанной ФП в возрасте  $\geq 80$  лет, получавших сниженные дозы НОАК, наилучшим соотношением польза/риск обладает дабигатран.

Итак, для пациентов  $\geq 75$  лет и при высоком риске кровотечений рекомендована доза дабигатрана 110 мг 2 раза в сут. При КК 30-50 мл/мин дозу дабигатрана также предлагается уменьшить до 110 мг 2 раза в сут. При этом эффективность обеих доз дабигатрана (110 и 150 мг) не зависит от функции почек [106]. Дабигатран не рекомендуется при КК  $< 30$  мл/мин. Следует избегать совместного назначения дабигатрана с ингибиторами Р-гликопротеина: амиодарон, аторвастатин, азитромицин, карведилол, дилтиазем, кетоконазол, нифедипин и др., у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет и при нарушении функции почек при КК 30-50 мл/мин.

**ВТЭО** объединяют 2 взаимосвязанных заболевания — ТГВ и ТЭЛА. В исследованиях RE-COVER (Efficacy and Safety of Dabigatran Compared to Warfarin for 6 Month Treatment of Acute Symptomatic Venous Thromboembolism) [107] и RE-COVER II (Phase III Study Testing Efficacy and Safety of Dabigatran Compared to Warfarin for 6 Month Treatment of Acute Symptomatic Venous Thromboembolism) [108] 5107 больных ВТЭО были рандомизированы для лечения парентеральным антикоагулянтом в течение 5-10 сут. с последующим приемом варфарина под контролем МНО (целевые значения 2,0-3,0) или дабигатрана 150 мг 2 раза в сут. в течение 6 мес. Объединенный анализ обоих исследований показал, что частота рецидивов ВТЭО на фоне терапии дабигатраном оказалась сопоставима с таковой в группе варфарина во всей выборке, в т.ч. и в старших возрастных группах — ОР 1,09; 95% ДИ 0,76-1,57. Частота больших кровотечений существенно не различалась между группами дабигатрана и варфарина — ОР 0,73; 95% ДИ 0,48-1,11. Данные о безопасности антикоагулянтов в зависимости от возраста в этих работах не представлены [108].

Анализ подгрупп, выполненный после суммирования результатов RE-COVER и RE-COVER II, показал, что пол, этническая принадлежность, регион проживания, индекс массы тела, КК, эпизоды ВТЭО в анамнезе, применение ингибиторов Р-гликопротеина, АСК или НПВП одновременно с антикоагулянтами не влияли на эффективность антикоагулянтной терапии. Аналогично эти же

показатели, а также геморрагические эпизоды в анамнезе не влияли на риск большого или любого кровотечения при использовании дабигатрана по сравнению с варфарином.

Анализ подгрупп также не выявил необходимости корректировать дозу дабигатрана в зависимости от демографических особенностей пациентов или характера сопутствующей терапии. Ранее лекарственные взаимодействия с дабигатраном были описаны только для ингибиторов Р-гликопротеина [109]. Хотя в обоих исследованиях всего 100 человек одновременно принимали дабигатран и ингибитор Р-гликопротеина, у них не было отмечено повышения риска кровотечений. Точно так же не обнаружили доказательств увеличения риска кровотечений при приеме дабигатрана у пациентов  $\geq 75$  лет, при КК 30-49 мл/мин или с геморрагическими эпизодами в анамнезе.

**Ривароксабан** — прямой селективный ингибитор фактора Ха, обладающий высокой биодоступностью при приеме внутрь и широким терапевтическим окном. Он демонстрирует прямую линейную зависимость доза—эффект, при этом всего треть препарата выводится почками в неизменном виде, что позволяет использовать ривароксабан при легкой и умеренной степени почечной недостаточности; не рекомендован при КК  $< 15$  мл/мин. Показания к назначению: профилактика ВТЭО после ортопедических операций, профилактика кардиоэмболического инсульта и системных тромбоемболий при неклапанной ФП, лечение и профилактика ВТЭО, ОКС в составе тройной АТТ.

**Профилактика ВТЭО после ортопедических операций.** Известны результаты четырех исследований с ривароксабаном, в которых приняли участие 12729 пациентов, подвергнутых эндопротезированию тазобедренного и коленного суставов. Во всех работах ривароксабан (10 мг 1 раз в сут.) сравнили с эноксапарином (40 мг 1 раз в сут. или 30 мг каждые 12 ч подкожно). Объединенный анализ этих исследований [110] показал, что ривароксабан эффективнее эноксапарина предупреждал неблагоприятные события, включавшие симптомные эпизоды ВТЭО и смерть от любых причин, частота которых была 0,5% в группе ривароксабана и 1% в группе эноксапарина ( $p=0,001$ ). Частота больших кровотечений составила 0,3% vs 0,2% ( $p=0,23$ ); любых кровотечений — 6,6% vs 6,2% ( $p=0,38$ ), соответственно. В подгруппе пожилых пациентов получили похожие результаты. На основании этих исследований доза ривароксабана, рекомендуемая для профилактики ВТЭО после ортопедических операций, составляет 10 мг 1 раз в сут. Коррекции дозы у пожилых не требуется.

**Неклапанная ФП.** В исследовании ROCKET-AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial

Fibrillation) [111] с участием 14 264 больных неклапанной ФП с высоким риском инсульта, в т.ч. 44%  $> 75$  лет, сравнили варфарин (МНО 2,0-3,0) и ривароксабан — 20 мг 1 раз в сут.; 15 мг 1 раз в сут. при КК 15-49 мл/мин. Эффективность ривароксабана в предупреждении инсульта или системных эмболий не уступала таковой варфарина при сопоставимой частоте больших кровотечений вне зависимости от дозы [112]. В сравнении с варфарином на фоне лечения ривароксабаном зарегистрировано меньше внутричерепных и фатальных кровотечений, но больше ЖКК. Не выявлено ассоциаций между возрастом пациентов и частотой возникновения инсульта/системных эмболий, а также больших и клинически значимых малых кровотечений.

**Венозные тромбоемболические осложнения (ВТЭО).** Ривароксабан — первый из НОАК, изученный в качестве монотерапии без использования парентеральных антикоагулянтов для лечения острого эпизода ВТЭО. В исследованиях EINSTEIN-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients With Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis) [113] и EINSTEIN-PE (Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism) [114] у больных ТГВ и ТЭЛА, соответственно, сравнили ривароксабан (15 мг 2 раза в сут. в течение первых 3 нед., далее 20 мг 1 раз в сут.) и стандартную терапию — короткий курс эноксапарина с последующим приемом АВК под контролем МНО в течение 3-12 мес. Ривароксабан оказался сопоставим по эффективности со стандартной терапией как у молодых ( $< 65$  лет), так и у пожилых ( $> 75$  лет) пациентов. Частота больших кровотечений у пожилых была существенно ниже при лечении ривароксабаном по сравнению со стандартной терапией — 1,2% vs 4,5% (ОР 0,25; 95% ДИ 0,12-0,56). Анализ подгрупп показал, что риск рецидива ВТЭО и кровотечений не зависел от возраста пациентов.

**ОКС.** В настоящее время известны результаты 6 исследований с пятью НОАК, в которых изучили возможности применения тройной АТТ (АСК + ингибитор  $P_2Y_{12}$ -рецепторов + ПОАК) при ОКС. Результаты исследований с дабигатраном, апиксабаном и дарексабаном продемонстрировали недопустимое увеличение риска геморрагических осложнений, что, предположительно, было связано с неудачным выбором дозировок НОАК. Исследование с ксимелагатраном имело позитивный результат, однако препарат был отозван с рынка из-за гепатотоксичности. И только 2 исследования с ривароксабаном оказались успешными. В первом из них — ATLAS ACS TIMI 46 (Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in Addition to Standard therapy in subjects with Acute Coronary Syndrome—Thrombolysis

In Myocardial Infarction 46) [115] — отобрали 2 дозы ривароксабана (2,5 и 5 мг 2 раза в сут.) для дальнейшего изучения у больных ОКС в исследовании ATLAS ACS 2 TIMI 51.

В исследовании ATLAS ACS 2 TIMI 51 [116] участвовали 15526 больных с ОКС (как  $\uparrow$ ST, так и  $\downarrow$ ST) без инсульта/ТИА в анамнезе, получавших ДАТТ и не имевших показаний к длительному применению высоких (лечебных) доз антикоагулянтов. В дополнение к ДАТТ назначали ривароксабан 2,5 мг или 5 мг 2 раза в сут. или плацебо в среднем на 13 мес. По сравнению с плацебо ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сут. снижал риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, ИМ и инсульт) на 16% — ОР 0,84; 95% ДИ 0,74-0,96 ( $p=0,007$ ) и смерти от всех причин на 36% — 2,7% в группе ривароксабана vs 4,5% в группе плацебо ( $p=0,004$ ). При этом на фоне лечения ривароксабаном отмечено увеличение частоты больших кровотечений, не связанных с КШ — 1,8% vs 0,6% в группе плацебо ( $p<0,001$ ), и внутричерепных кровотечений — 0,4% vs 0,2% в группе плацебо ( $p=0,04$ ) без существенных различий по частоте фатальных кровотечений. Частота тромбоза стента снизилась лишь в группе ривароксабана 2,5 мг — 2,2% vs 2,9% в группе плацебо — ОР 0,65; 95% ДИ 0,45-0,94 ( $p=0,02$ ). Соотношение польза/риск ривароксабана в дозе 2,5 мг оказалось примерно одинаковым у лиц  $>$  и  $<$ 65 лет.

Сравнительный анализ эффективности и безопасности двух доз ривароксабана обнаружил одинаковую эффективность в отношении первичной конечной точки — сердечно-сосудистая смерть, ИМ и инсульт; отсутствовали различия и по частоте тромбоза стента. Однако доза ривароксабана 2,5 мг отличалась лучшим соотношением эффективность/безопасность, что выражалось в снижении сердечно-сосудистой и общей смертности, а также в меньшей частоте кровотечений.

На основании этого исследования ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сут. в дополнение к ДАТТ (АСК и клопидогрел) был одобрен для лечения больных с ОКС в Европе, но не в США. В 2015г совет российских экспертов обсудил результаты исследования ATLAS ACS 2 TIMI 51, рассмотрел точку зрения FDA, Европейского медицинского агентства, Европейского общества кардиологов и согласился с оценкой результатов исследования, данной европейскими экспертами о возможности назначения ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сут. в дополнение к терапии АСК и клопидогрелом у отдельных больных ОКС с высоким риском ишемических и низким риском геморрагических осложнений, но без инсульта или ТИА в анамнезе, сразу после отмены парентеральных антикоагулянтов на срок до 1 года [117].

**Апиксабан** — прямой ингибитор фактора Ха, обратимо и селективно блокирующий активный центр фермента; он ингибирует как свободный, так и связанный фактор Ха, а также активность протромбиназы. Обладает достаточно высокой биодоступностью ( $>50\%$ ) при приеме *per os*. Максимальная концентрация в плазме достигается уже через 3-4 ч; период полувыведения составляет 12 ч. Апиксабан выводится из организма печенью и почками, но поскольку почечная экскреция составляет всего 25% от общего клиренса, то его применение возможно у пациентов с почечной недостаточностью; не рекомендуется при КК  $<15$  мл/мин. Показания к назначению: профилактика ВТЭО после ортопедических операций, профилактика кардиоэмболического инсульта и системных тромбоемболий при неклапанной ФП, лечение и профилактика ВТЭО.

**Профилактика ВТЭО после ортопедических операций.** В исследованиях ADVANCE-2 (Study of an Investigational Drug for the Prevention of Thrombosis-related Events Following Knee Replacement Surgery) и ADVANCE-3 (Apixaban Dosed Orally Versus Anticoagulation With Injectable Enoxaparin to Prevent Venous Thromboembolism) с участием 8464 пациентов после эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов сравнили апиксабан (2,5 мг 2 раза в сут.) и эноксапарин (40 мг 1 раз в сут. подкожно) [118]. Длительность профилактики составила в среднем 12 и 35 сут. после эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов, соответственно. Частота эпизодов ВТЭО составила 0,7% в группе апиксабана и 1,5% в группе эноксапарина ( $p=0,001$ ). Частота больших кровотечений была практически одинаковой — 0,7% vs 0,8%, соответственно. Суммарная частота больших и клинически значимых малых кровотечений составила 4,4% в группе апиксабана vs 4,9% в группе эноксапарина. Таким образом, апиксабан 2,5 мг 2 раза в сут. оказался эффективнее эноксапарина в профилактике ВТЭО после ортопедических операций без увеличения риска геморрагических осложнений.

**Неклапанная ФП.** В исследовании ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) [119] участвовали 18201 пациентов с неклапанной ФП, из них  $\sim 30\%$  в возрасте  $\geq 75$  лет. Апиксабан 5 мг 2 раза в сут. сравнили с варфарином при МНО 2,0-3,0; медиана длительности лечения составила 1,8 г. У части пациентов использовали апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза, который назначали при наличии как минимум двух критериев: возраст  $\geq 80$  лет, масса тела  $\leq 60$  кг, креатинин сыворотки  $\geq 133$  мкмоль/л; КК  $<25$  мл/мин и креатинин сыворотки  $\geq 221$  мкмоль/л являлись критериями исключения. Апиксабан в дозе 5 мг превосходил варфарин в предупреждении инсульта/системной

эмболии, значительно реже вызывал большие вне- или внутричерепные кровотечения и приводил к меньшей смертности во всех возрастных группах. Похожие результаты были получены для 13% пациентов в возрасте  $\geq 80$  лет [120]. Частота ЖКК при приеме апиксабана была сопоставима с таковой для варфарина. Преимущества апиксабана в снижении риска больших кровотечений были особенно выражены у пациентов с нарушением функции почек [121].

В исследование AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment) [122] включили 5599 пациентов с ФП и наличием противопоказаний для назначения варфарина или отказавшихся от лечения этим препаратом. Апиксабан 5 мг 2 раза в сут. сравнили с АСК 81-324 мг/сут. Исследование было прекращено досрочно из-за очевидных преимуществ апиксабана: по сравнению с АСК снижение риска инсульта/системной эмболии составило 55% — ОР 0,45; 95% ДИ 0,32-0,62 ( $p < 0,001$ ). Частота больших вне- или внутричерепных кровотечений у принимавших АСК и апиксабан была практически одинаковой во всех возрастных группах.

**ВТЭО.** В исследовании AMPLIFY (Efficacy and Safety Study of Apixaban for Extended Treatment of Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism) [123] у 5 400 больных с острым эпизодом ВТЭО апиксабан, как и ривароксабан, был использован в качестве единственного антикоагулянта без парентеральной поддержки. Апиксабан 10 мг 2 раза в сут. в первые 7 сут, затем 5 мг 2 раза в сут. сравнили со стандартной терапией эноксапарином и варфарином при МНО 2,0-3,0; длительность лечения составила 6 мес. Монотерапия апиксабаном была столь же эффективна, как и стандартное лечение эноксапарином и варфарином при МНО 2,0-3,0, но при этом более безопасна и ассоциировалась со снижением риска больших кровотечений на 69%. Эффективность и безопасность апиксабана были подтверждены у больных  $\geq 75$  лет.

## Рекомендации

- Пожилым пациентам с неклапанной ФП и КК  $> 30$  мл/мин предпочтительно назначать НОАК, нежели варфарин.
- Дозы НОАК зависят от возраста и функции почек (таблица 7).
- При назначении НОАК следует регулярно контролировать функцию почек.
- Апиксабан и ривароксабан не рекомендуются при КК  $< 15$  мл/мин, дабигатран — при КК  $< 30$  мл/мин.
- При нарушении функции почек (КК  $< 30$  мл/мин) препаратом выбора является варфарин.

- При использовании варфарина у пожилых пациентов могут потребоваться более низкие дозы для достижения целевых значений МНО и более частый контроль МНО. Целевые значения МНО при лечении варфарином составляют 2,0-3,0 независимо от возраста; все показания, за исключением профилактики тромбоэмболий у больных с искусственными клапанами сердца.

- При лечении ВТЭО коррекции дозы НОАК в зависимости от возраста не требуется.

- Назначение ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сут. в дополнение к ДАТТ (АСК и клопидогрел) на срок до 1 г может быть рассмотрено с осторожностью у отдельных больных с ОКС без инсульта или ТИА в анамнезе, с низким риском кровотечения и высоким риском ишемических событий.

## Тромболитические препараты

В настоящее время в клинической практике используют 2 класса тромболитических препаратов: тканевые активаторы плазминогена (tPA), которые являются фибрин-специфичными препаратами, и фибрин-неспецифичные активаторы, к которым относятся стрептокиназа и урокиназа. Основным механизмом действия тромболитиков заключается в превращении плазминогена, циркулирующего в плазме крови и находящегося в тромбе, в плазмин, который ферментативно расщепляет фибрин, являющийся структурной основой тромба. Фибрин-неспецифичные тромболитики (стрептокиназа и урокиназа) расщепляют не только фибрин, но и его предшественник фибриноген, что приводит к достаточно высокой частоте геморрагических осложнений. По сравнению с фибрин-неспецифичными фибрин-специфичные тромболитики — альтеплаза, тенектоплаза, проурокиназа и др., в целом более эффективны и обладают рядом преимуществ. В частности, при их применении менее резко снижаются уровни плазминогена и фибриногена в крови. К достоинствам фибрин-специфичных тромболитиков относится также способность разрушать устойчивые к лизису тромбы. “Расплатой” за эти преимущества является более высокая частота реокклюзий при использовании фибрин-специфичных препаратов, что обуславливает необходимость сопутствующего применения гепаринов. Дозы и режимы введения тромболитических препаратов представлены в таблице 8.

**ОКС↑ST.** По сравнению с плацебо ТЛТ при ОКС↑ST уменьшает размер ИМ, позволяет сохранить сократительную функцию левого желудочка и увеличивает как краткосрочную, так и долгосрочную выживаемость, в т.ч. у пожилых пациентов.

Первые наблюдения в отношении возраст-зависимой эффективности ТЛТ с использованием данных 58600 пациентов, включенных в 9 рандомизированных исследований, подтвердили преи-

## Рекомендации по ТЛТ у лиц пожилого возраста

ЛС	Доза	Коррекция дозы у пожилых	Коррекция дозы при нарушении функции почек
Стрептокиназа	1,5 млн ЕД (в/в болюс 250 тыс. ЕД + инфузия 1,25 млн ЕД) в течение 60 мин (ОКС↑ST)  В/в инфузия 250 тыс. ЕД в течение 30 мин, затем 100 тыс. ЕД/ч в течение 24-72 ч (ТЭЛА)  В/в инфузия 250-500 тыс. ЕД за 20 мин, затем 1-1,5 млн ЕД за 10 ч (тромбоз искусственных клапанов сердца)	Не требуется	Не требуется
Альтеплаза	В/в болюс 15 мг, затем инфузия 0,75 мг/кг (максимально 50 мг) в течение 30 мин, затем инфузия 0,5 мг/кг (максимально 35 мг) в течение 60 мин (ОКС↑ST)  В/в болюс 10 мг за 1-2 мин, затем инфузия 90 мг в течение 2 ч (ТЭЛА)  В/в болюс 10 мг за 1-2 мин, затем инфузия 90 мг в течение 90 мин (тромбоз искусственных клапанов сердца)  Индивидуальное дозирование по массе тела (максимально 90 мг) в/в болюс за 1 мин + инфузия в течение 1 ч (ишемический инсульт)	Не требуется	Не требуется
Тенектеплаза	В/в болюс в зависимости от веса (30-50 мг) (ОКС↑ST, ТЭЛА)	С осторожностью у лиц ≥75 лет [Пб А] У больных ОКС↑ST ≥75 лет, для которых выбрана фармако-инвазивная стратегия, рекомендовано снижение дозы на 50% [I B]	Не требуется
Проурокиназа	В/в болюс 2 млн ЕД, затем 4 млн ЕД в течение 60 мин (ОКС↑ST, ТЭЛА)	Не требуется	Не требуется

Примечание: в/в — внутривенный; в квадратных скобках указаны класс рекомендаций и уровень доказательности.

мушество ТЛТ у пожилых людей [124]. Показано, что в течение первых 35 сут. после ОКС применение ТЛТ спасает 1 жизнь на 100 пролеченных пациентов ≥75 лет. Тем не менее, из-за небольшого числа пациентов пожилого возраста в этих исследованиях это преимущество не оказалось статистически значимым. Кроме того, использование ТЛТ у пожилых увеличивает риск неблагоприятного исхода в течение первых 24 ч; подобный риск практически отсутствует у лиц <75 лет. Имеются данные, что у получавших ТЛТ пожилых пациентов достаточно высока частота внутричерепного кровотечения, нередко возникает разрыв миокарда [125].

В настоящее время наиболее оптимальной реперфузионной стратегией при ОКС↑ST является первичное ЧКВ, которое у пожилых пациентов является относительно безопасным. В рандомизированных исследованиях было установлено превосходство первичного ЧКВ над ТЛТ [126]. Современные исследования также продемонстрировали преимущество первичного ЧКВ у пожилых в отношении

комбинированной конечной точки, включавшей смерть, повторный ИМ и инсульт [127, 128]. Хотя первичное ЧКВ и является предпочтительным методом лечения ОКС↑ST, но при отсутствии возможности его выполнения в течение 1 ч от момента первого медицинского контакта у пожилых пациентов с длительностью симптомов не более 3 ч может быть выполнена ТЛТ. Было показано, что сочетание фармакологической и инвазивной стратегий — в/в болюс тенектеплазы с последующей ангиографией в течение 6-24 ч или экстренная ангиография при неэффективности ТЛТ, может быть столь же эффективно, как и первичное ЧКВ [129]. При выборе фармако-инвазивной стратегии у пожилых пациентов ≥75 лет для снижения риска внутричерепного кровотечения следует уменьшить дозу тромболитика на 50% и не использовать нагрузочную дозу клопидогрела перед ТЛТ [130]. Также пациентам ≥75 лет не следует вводить болюс НМГ на фоне ТЛТ; доза эноксапарина после ТЛТ должна быть снижена с 1 до 0,75 мг/кг (1 или 2 раза в сут. в зависимости от функции почек) [131, 132].

**ВТЭО.** При изолированном ТГВ предпочтительным является регионарное (непосредственно в тромботические массы), а не системное введение тромболитика, однако проведение ТЛТ возможно лишь у пациентов с длительностью заболевания не более 5 сут. и окклюзией 1-2 венозных сегментов. В связи с высоким риском геморрагических осложнений отбор пациентов для ТЛТ должен быть очень тщательным. Эксперты не рекомендуют рутинное использование регионарной ТЛТ при ТГВ [133]. Исключением является проведение ТЛТ при первичном тромбозе подключичной вены (болезнь Педжетта-Шреттера).

Для решения вопроса о необходимости ТЛТ у больных ТЭЛА следует оценить 30-суточный риск смерти. Абсолютными показаниями для ТЛТ является ТЭЛА высокого риска, сопровождающаяся выраженными нарушениями гемодинамики: шок, стойкая артериальная гипотензия. Использование ТЛТ возможно у больных с нормальным АД при высокой легочной гипертензии — систолическое давление в легочной артерии  $\geq 50$  мм рт.ст., и признаками дисфункции правого желудочка по данным эхокардиографии или компьютерной томографии. Дополнительным аргументом в пользу ТЛТ могут служить признаки повреждения правого желудочка — повышенный уровень сердечных тропонинов Т или I. Подобные симптомы соответствуют ТЭЛА промежуточно-высокого риска. При ТЭЛА низкого риска ТЛТ не показана. Тромболитические препараты целесообразно вводить внутривенно; введение в легочную артерию не имеет преимуществ. Наилучшие результаты достигаются при проведении ТЛТ в первые 72 ч от момента эмболизации легочного сосудистого русла. Тем не менее, эффект от ТЛТ можно ожидать в первые 14 сут. заболевания [133].

Нужно отметить, что целесообразность ТЛТ у больных ТЭЛА промежуточного риска окончательно не ясна, поскольку геморрагические осложнения могут нивелировать эффект ТЛТ. Об этом свидетельствуют результаты исследования РЕИТНО (Pulmonary Embolism Thrombolysis) [134], в котором 1006 больных с ТЭЛА промежуточного риска были рандомизированы для лечения теноктеплазой — внутривенный болюс 30-50 мг в зависимости от массы тела, или плацебо с последующим наблюдением в течение 180 сут. Первичная конечная точка: смерть и декомпенсация гемодинамических параметров, зарегистрирована у 2,6% больных в группе теноктеплазы и у 5,6% в группе плацебо — ОР 0,44; 95% ДИ 0,23-0,87 ( $p=0,02$ ). При этом в группе теноктеплазы наблюдали значительное увеличение частоты внечерепных кровотечений — 6,3% vs 1,2% в группе плацебо ( $p<0,001$ ) и инсульта — 12 случаев vs 1 случая, соответственно ( $p=0,03$ ). Риск внечерепного кровотечения ока-

зался значительно выше у пациентов  $\geq 75$  лет — ОР 20,38; 95% ДИ 2,69-154,5, чем у лиц  $<75$  лет — ОР 2,80; 95% ДИ 1,00-9,86. Риск смерти или декомпенсации параметров гемодинамики также был выше у лиц  $\geq 75$  лет. Таким образом, исследование РЕИТНО показало, что у больных с ТЭЛА промежуточного риска теноктеплаза снижает риск декомпенсации гемодинамических параметров, но не смерти, ценой увеличения частоты внечерепных кровотечений и инсультов; у пациентов  $\geq 75$  лет риск внечерепного кровотечения чрезвычайно высок и значительно превосходит эффективность ТЛТ, поэтому к проведению ТЛТ у пожилых пациентов с ТЭЛА следует подходить с особой осторожностью.

**Ишемический инсульт.** Эффективность и безопасность системного тромболитика при ишемическом инсульте с использованием тканевого активатора плазминогена (альтеплазы) были доказаны в ряде крупных, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований и регистров. Согласно рекомендациям Европейской инсультной организации (ESO) [IA] и Американской инсультной ассоциации (ASA) [IB], системная ТЛТ с использованием тканевого активатора плазминогена является наиболее эффективным методом лечения ишемического инсульта в первые 4,5 ч от начала развития заболевания.

В соответствии с российскими клиническими рекомендациями по проведению ТЛТ при ишемическом инсульте (2015) [135], формально пожилой возраст не является противопоказанием для ТЛТ. Однако, по мнению российских экспертов, у пациентов  $>80$  лет ТЛТ следует применять с осторожностью, а вопрос о возможности ее проведения необходимо решать индивидуально, с учетом предполагаемого риска.

По результатам наблюдательных исследований, исходы ТЛТ у пациентов  $\geq 80$  лет в целом менее благоприятны, чем в других возрастных группах, однако исходы инсульта при использовании ТЛТ лучше, чем при отсутствии реперфузионного лечения. Например, в ретроспективном исследовании [136] у пациентов  $\geq 80$  лет, получивших ТЛТ ( $n=204$ ), общая смертность в течение 24 ч и 3 мес. была достоверно ниже, чем у пациентов  $\geq 80$  лет без ТЛТ ( $n=200$ ). Однако она оказалась выше по сравнению с пациентами  $<80$  лет, получившими ТЛТ ( $n=200$ ). В другом ретроспективном исследовании [137] с участием 512 пациентов, из них 13% в возрасте  $\geq 80$  лет, получивших ТЛТ, напротив, показатели общей смертности, частоты геморрагической трансформации зоны инсульта и сохранения благоприятного функционального статуса практически не различались у пациентов  $>$  и  $<80$  лет.

Имеется опыт проведения ТЛТ и у пациентов с ишемическим инсультом  $>90$  лет. В небольшом,

ретроспективном исследовании [138] с участием 78 пациентов  $\geq 90$  лет, 37 из которых получили ТЛТ, отмечена более высокая частота геморрагической трансформации очага инсульта по сравнению с пациентами без ТЛТ — 54% vs 12% ( $p=0,002$ ). Тем не менее, через 3 мес. различий в функциональном статусе между пациентами, получившими и не получившими ТЛТ, выявлено не было. По данным крупного регистра [139]:  $n=35708$ , из них 2585 человек в возрасте  $\geq 90$  лет, риск внутричерепного кровотечения при ТЛТ у пациентов  $\geq 90$  лет не выше, чем у лиц более молодого возраста, однако у них выше общая смертность и хуже функциональный статус по сравнению с пациентами в возрасте 66-89 лет. Также из-за наличия противопоказаний частота выполнения ТЛТ у лиц  $\geq 90$  лет существенно ниже — 67,4% vs 84,1% у лиц в возрасте 18-89 лет ( $p<0,001$ ). Нужно отметить, что все исследования с участием очень пожилых пациентов были ретроспективными. Специально организованные рандомизированные, проспективные исследования по изучению эффективности и безопасности ТЛТ у пациентов с ишемическим инсультом в возрасте  $\geq 80$  лет отсутствуют.

Таким образом, решение о возможности ТЛТ у пациентов с ишемическим инсультом в возрасте  $\geq 80$  лет следует принимать взвешенно и осторожно, с учетом предполагаемого риска. Дозирование тромболитика (альтеплазы) индивидуально для каждого пациента в зависимости от массы тела с использованием специальной таблицы, не превышая максимально допустимой дозы — 90 мг. Начальная доза составляет 10% от общей дозы, и вводится внутривенно болюсом в течение 1 мин. Основная доза препарата (90% дозы) вводится медленно при помощи шприцевого дозатора или инфузомата в течение 1 ч после введения болюса. Коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется.

## Рекомендации

- У пожилых пациентов с ОКС $\uparrow$ ST ТЛТ является относительно эффективным методом лечения при условии, что своевременное проведение первичного ЧКВ не представляется возможным, но сопровождается более высоким риском кровотечения. С осторожностью следует дополнительно применять антикоагулянты и клопидогрел.

- Коррекция дозы тромболитических препаратов в зависимости от возраста и функции почек не требуется.

- У больных с ОКС $\uparrow$ ST  $\geq 75$  лет, для которых выбрана фармако-инвазивная стратегия, рекомендуется снижать дозу теноктеплазы на 50%.

- В пожилом возрасте ТЛТ при ТЭЛА проводят по тем же принципам, что и у молодых больных. Тем не менее, следует учитывать более высокий риск кровотечений у лиц  $\geq 75$  лет и индивидуально оценивать соотношение риск/польза ТЛТ.

## Особенности АТТ при возраст-ассоциированных заболеваниях и состояниях

### Синдром старческой астении

Синдром старческой астении или синдром “хрупкости” (англ. frailty — “хрупкость”) — это ассоциированный с возрастом синдром, основными клиническими проявлениями которого являются общая слабость, снижение физической активности, медлительность и/или непреднамеренная потеря веса, уменьшение функциональной активности многих систем, а также адаптационного и восстановительного резервов организма. Он характеризуется утратой способности к самообслуживанию, развитием зависимости от посторонней помощи в повседневной жизни и ухудшением прогноза. Синдром старческой астении включает 5 компонентов:

- потеря веса (саркопения);
- снижение силы кисти по данным динамометрии;
- выраженная слабость и повышенная утомляемость;
- снижение скорости передвижения;
- значительное снижение физической активности.

Синдром старческой астении диагностируют при наличии  $\geq 3$  признаков [140].

Наличие этого синдрома у лиц пожилого и старческого возрастов повышает риск заболеваемости и смертности [140, 141]. Синдром старческой астении, подобно возрасту, увеличивает риск развития как тромбоза, так и кровотечения [142]. Физиологической основой этого синдрома являются длительная активация системы гемостаза и провоспалительный статус. В исследовании с участием 4735 человек в возрасте  $\geq 65$  лет без ССЗ было показано, что синдром старческой астении ассоциируется с повышенным содержанием в крови С-реактивного белка, фибриногена, фактора VIII и D-димера [143].

При этом исследования показали, что пациенты с неклапанной ФП и синдромом старческой астении реже получают варфарин, чем те же пациенты без синдрома старческой астении. В одной из работ [144] наличие у пожилых пациентов таких факторов, как высокий риск падений, нарушение когнитивной функции, геморрагические осложнения в анамнезе, множество сопутствующих заболеваний и снижение приверженности лечению, отрицательно коррелировало с частотой назначения варфарина. В другом исследовании [145] выявили, что в период госпитализации доля пациентов с синдромом старческой астении, которым назначают варфарин, снижается на 10,7%, а количество больных без синдрома старческой астении, принимающих варфарин, увеличивается на 6,3%. Проспективное

6-месячное наблюдение за этими пациентами показало, что риск смерти и кардиоэмболического инсульта был выше у пациентов с синдромом старческой астении и составил 2,8 — 95% ДИ 1,2-6,5 ( $p=0,01$ ) и 3,5 — 95% ДИ 1,0-12,0 ( $p<0,05$ ), соответственно. При этом риск больших кровотечений у пациентов с синдромом старческой астении и без такового оказался сопоставим (ОР 1,35;  $p=0,34$ ). Таким образом, синдром старческой астении не является значимым ФР больших кровотечений, но при этом увеличивает риск кардиоэмболического инсульта и смерти [146]. Наличие синдрома старческой астении не должно являться противопоказанием для назначения АТТ, а требует лишь более строгого контроля над лечением, а также коррекции или устранения ФР геморрагических осложнений.

Пациенты с синдромом старческой астении, как правило, имеют высокий риск падений. Однако и у таких пациентов риск инсульта преобладает над риском кровотечения. У пациентов с высоким риском падений и уровнем риска инсульта по шкале  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 3$  польза от лечения антикоагулянтами выше, чем риск внутричерепного кровотечения. Было рассчитано, что для того, чтобы риск развития геморрагического инсульта превысил выгоду от назначения варфарина, пациент должен упасть 295 раз в течение года [147]. Поэтому частые падения также не являются основанием для отказа от АТТ, но требуют превентивных мер: улучшение качества зрения, профилактика ортостатической гипотензии, силовые упражнения и упражнения на тренировку баланса, оборудование комнаты, организация быта, ношение удобной обуви, использование трости или ходунков при ходьбе, регулярный прием витамина Д.

Тем не менее, пациентам с частыми падениями и посттравматическим внутричерепным кровоизлиянием на фоне терапии антикоагулянтами их дальнейший прием не рекомендован. Следует избегать назначения антикоагулянтов пациентам с частыми падениями и низким риском тромбоэмболических осложнений. Учитывая, что по сравнению с варфаринотерапией НОАК ассоциируется с меньшим риском внутричерепного кровотечения — снижение риска на 33-69% в зависимости от препарата, в т.ч. посттравматического, пациентам с высоким риском падений предпочтительнее назначать НОАК [148].

#### **Когнитивные нарушения**

Пожилые пациенты с умеренными когнитивными расстройствами или деменцией часто не получают АТТ. Тем не менее, деменцию не следует рассматривать как абсолютное противопоказание для АТТ. При назначении АТТ следует принимать во внимание такие факторы, как тяжесть когнитивных расстройств, качество и предполагаемая продолжительность жизни, а также наличие хронических заболеваний. У пациентов с когнитивными

расстройствами, получающих АТТ, важно периодически оценивать эти факторы [149, 150]. Ухудшение когнитивной функции у больных, уже принимающих АВК, может быть связано с плохим контролем МНО, поэтому у таких пациентов препаратами выбора являются НОАК [150]. При назначении антикоагулянтов пациентам с деменцией следует обеспечить патронаж со стороны родственников или социальных работников, которые будут выдавать препарат и контролировать его прием.

#### **ХБП**

Нарушение функции почек ассоциировано с риском возникновения как кровотечения, так и тромбоза. По мере снижения функции почек изменения в системе гемостаза обычно прогрессируют. Тем не менее, нарушение функции почек не является противопоказанием для АТТ, но требует модификации АТТ из-за увеличения риска осложнений. Поскольку функция почек влияет как на эффективность, так и на безопасность АТТ, то дозы АТТ должны быть скорректированы в зависимости от степени ее нарушения.

Перед началом АТТ следует обязательно оценить функцию почек. При ХБП I-II стадий (КК  $>60$  мл/мин) АТТ безопасны; при ХБП III стадии (КК 30-59 мл/мин) для многих из них требуется уменьшение дозы. Для четких рекомендаций по использованию АТТ у пациентов с ХБП IV-V стадий пока недостаточно клинических исследований. Предполагается, что при ХБП IV стадии (КК 15-29 мл/мин) польза от назначения АТТ в профилактике тромбозов превышает риск кровотечений, а при ХБП V стадии (КК  $<15$  мл/мин) риск кровотечений заметно увеличивается. Для вычисления КК принято использовать формулу Кокрофта-Голта, которая учитывает при расчете такие факторы, как возраст, пол, масса тела и уровень сывороточного креатинина. Вместо КК возможно определение скорости клубочковой фильтрации по формуле MDRD, которая учитывает возраст, пол, уровень сывороточного креатинина и расовую принадлежность.

Наиболее безопасными антикоагулянтами у пациентов с ХБП являются НФГ и варфарин. Целевые значения МНО при лечении варфарином составляют 2,0-3,0 — все показания, кроме профилактики тромбоэмболий у пациентов с искусственными клапанами сердца; при этом рекомендуется более частый контроль МНО, особенно в первые 90 сут. Дабигатран противопоказан при КК  $<30$  мл/мин; апиксабан и ривароксабан — при КК  $<15$  мл/мин.

У пациентов с синдромом старческой астении или при исходном снижении КК следует контролировать функцию почек, по крайней мере, 1 раз в 6-12 мес. [151-154]. При лечении НМГ и фондапаринуксом для обеспечения лучшего профиля безопасности возможен контроль уровня анти-Ха.

### **Анемия и тромбоцитопения**

Анемия и тромбоцитопения ассоциируются с повышенным риском кровотечений [152, 155], поэтому до назначения АТТ следует обязательно проконтролировать общий анализ крови. Антикоагулянты, как правило, противопоказаны при количестве тромбоцитов  $<100 \cdot 10^9/\text{л}$ ; у онкологических пациентов, получающих химиотерапию,  $<50 \cdot 10^9/\text{л}$ . В клинические исследования с участием НОАК включали больных ФП с уровнем гемоглобина  $>10$  г/дл и количеством тромбоцитов  $>90 \cdot 10^9/\text{л}$  [156] и  $>100 \cdot 10^9/\text{л}$  [99, 122], поэтому у пациентов с количеством тромбоцитов  $>100 \cdot 10^9/\text{л}$  ограничений для назначения антикоагулянтов нет.

Исследования показали, что у пациентов с ФП анемия является предиктором не только геморрагических, но и тромбэмболических осложнений, а также смертности [157]. Анемия у пожилых — весьма распространенное состояние, обусловленное инволютивными изменениями со стороны желудочно-кишечного тракта, снижением аппетита, нарушением пережевывания пищи из-за проблем с зубами, неполноценным питанием, дефицитом витамина  $\text{B}_{12}$  и наличием хронических заболеваний. Анемия не является абсолютным противопоказанием для назначения антикоагулянтов; при ее наличии антикоагулянтная терапия возможна, но в процессе лечения необходимо тщательно контролировать показатели крови. При анемии легкой степени рекомендовано оценивать уровень гемоглобина и эритроцитов каждые 8-12 нед. в начале лечения антикоагулянтами, а затем каждые 6-12 мес. Если уровень гемоглобина остается стабильным, прием антикоагулянтов следует продолжать. При тяжелой анемии требуется активный поиск источника кровотечения или онкологического заболевания, как наиболее частой причины анемии, а также коррекция этого состояния — препараты железа, стимуляторы эритропоэза, гемотрансфузии. Решение о необходимости назначения или продолжения приема антикоагулянтов при тяжелой анемии принимается строго индивидуально в зависимости от риска тромботических и геморрагических осложнений; зачастую такие пациенты получают антикоагулянты по жизненным показаниям.

### **Высокий риск ЖКК**

Пожилые пациенты, имеющие, как правило, множество хронических заболеваний и принимающие несколько ЛС одновременно, имеют высокий риск ЖКК, который увеличивается на фоне АТТ. Этот риск в 2 раза выше при сочетанном приеме АСК и АВК, чем на фоне монотерапии АВК [158, 159]. Мета-анализы исследований с участием НОАК продемонстрировали их превосходство над варфарином в отношении снижения риска инсульта, внутричерепных кровотечений и смертности при сопоставимом риске больших кровоте-

чений, но более высоком риске ЖКК [160]. В сравнении с варфарином дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сут. и ривароксабан 20 мг 1 раз в сут. повышают риск ЖКК, а у получавших дабигатран 110 мг 2 раза в сут. и апиксабан 5 мг 2 раза в сут. риск ЖКК сопоставим с таковым у леченных варфарином. По данным мета-анализа [161], наиболее низкий риск ЖКК среди всех НОАК имеет апиксабан. Если у пациента имеется высокий риск ЖКК или эпизод кровотечения в анамнезе, предпочтительнее назначать АВК со строгим поддержанием МНО в пределах терапевтического диапазона. В случае выбора НОАК доза будет зависеть от возраста (дабигатран, апиксабан), функции почек (все НОАК) и риска кровотечений. При этом следует избегать приема НПВП и антиагрегантов, а также алкоголя [162, 163].

### **Профилактика и лечение кровотечений у пожилых**

Лица пожилого возраста, получающие АТТ, имеют высокий риск геморрагических осложнений. Поскольку смертность от кровотечений у них выше, чем у более молодых пациентов, то меры профилактики имеют первостепенное значение.

#### **Профилактика кровотечений у пожилых, получающих АТТ:**

- Оптимизация длительности ДАТТ или тройной АТТ. При ОКС продолжительность ДАТТ составляет 12 мес. независимо от тактики ведения. Частота кровотечений при использовании прасургрела или тикагрелора в составе ДАТТ выше, чем при приеме клопидогрела, однако у лиц  $>75$  лет лечение тикагрелором ассоциируется с более низкой смертностью по сравнению с клопидогрелом [47, 54, 164]. У стабильных пациентов, которым показана длительная терапия антикоагулянтами и необходимо выполнение ЧКВ, целесообразно снизить длительность ДАТТ за счет имплантации голометаллического стента. По прошествии 12 мес. независимо от типа стента такие пациенты могут получать монотерапию антикоагулянтами. Назначения тройной АТТ пожилым пациентам следует по возможности избегать. Существуют сведения, что отмена АСК у пациентов с высоким риском геморрагических осложнений, получающих тройную АТТ, может сопровождаться значимым снижением частоты кровотечений [165].

- Избегать хирургических вмешательств, кроме, безусловно, показанных; перед вмешательством при необходимости отменять или снижать дозу АТТ.

- При проведении ЧКВ использовать радиальный доступ вместо феморального при наличии соответствующего опыта у хирурга.

- Для снижения риска ЖКК назначать ИПП пациентам, получающим ДАТТ. При приеме клопи-

догрела рекомендуется использовать ИПП с низкой ингибирующей активностью СУРС19, например, пантопразол. Учитывая отсутствие рандомизированных исследований, пока не ясна целесообразность назначения ИПП пожилым пациентам, принимающим один АТП.

- Регулярный контроль АД. У пациентов с уровнем АД  $\geq 180/100$  мм рт.ст. начало лечения антикоагулянтами следует отложить до снижения АД  $< 160/90$  мм рт.ст.

- Избегать приема других лекарств, увеличивающих риск кровотечений, например, НПВП, и алкоголя.

- Более частый контроль МНО при лечении АВК.

- Профилактика падений.

#### **Тактика при кровотечении**

В случае появления кровотечения тактика зависит от тяжести кровотечения и риска рецидива ишемических событий и не отличается от таковой у более молодых пациентов. Необходимо выявить и по возможности устранить источник кровотечения, выполнить гемостаз: ручную, эндоскопически, хирургически, прекратить полностью или частично АТТ, при необходимости произвести замещающую терапию и при наличии антидота принять решение о его введении. Переливание эритроцитарной массы показано гемодинамически нестабильным пациентам, при уровне гемоглобина  $< 7$  г/дл или гематокрита  $< 25\%$ . Для выбора оптимальной тактики ведения пациента с кровотечением необходимо знать механизм действия, период полужизни, путь элиминации и время последнего приема препарата, а также оценить функцию почек.

#### **Прекращение и возобновление АТТ**

Незначительные кровотечения или малоинвазивные вмешательства: стоматологические, дерматологические или эндоскопические операции, ЧКВ, не являются основанием для прекращения АТТ [166, 167]. Перерыв в лечении может потребоваться в случае развития большого кровотечения или инсульта, при оперативных вмешательствах на задней камере глаза, головном и спинном мозге или сопровождающихся высоким риском кровотечения — “большие” или реконструктивные операции, операции на предстательной железе и др. Терапия НОАК может быть возобновлена на 3, 6 или 12 сут. после малого, умеренного или большого ишемического инсульта, соответственно. После внутричерепного кровотечения рассматривать

вопрос о возобновлении АТТ следует с осторожностью, особенно при лобной локализации кровоизлияния. В данной ситуации альтернативой АТТ может быть окклюзия ушка левого предсердия [168, 169].

#### **Заключение**

В связи с увеличением продолжительности жизни и популяции лиц пожилого и старческого возрастов доля пожилых людей, нуждающихся в назначении АТТ, постоянно возрастает. Тем не менее, многие пожилые пациенты не получают АТТ даже при наличии несомненных показаний. Наиболее частой причиной неназначения АТТ является опасность осложнений, прежде всего, геморрагических. Однако, несмотря на более высокий риск кровотечения, абсолютная выгода АТТ у пожилых людей выше, чем у лиц молодого возраста. В ряде же случаев отказ от назначения АТТ ничем не обоснован, ведь сам по себе пожилой возраст не является противопоказанием для назначения АТТ.

Рутинное использование АТТ у лиц пожилого возраста ограничено недостаточной доказательной базой, поскольку к настоящему моменту выполнены лишь единичные исследования, организованные специально для пожилых пациентов. Во многих рандомизированных, клинических исследованиях выборка лиц пожилого возраста была недостаточной по численности и подчас нерепрезентативной, а данные, которые послужили основой рекомендаций для этой возрастной группы, были получены при анализе подгрупп, что несколько снижает их ценность. Несмотря на это, в настоящее время имеется достаточно доказательств тому, что при соблюдении ряда условий АТТ в пожилом возрасте может быть вполне эффективной и безопасной. Безусловно, для получения более полной и подробной информации о возможностях АТТ в пожилом возрасте необходимы дальнейшие, специально спланированные, рандомизированные, клинические исследования с участием пожилых пациентов, поэтому представленный документ пока не может претендовать на статус клинических рекомендаций, и представляет собой согласованное мнение экспертов по вопросам АТТ у лиц пожилого возраста, целью которого является предоставление врачам актуальной информации, помогающей правильно выбрать АТТ для пожилого пациента в конкретной клинической ситуации и тем самым повысить эффективность и безопасность лечения.

## Литература

1. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J* 2013; 34: 3028-34.
2. Andreotti F, Rocca B, Husted S, et al., on behalf of the ESC Thrombosis Working Group. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J* 2015; 36: 3238-49.
3. Aronow WS. Approach to symptomatic coronary disease in the elderly: TIME to change? *Lancet* 2001; 358: 945-6.
4. Mari D, Ogluari G, Castaldi D, et al. Hemostasis and ageing. *Immun Ageing* 2008; 5: 12.
5. Dolan G, Neal K, Cooper P, et al. Protein C, antithrombin III and plasminogen: effect of age, sex and blood group. *Br J Haematol* 1994; 86: 798-803.
6. Gleerup G, Winther K. The effect of ageing on platelet function and fibrinolytic activity. *Angiology* 1995; 46: 715-8.
7. Wilkerson WR, Sane DC. Aging and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28: 555-68.
8. Sakkinen PA, Cushman M, Psaty BM, et al. Correlates of antithrombin, protein C, protein S, and TFPI in a healthy elderly cohort. *Thromb Haemost* 1998; 80: 134-9.
9. Ariens RA, Coppola R, Potenza I, Mannucci PM. The increase with age of the components of the tissue factor coagulation pathway is gender-dependent. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995; 6: 433-7.
10. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a 'set up' for vascular disease. *Circulation* 2003; 107: 139-46.
11. Nedic O, Rattan SI, Grune T, Trougakos IP. Molecular effects of advanced glycation end products on cell signalling pathways, ageing and pathophysiology. *Free Radic Res* 2013; 47 (Suppl. 1): 28-38.
12. Laurent S. Defining vascular aging and cardiovascular risk. *J Hypertens* 2012; 30 (suppl.): S3-8.
13. Liochev SI. Reactive oxygen species and the free radical theory of aging. *Free Radic Biol Med* 2013; 60: 1-4.
14. Simmonds MJ, Meiselman HJ, Baskurt OK. Blood rheology and aging. *J Geriatr Cardiol* 2013; 10: 291-301.
15. Schmucker DL. Age-related changes in liver structure and function: implications for disease? *Exp Gerontol* 2005; 40: 650-9.
16. Cotreau MM, von Moltke LL, Greenblatt DJ. The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3A substrates. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 33-60.
17. Aymanns C, Keller F, Maus S, et al. Review on pharmacokinetics and pharmacodynamics and the aging kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 314-27.
18. Beaufrere B, Morio B. Fat and protein redistribution with aging: metabolic considerations. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54 (Suppl. 3): S48-53.
19. Grandison MK, Boudinot FD. Age-related changes in protein binding of drugs: implications for therapy. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 271-90.
20. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 163-84.
21. Zamora E, Lupon J, Vila J, et al. Estimated glomerular filtration rate and prognosis in heart failure: value of the Modification of Diet in Renal Disease Study-4, chronic kidney disease epidemiology collaboration, and Cockcroft-Gault formulas. *JACC* 2012; 59: 1709-15.
22. Karsch-Volk M, Schmid E, Wagenpfeil S, et al. Kidney function and clinical recommendations of drug dose adjustment in geriatric patients. *BMC Geriatr* 2013; 13: 92.
23. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-60.
24. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation* 2012; 125: 2298-307.
25. 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 European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J* 2016; 37: 2893-962.
26. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, et al. Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2) (Suppl): e637S-68S.
27. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Clinical guidelines. Moscow, 2013: <http://cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii>. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации. Москва, 2013: <http://cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii>).
28. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34: 2159-219.
29. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315-81.
30. Hernandez-Diaz S, Garcia Rodriguez LA. Cardioprotective aspirin users and their excess risk for upper gastrointestinal complications. *BMC Med* 2006; 4: 22.
31. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. Steering Committee and members of the National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. *BMJ* 1995; 311: 222-6.
32. Reid CM, Storey E, Wong TY, et al. Aspirin for the prevention of cognitive decline in the elderly: rationale and design of a neuro-vascular imaging study (ENVIS-ion). *BMC Neurol* 2012; 12: 3.
33. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 2510-20.
34. Nelson MR, Reid CM, Ames DA, et al. Feasibility of conducting a primary prevention trial of low-dose aspirin for major adverse cardiovascular events in older people in Australia: results from the ASPirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE) pilot study. *Med J Aust* 2008; 189: 105-9.
35. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
36. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2373-83.
37. Bhalu N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382: 769-79.
38. Chen DK, Kim JS, Sutton DM. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine use: a report of 3 cases and review of the literature. *Arch Intern Med* 1999; 159: 311-4.
39. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
40. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-20.
41. CAPRIE SC. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
42. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607-21.
43. Sabatine MS, Morrow DA, Montalescot G, et al. Angiographic and clinical outcomes in patients receiving low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics in the CLARITY-TIMI 28 trial. *Circulation* 2005; 112: 3846-54.
44. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2011; 32: 2922-32.
45. Naverese EP, Andreotti F, Sculze V, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2015; 350: h1628.
46. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014; 371: 2155-66.
47. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-15.
48. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012; 367: 1297-309.
49. Roe MT, Goodman SG, Ohman EM, et al. Elderly patients with acute coronary syndromes managed without revascularization: insights into the safety of long-term dual antiplatelet therapy with reduced-dose prasugrel versus standard-dose clopidogrel. *Circulation* 2013; 128: 823-33.
50. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013; 369: 999-1010.
51. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012; 33: 2569-619.
52. Riesenmeyer JS, Salazar DE, Weerakkody GJ, et al. Relationship between exposure to prasugrel active metabolite and clinical outcomes in the TRITON-TIMI 38 substudy. *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 789-97.
53. Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011; 32: 2999-3054.

54. Husted S, James S, Becker RC, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: a substudy from the prospective randomized PLATelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5: 680-8.
55. James S, Budaj A, Aylward P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010; 122: 1056-67.
56. Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F, et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014; 371: 1016-27.
57. James SK, Storey RF, Khurmi NS, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and a history of stroke or transient ischemic attack. *Circulation* 2012; 125: 2914-21.
58. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002; 359: 189-98.
59. Hernandez AV, Westerhout CM, Steyerberg EW, et al. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockers in non-ST segment elevation acute coronary syndromes: benefit and harm in different age subgroups. *Heart* 2007; 93: 450-5.
60. Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, et al. Age-dependent effect of abciximab in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary interventions. *Circulation* 2006; 114: 2040-6.
61. Mak KH, Effron MB, Moliterno DJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists and their use in elderly patients. *Drugs Aging* 2000; 16: 179-87.
62. Guagliumi G, Stone GW, Cox DA, et al. Outcome in elderly patients undergoing primary coronary intervention for acute myocardial infarction: results from the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *Circulation* 2004; 110: 1598-604.
63. Hermandes RS, van Houwelingen G, Ottervanger JP, et al. On-TIME 2 trial investigators. The impact of age on effects of pre-hospital initiation of high bolus dose of tirofiban before primary angioplasty for ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther* 2011; 25: 323-30.
64. De Luca G, van 't Hof AW, Huber K, et al. Impact of advanced age on myocardial perfusion, distal embolization, and mortality patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty and glycoprotein IIb-IIIa inhibitors. *Heart Vessels* 2013; 29: 15-20.
65. Klimt CR, Knatterud GL, Stamler J, Meier P. Persantine-Aspirin Reinfarction Study. Part II. Secondary coronary prevention with persantin and aspirin. *JACC* 1986; 7: 251-69.
66. Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR, et al. Effect of dipyridamole and aspirin on late vein-graft patency after coronary bypass operations. *N Engl J Med* 1984; 310: 209-14.
67. Lembo NJ, Black AJ, Roubin GS, et al. Effect of pretreatment with aspirin versus aspirin plus dipyridamole on frequency and type of acute complications of percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1990; 65: 422-6.
68. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. Parenteral anticoagulants in heart disease: current status and perspectives (Section II). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on anticoagulants in heart disease. *Thromb Haemost* 2013; 109: 769-86.
69. Cohen M, Antman EM, Gurfinkel EP, Radley D. Enoxaparin in unstable angina non-ST-segment elevation myocardial infarction: treatment benefits in prespecified subgroups. *J Thromb Thrombolysis* 2001; 12: 199-206.
70. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet* 2011; 378: 693-703.
71. Montalescot G, White HD, Gallo R et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006; 355: 1006-17.
72. Lopes RD, Alexander KP, Marcucci G, et al. Outcomes in elderly patients with acute coronary syndromes randomized to enoxaparin vs. unfractionated heparin: results from the SYNERGY trial. *Eur Heart J* 2008; 29: 1827-33.
73. Armstrong PW, Chang WC, Wallentin L, et al. Efficacy and safety of unfractionated heparin versus enoxaparin: a pooled analysis of ASSENT-3 and -3 PLUS data. *CMAJ* 2006; 174: 1421-6.
74. Thomas D, Giugliano RP. EXTRACT-TIMI 25 in perspective: key lessons regarding enoxaparin as an adjunct to fibrinolytic therapy. *J Thromb Thrombolysis* 2009; 27: 1-10.
75. Schiele F. Fondaparinux and acute coronary syndromes: update on the OASIS 5-6 studies. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 179-87.
76. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 354: 1464-76.
77. Budaj A, Eikelboom JW, Mehta SR, et al. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2009; 30: 655-61.
78. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 267-315.
79. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1519-30.
80. Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J, et al. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008; 359: 688-96.
81. Stone GW, Witzencbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358: 2218-30.
82. Steg PG, van 't Hof A, Hamm CW, et al. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI. *N Engl J Med* 2013; 369: 2207-17.
83. Shahzad A, Kemp I, Mars C, et al. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 384: 1849-58.
84. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 853-63.
85. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355: 2203-16.
86. Lopes RD, Alexander KP, Manoukian SV, et al. Advanced age, antithrombotic strategy, and bleeding in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *JACC* 2009; 53: 1021-30.
87. Kastrati A, Neumann FJ, Schulz S, et al. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2011; 365: 1980-9.
88. Nairouz R, Sardar P, Amin H, et al. Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials Comparing Bivalirudin Versus Heparin Plus Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention and in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2014; 114: 250-9.
89. Navarese EP, Schulze V, Andreotti F, et al. Comprehensive meta-analysis of safety and efficacy of bivalirudin versus heparin with or without routine glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with acute coronary syndrome. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8 (1 Pt B): 201-13.
90. Hutten BA, Lensing AW, Kraaijenhagen RA, Prins MH. Safety of treatment with oral anticoagulants in the elderly. A systematic review. *Drugs Aging* 1999; 14: 303-12.
91. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-67.
92. Garcia D, Regan S, Crowther M, et al. Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice: implications for safer anticoagulation in the elderly population. *Chest* 2005; 127: 2049-56.
93. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007; 115: 2689-96.
94. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 493-503.
95. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate — a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1116-27.
96. Eriksson B, Dahl O, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370: 949-56.
97. Eriksson B, Dahl O, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate versus subcutaneous enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 2178-85.
98. Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2015; 386: 154-62.
99. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
100. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363-72.
101. Lip GYH, Clemens A, Noack H, et al. Patient outcomes using the European label for dabigatran. A post-hoc analysis from the RE-LY database. *Thromb Haemost* 2014; 111: 933-42.
102. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Patients Treated with Dabigatran or Warfarin for Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Circulation*, published online October 30, 2014, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061.
103. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1662-71.

104. Hernandez I, Zhang Y. Comparing Stroke and Bleeding with Rivaroxaban and Dabigatran in Atrial Fibrillation: Analysis of the US Medicare Part D Data. *Am J Cardiovasc Drugs* 2016 Sep 14. doi 10.1007/s40256-016-0189-9.
105. Nielsen PB, Skjoth F, Sogaard M, et al. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2017; 356: j510.
106. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014; 129: 961-70.
107. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342-52.
108. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014; 129: 764-72.
109. Walenga JM, Adiguzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 956-67.
110. Turpie AG, Lassen MR, Eriksson BI, et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: pooled analysis of four studies. *Thromb Haemostasis* 2011; 105: 444-53.
111. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2011; 365: 883-91.
112. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011; 32: 2387-94.
113. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499-510.
114. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287-97.
115. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomized, double-blinded, phase II trial. *Lancet* 2009; 374: 29-38.
116. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 9-19.
117. Advisory council: Ruda MYa, Syrkin AL, Panchenko EP, et al. The summary of the council of experts devoted to discussion of value of rivaroxaban in treatment of the patients with acute coronary syndrome. *Atherothrombosis* 2015; 2: 86-94. Russian (Экспертный совет: Руда М.Я., Сыркин А.Л., Панченко Е.П. и др. Резюме совета экспертов, посвященного обсуждению значения препарата ривароксабан в лечении больных, переживших острый коронарный синдром. Атеротромбоз 2015; 2: 86-94).
118. Raskob GE, Gallus AS, Pineo GF, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee replacement: pooled analysis of major venous thromboembolism and bleeding in 8464 patients from the ADVANCE-2 and ADVANCE-3 trials. *J Bone Joint Surg Br* 2012; 94: 257-64.
119. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Eng J Med* 2011; 365: 981-92.
120. Halvorsen S, Atar D, Yang H, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014; 35: 1864-72.
121. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012; 33: 2821-30.
122. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2011; 364: 806-17.
123. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799-808.
124. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-22.
125. Verheugt FW. The early risk of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: incidence, mechanisms and possible prevention. *J Cardiovasc Risk* 1998; 5: 103-8.
126. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13-20.
127. de Boer MJ, Ottervanger JP, van 't Hof AW, et al. Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction: a randomized comparison of primary angioplasty and thrombolytic therapy. *JACC* 2002; 39: 1723-8.
128. Bueno H, Betriu A, Heras M, et al. Primary angioplasty vs. fibrinolysis in very old patients with acute myocardial infarction: TRIANA (Tratamiento del Infarto Agudo de miocardio eN Ancianos) randomized trial and pooled analysis with previous studies. *Eur Heart J* 2011; 32: 51-60.
129. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013; 368: 1379-87.
130. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607-21.
131. White HD, Braunwald E, Murphy SA, et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction in elderly and younger patients: results from EXTRACT-TIMI 25. *Eur Heart J* 2007; 28: 1066-71.
132. Thomas D, Giugliano RP. EXTRACT-TIMI 25 in perspective: key lessons regarding enoxaparin as an adjunct to fibrinolytic therapy. *J Thromb Thrombolysis* 2009; 27: 1-10.
133. Russian clinical guidelines about diagnostics, treatment and prophylaxis of venous thromboembolic complications. *Phlebology* 2010; 4 (1): 4-37. Russian (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболоических осложнений. Флебология 2010; 4 (1): 4-37).
134. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014; 370: 1402-11.
135. The Russian clinical guidelines about performing thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke. Moscow 2015: mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/86.html. Russian (Российские клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте. Москва 2015: mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/86.html).
136. Chen Y, Li CH, Wang YX et al. Safety and Effectiveness of Intravenous Thrombolysis with Recombinant Tissue Plasminogen Activator in 80 Years and Older Acute Ischemic Stroke Patients. *Cell Biochem Biophys* 2015; 72: 883-8.
137. Pego PM, Nunes AP, Ferreira P, et al. Thrombolysis in Patients Aged over 80 Years Is Equally Effective and Safe. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25: 1532-8.
138. Sagnier S, Galli P, Poli M, et al. The impact of intravenous thrombolysis on outcome of patients with acute ischemic stroke after 90 years old. *BMC Geriatr* 2016; 16: 156.
139. Arora R, Salamon E, Katz JM, et al. Use and Outcomes of Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Patients ≥90 Years of Age. *Stroke* 2016; 47: 2347-54.
140. 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: 255-63.
141. Bales CW, Ritchie CS. Sarcopenia, weight loss, and nutritional frailty in the elderly. *Annu Rev Nutr* 2002; 22: 309-23.
142. Hubbard RE, Andrew MK, Rockwood K. Effect of parental age at birth on the accumulation of deficits, frailty and survival in older adults. *Age Ageing* 2009; 38: 380-5.
143. Walston J, McBurnie MA, Newman A, et al.; Cardiovascular Health Study. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2333-41.
144. Bajorek BV, Krass I, Ogle SJ, et al. Optimizing the use of antithrombotic therapy for atrial fibrillation in older people: a pharmacist-led multidisciplinary intervention. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1912-20.
145. Man-Son-Hing M, Laupacis A. Anticoagulant-related bleeding in older persons with atrial fibrillation: physicians' fears often unfounded. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1580-6.
146. Perera V, Bajorek BV, Matthews S, et al. The impact of frailty on the utilisation of antithrombotic therapy in older patients with atrial fibrillation. *Age Ageing* 2009; 38: 156-62.
147. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, et al. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med* 1999; 159: 677-85.
148. Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP, et al. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. *ROCKET AF Steering Committee and Investigators Stroke* 2014; 45: 1304-12.
149. Cao L, Pokorney SD, Hayden K, et al. Cognitive Function: Is There More to Anticoagulation in Atrial Fibrillation Than Stroke? *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e001573.
150. Horstmann S, Rizos T, Saribas M, et al. Cognitive impairment is not a predictor of failure to adhere to anticoagulation of stroke patients with atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis* 2015; 39: 325-31.
151. Tavassoli N, Perrin A, Béard E, et al. Factors associated with under treatment of atrial fibrillation in geriatric outpatients with Alzheimer disease. *REAL.FR Group. Am J Cardiovasc Drugs* 2013; 13: 425-33.
152. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Eur Heart J* 2012; 33: 2719-47.
153. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; 130: 2071-104.

154. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al.; Advisors: Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; Aug 31.
155. Goodman SG, Wojdyla DM, Piccini JP, et al. Factors associated with major bleeding events: insights from the ROCKET AF trial (rivaroxaban once-daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation). *ROCKET AF Investigators. JACC* 2014; 63: 891-900.
156. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *ROCKET AF Investigators. N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.
157. Westenbrink BD, Alings M, Connolly SJ, et al. Anemia predicts thromboembolic events, bleeding complications and mortality in patients with atrial fibrillation: insights from the RE-LY trial. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 699-707.
158. Yamada Y, Eto M, Yamamoto H, et al. Gastrointestinal hemorrhage and antithrombotic drug use in geriatric patients. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12: 751-2.
159. Masclee GM, Valkhoff VE, Coloma PM, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology* 2014; 147: 784-92.
160. Jia B, Lynn HS, Rong F, Zhang W. Meta-analysis of efficacy and safety of the new anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014; 64: 368-74.
161. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955-62.
162. Abraham NS, Castillo DL. Novel anticoagulants: bleeding risk and management strategies. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29: 676-83.
163. Holster IL, Hunfeld NG, Kuipers EJ, et al. On the treatment of new oral anticoagulant-associated gastrointestinal hemorrhage. *J Gastrointest Liver Dis* 2013; 22: 229-31.
164. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-57.
165. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 1107-15.
166. Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM, et al. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *JACCARDIOL* 2014; 64: 319-27.
167. Steg PG, Huber K, Andreotti F, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011; 32: 1854-64.
168. Flynn R, Doney A. Antithrombotic medicines following intracerebral haemorrhage: where's the evidence? *Ther Adv Drug Saf* 2011; 2: 205-11.
169. Andreotti F, Crea F. Defining the role of left atrial appendage closure in atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol* 2013; 66: 79-82.

## Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертонией пожилого и старческого возраста

Шарашкина Н. В.<sup>1</sup>, Остапенко В. С.<sup>1</sup>, Ткачева О. Н.<sup>1</sup>, Рунихина Н. К.<sup>1</sup>, Котовская Ю. В.<sup>1,2</sup>, Мхитарян Э. А.<sup>1</sup>, Лысенков С. Н.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО “Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России — ОСП “Российский геронтологический научно-клинический центр”. Москва; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО “Российский университет дружбы народов” Минобрнауки России. Москва; <sup>3</sup>Биологический факультет ФГБОУ ВО “Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова”. Москва, Россия

**Цель.** Изучить когнитивный статус у пожилых пациентов с артериальной гипертонией, наблюдающихся в поликлинических условиях.

**Материал и методы.** В исследование вошли 356 пациентов; средний возраст 74,9±6,1 года, 80,4% из них — женщины. Для оценки когнитивных функций до и после лечения выполняли нейропсихологическое тестирование с использованием MMSE — краткой шкалы оценки психического статуса; теста рисования часов; теста literalных и категориальных ассоциаций.

**Результаты.** В группе пациентов <80 лет выраженность когнитивных нарушений по MMSE коррелировала с показателями артериального давления (АД): для систолического АД ( $r=-0,22$ ,  $p=0,0003$ ), для диастолического АД ( $r=-0,13$ ,  $p=0,03$ ), т.е. у пациентов с более высоким АД были отмечены низкие баллы по шкале оценки когнитивного статуса по результатам корреляционного анализа Спирмена. В то время как в группе ≥80 обе корреляции оказались незначимы, для систолического АД ( $r=-0,05$ ,  $p=0,64$ ), для диастолического АД ( $r=-0,13$ ,  $p=0,25$ ).

**Заключение.** У пациентов пожилого и старческого возрастов с артериальной гипертонией должен быть дифференцированный подход к уровню АД в зависимости от возраста и наличия когнитивных расстройств, комплексный подход к терапии у этих больных может предотвратить дальнейшее прогрессирование ухудшения когнитивного статуса.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, когнитивные нарушения, деменция, пожилые.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(3): 34–38  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-34-38>

Поступила 19/05-2017

Принята к публикации 06/06-2017

### Cognition disorders in hypertensive patients of older age and senile

Sharashkina N. V.<sup>1</sup>, Ostapenko V. S.<sup>1</sup>, Tkacheva O. N.<sup>1</sup>, Runikhina N. K.<sup>1</sup>, Kotovskaya Yu. V.<sup>1,2</sup>, Mkhitarian E. A.<sup>1</sup>, Lysenkov S. N.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU) — SD “Russian Gerontological Scientific-Clinical Center”. Moscow; <sup>2</sup>Peoples’ Friendship University of Russia. Moscow; <sup>3</sup>Biological Faculty of the Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

**Aim.** To assess cognitive status of the older age patients with arterial hypertension, in outpatient setting.

**Material and methods.** Totally, 356 patients included, age 74,9±6,1 y., 80,4% females. For cognition assessment before and after the treatment, neuropsychological test was done, with MMSE — short scale of psychic status assessment, drawing test; literal and categoric associations test.

**Results.** In the group <80 y.o. the prominence of MMSE disorders correlated with blood pressure values (BP): for systolic BP ( $r=-0,22$ ,  $p=0,0003$ ), for diastolic BP ( $r=-0,13$ ,  $p=0,03$ ), i.e. in higher BP patients there were lower points in cognition scale by Spearman correlation. In

the group ≥80 y. both correlations were non-significant, for systolic BP ( $r=-0,05$ ,  $p=0,64$ ), and for diastolic BP ( $r=-0,13$ ,  $p=0,25$ ).

**Conclusion.** In older age and senile patients with arterial hypertension there should be differential approach to BP management according to the age and cognition disorders, complex approach to treatment in these patients might prevent further worsening of cognitive decline.

**Key words:** arterial hypertension, cognition disorders, dementia, senile.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(3): 34–38  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-34-38>

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, САД — систолическое артериальное давление, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, MMSE — Mini mental State Examination (краткая шкала оценки психического статуса).

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (903) 244-27-50

e-mail: sharashkina@inbox.ru

[Шарашкина Н. В. — к.м.н., зав. лабораторией амбулаторной гериатрии, Остапенко В. С. — ассистент кафедры болезней старения, врач-гериатр, Мхитарян Э. А. — к.м.н., зав. лабораторией нейрогериатрии и когнитивных расстройств, Ткачева О. Н. — д.м.н., профессор, директор, Рунихина Н. К. — д.м.н., заместитель директора, Котовская Ю. В. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией сердечно-сосудистого старения, <sup>2</sup>зав. кафедрой кардиологии и персонализированной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников медицинского института, Лысенков С. Н. — к.б.н., м.н.с. лаборатории биологии старения и биоинформатики, <sup>3</sup>с.н.с. кафедры биологической эволюции биологического факультета].

Старение населения происходит чрезвычайно быстро. Ежедневно во всем мире 1 млн человек достигают 60-летнего возраста. Средняя продолжительность жизни во многих странах значительно выросла за последние десятилетия. Наибольшая продолжительность жизни отмечена в Японии, Швейцарии (83 года), Греции, Израиле, Франции и Германии (82 года). В России население >65 лет составляет 12,9%, пенсионного возраста — 23%, и по прогнозам к 2020г численность пенсионеров увеличится до 26%.

Нарушения когнитивных функций являются одной из наиболее актуальных проблем в современной медицине, т.к. значительно ухудшают качество жизни, приверженность лечению и уменьшают продолжительность жизни пациента. Артериальную гипертензию (АГ) рассматривают в настоящее время как ведущий фактор риска развития когнитивных нарушений, которые представляют одно из наиболее распространенных нарушений у людей пожилого и старческого возрастов. Старение организма человека сопровождается снижением способности к обучению — лица пожилого и старческого возрастов хуже усваивают новую информацию. В настоящее время отмечается значительная распространенность когнитивных нарушений, в т.ч. сосудистого генеза в популяции, что связано с увеличением частоты случаев АГ и старением населения [1, 2].

Пациенты с подобными нарушениями требуют особого подхода к назначению терапии: даже начальные проявления затрудняют применение лекарственных препаратов, снижают комплаентность, сопряжены с возможной передозировкой, в частности инсулина, антикоагулянтов, антигипертензивных препаратов, что может вызвать тяжелые нежелательные последствия, требующие госпитализации пациента.

При признаках снижения когнитивных функций от специалиста требуется больше усилий, необходим индивидуальный подход и дополнительные мероприятия для обеспечения выполнения тех или иных рекомендаций.

Цель — изучение когнитивного статуса у пожилых пациентов с АГ, наблюдающихся в поликлинических условиях.

## Материал и методы

Одномоментное исследование проводилось в нескольких поликлиниках г. Москвы и включало пациентов с АГ в возрасте  $\geq 65$  лет, вне зависимости от повода обращения. Участковые врачи и врачи-специалисты поликлиник направляли пациентов в кабинет доврачебного приема, где собирали независимый от амбулаторной карты анамнез, оценивали фактический прием ранее назначенных лекарственных препаратов, а также измеряли артериальное давление (АД). АД измеряли в положении сидя после 5-минутного отдыха, двукратно с интервалом не менее 1 мин по методу Короткова с по-

мощью калиброванного сфигмоманометра и плечевой манжеты, НЕМ-7200 М3 (“Omron Healthcare”, Киото, Япония). У всех пациентов собирали анамнез, проводили физикальное и неврологическое обследования; было получено информированное согласие пациентов на участие в исследовании. Для оценки когнитивных функций использовали метод нейропсихологического тестирования, применяя краткую шкалу определяющей психической статус MMSE (Mini mental State Examination); тест рисования часов; тест литеральных и категориальных ассоциаций. Из исследования исключали пациентов с наличием тяжелых соматических заболеваний: выраженная сердечная, почечная и печеночная недостаточность; клинически значимые другие неврологические или психические заболевания; установленная нейродегенеративная деменция, тотальная афазия; а также нежелание пациента сотрудничать в рамках исследования.

При статистической обработке результатов использовали пакеты программ SPSS 16.0 и Statistica 6.0. Для непрерывных показателей с нормальным распределением результаты представлены как среднее и его стандартное отклонение (M/SD). Для исследования взаимосвязи между непрерывными показателями применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Дискретные переменные представлены в виде процента от общего числа больных в группе. Для их сравнения применяли анализ таблиц сопряженности с применением критерия  $\chi^2$  с поправкой на непрерывность или точный тест Фишера. Различие считали статистически значимым при значениях двустороннего  $p < 0,05$ .

## Результаты

В исследование включены 315 пациентов среднего возраста  $74,9 \pm 6,1$  года, доля женщин составила 80,4%. Высшее образование имели 54,8% пациентов, и 9% на момент проведения исследования продолжали работать. Из сопутствующих заболеваний в анамнезе у 55 (17,4%) пациентов был инфаркт миокарда, у 42 (13,3%) — острое нарушение мозгового кровообращения, у 76 (24,1%) — сахарный диабет 2 типа. Преобладающим вариантом АГ была изолированная систолическая АГ. Систолическое АД (САД)  $> 140$  мм рт.ст. при измерении на приеме встречалось в 51,1% ( $n=161$ ) случаев; при этом диастолическое АД (ДАД)  $> 90$  мм рт.ст. — только у 11,7% ( $n=37$ ) пациентов. Монотерапию на момент включения получали 34% ( $n=107$ ) пациентов, комбинированная терапия была у 36,8% больных двухкомпонентными комбинациями, на долю трехкомпонентных комбинаций приходилось 22,5%, остальные 6,3% получали четырехкомпонентные комбинации. Наиболее часто назначаемым классом антигипертензивных препаратов (АГП) были ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и бета-адреноблокаторы — 53,7% и 50,5%, соответственно, второе место по частоте назначения занимали тиазидные диуретики (38,6%), 34% — антагонисты кальция 23,9% — блокаторы рецепторов ангиотензина II.

В таблице 1 представлено распределение пациентов по уровню снижения когнитивного статуса по данным опросника MMSE. Было отмечено, что когнитивные расстройства встречаются достаточно часто — 44,1% пациентов в той или иной степени страдают когнитивными расстройствами: 38,5% в виде додементных когнитивных нарушений, 5,1% в виде деменции легкой и средней степеней тяжести. Хорошо известно, что АГ играет важную роль в развитии и прогрессировании когнитивных расстройств, при нейропсихологическом тестировании у больных АГ отмечаются несколько худшие когнитивные функции, чем у лиц с нормальным АД. Особенно значительной была эта ассоциация в отношении исполнительных функций у женщин: анализ информации, решение задач, выявление сходств и различий, обобщение, активность, мотивация, построение программы, умозаключение, произвольное внимание.

В представленном исследовании показано наличие слабой, но статистически значимой отрицательной обратной связи между уровнем САД, ДАД и показателями когнитивных функций (таблица 2). Сходные результаты были получены по корреляционному анализу Спирмена. У пациентов <80 лет степень выраженности когнитивных нарушений по MMSE коррелировала с показателями АД: для САД ( $r=-0,22$ ,  $p=0,0003$ ), для ДАД ( $r=-0,13$ ,  $p=0,03$ ), иными словами, у пациентов с более высоким АД были выявлены низкие баллы по шкале оценки когнитивного статуса. В то время как у пациентов  $\geq 80$  лет обе корреляции оказались незначимы, для САД ( $r=-0,05$ ,  $p=0,64$ ), для ДАД ( $r=-0,13$ ,  $p=0,25$ ).

## Обсуждение

Взаимосвязь старения, АГ и состояния когнитивных функций является сложной и до конца не

изучена. Тем не менее, величину АД можно считать маркером, отражающим состояние сосудов головного мозга. По степени тяжести выделяют умеренные и выраженные когнитивные расстройства или деменцию. Наиболее тяжелые изменения, которые вызывают профессиональную и бытовую дезадаптацию пациента, принято обозначать термином деменция. Менее тяжелые нарушения, которые, тем не менее, выходят за рамки возрастной нормы, и заметны для окружающих, согласно современным представлениям называют умеренными когнитивными нарушениями. На данном этапе изменения когнитивных функций незаметны для окружающих, но ощущаются самим пациентом и подтверждаются при тщательном исследовании с применением чувствительных методов. В связи с тем, что повреждение мозга при сосудистых заболеваниях, прежде всего, влияют на зрительное восприятие, кратковременную память и визуально-моторную координацию, при проведении оценочных тестов в основном обращали внимание на эти области [3, 4]. Необходимо принимать во внимание, что когнитивные нарушения — прогрессирующее состояние, которое трансформируется в деменцию достаточно быстро. Согласно [5], у 5-15% пациентов с умеренными когнитивными нарушениями деменция развивается уже через год.

Возрастные изменения могут быть усилены появлением АГ, а АГ увеличивает риск развития атеросклероза в сонных артериях и увеличения толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ). Одним из механизмов формирования когнитивного дефицита у пациентов с увеличением ТКИМ внутренних сонных артерий может быть снижение регионарного мозгового кровотока и, как следствие, гипоксия головного мозга [6]. В ряде исследований показано, что увеличение ТКИМ связано со снижением регионарного мозгового кровотока в задней затылочной и передней височной областях. Эти зоны связаны с функцией памяти [7]. Структурные изменения в мелких артериях, такие как сужение просвета и увеличение соотношения между толщиной стенки и диаметром сосуда, которые возникают в результате перестройки сосудистых гладких мышечных клеток вокруг просвета сосуда, лежат в основе повышения общего периферического сопротивления на фоне АГ. Кроме изменения структуры и функции сосудистых гладких мышечных

Таблица 1

Когнитивный статус у обследованных пациентов по данным MMSE

Баллы	Пациенты, n (%)
28-30 (норма)	178 (56,5%)
24-27 (додементные когнитивные нарушения)	121 (38,4%)
20-23 (деменция легкой степени)	13 (4,1%)
11-19 (деменция умеренной степени)	3 (0,9%)

Таблица 2

Когнитивный статус и уровень АД у пациентов пожилого возраста

Параметры исследования	Пациенты <80 лет			Пациенты >80 лет		
	MMSE 28-30 баллов	MMSE <27 баллов	p	MMSE 28-30 баллов	MMSE <27 баллов	p
САД, мм рт.ст.	141,7±22,93	152,0±23,94	p=0,0005	144,1±22,44	145,7±27,04	p>0,05
ДАД, мм рт.ст.	80,7±9,12	91,0±8,21	p=0,03	78,5±8,55	77,9±8,23	p>0,05

клеток важную роль в патологическом ремоделировании мелких артерий у пациентов с АГ играет перестройка внеклеточного матрикса.

Повышение АД ассоциируется с нарушением зависимой от эндотелия вазодилатации и увеличением жесткости сосудистой стенки. Это способствует развитию некоторых ишемических изменений, влекущих увеличение проницаемости через гематоэнцефалический барьер, накопление межклеточной жидкости, в результате чего по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга происходит увеличение гиперинтенсивности белого вещества. Высокое АД способствует дальнейшему прогрессированию морфологических изменений, увеличению гиперинтенсивности белого вещества и риску развития инфаркта головного мозга. Выполненные в последние годы работы обнаружили, что АГ ассоциировано с глубокими изменениями в лобной доле головного мозга и изменениями микроструктуры белого вещества [8, 9].

Обнаружение взаимосвязи высокого АД и нарушения когнитивных функций у пациентов <80 лет подтверждается данными литературы. По результатам эпидемиологического исследования EVA STUDY (Etude du Vieillissement Artériel Study) выявлена взаимосвязь высокого АД и расстройств когнитивных функций у пожилых пациентов [10]. В исследовании HAAS (Honolulu-Asia Aging Study) повышение САД на каждые 10 мм рт.ст. увеличивало риск развития умеренных когнитивных нарушений на 7%, а тяжелых на 9% [11]. Интересным представляется популяционное исследование Uppsala Longitudinal Study of Adult Men с участием пациентов молодого возраста. Длительность наблюдения в данном исследовании составила 40 лет. Из 2268 лиц, изначально включенных в исследование, у 349 развилась деменция. САД повышает риск развития не только сосудистой, но и других типов деменции [12].

В то же время важным представляется отсутствие полученных корреляций у пациентов >80 лет. В клинических проспективных исследованиях было продемонстрировано, что когнитивные расстройства у пациентов старшей возрастной группы, по крайней мере частично, связаны с АГ [13, 14]. Большинство наблюдений свидетельствуют о влиянии АГ в среднем возрасте на повышение риска когнитивных нарушений в последующей жизни. Напротив, у хрупких, очень старых пациентов низкий уровень АД или его быстрое снижение способствуют более быстрому прогрессированию когнитивных нарушений и развитию тяжелой деменции [15].

Сходные результаты были получены при анализе межгрупповых различий у пациентов без когнитивных нарушений и с выявленными изменениями. Статистически достоверные различия были определены у пациентов в возрасте <80 лет,

а в группе ≥80 лет различия не были выявлены (таблица 2). В исследованиях The Leiden 85-plus Study было выявлено, что уровень АД у людей старческого возраста постепенно начинает снижаться за 3 года до смерти. Высокое АД у людей >80 лет может быть компенсаторным механизмом для поддержания перфузии органов, и, в конечном счете, предотвращать заболеваемость и функциональный дефицит [15].

Снижение когнитивных функций является частью естественных процессов старения мозга. Однако оно может принимать различные формы в зависимости от тяжести процесса: от физиологических при нормальном старении до значительного снижения когнитивных функций — развитие умеренных когнитивных нарушений и деменции [16]. Хорошо известно, что возрастные изменения головного мозга затрагивают, прежде всего, нейродинамические факторы когнитивных функций. С возрастом уменьшается показатель, характеризующий процессы запоминания, хранения и воспроизведения информации, т.е. объем оперативной памяти. По-видимому, степень выраженности возрастного снижения когнитивных способностей может быть обусловлена генетическими факторами, зависит от уровня образования, профессии, а также от перенесенных ранее заболеваний.

Из обследованных пациентов ~6% страдают деменцией легкой и средней степеней тяжести. На фоне АГ происходят изменения стенки микроциркуляторного русла, развивается атериосклероз, что приводит к изменению физиологической реактивности сосудов. В этих условиях снижение сердечного выброса за счет развившейся сердечной недостаточности, избыточной антигипертензивной терапии (АГТ) развивается гипоперфузия в зонах терминального кровообращения.

Адекватная АГТ способна предупреждать развитие цереброваскулярных осложнений, включая повторные нарушения мозгового кровообращения и когнитивные расстройства. Протективные свойства АГТ в отношении органов-мишеней уже в течение многих лет являются одним из критериев эффективной терапии АГ. Несмотря на то, что связь между инсультом, деменцией и АГ очевидна, вопрос о роли АГТ в профилактике деменции стал изучаться относительно недавно. Ряд авторов показали, что у пациентов с АГ и сосудистой деменцией уровень САД в пределах 135-150 мм рт.ст. приводит к улучшению или стабилизации показателей интеллектуальных функций, в то время как при более высоком уровне АД наблюдается ухудшение этих функций. Даже незначительное снижение АД (<5 мм рт.ст. САД и <3 мм рт.ст. ДАД) улучшает результаты теста MMSE и может ослаблять механизмы, способствующие развитию болезни Альцгеймера. В настоящее время продолжают исследования различных

групп АГП с целью выявления дополнительного нейропротективного эффекта.

Известно, что классическая ренин-ангиотензин-альдостероновая система принимает участие в регуляции сосудистого тонуса и ангиотензина II. Несколько лет назад Ganten's D. открыл независимую локальную ренин-ангиотензин-альдостероновую систему головного мозга, в состав которой входят ангиотензиноген, пептидазы и специфические протеиновые рецепторы, что обуславливает необходимость внесения изменений в стратегию лечения. ИАПФ вызывают дилатацию артерий мелкого и среднего калибров, в частности средней мозговой артерии, улучшают функцию эндотелия сосудов, уменьшают выраженность гипертрофии сосудистой стенки. В ряде клинических исследований показано положительное воздействие на церебральное кровообращение ИАПФ у пациентов с АГ и значимыми стенозами внечерепных артерий.

У пациентов >80 лет при исходном САД >160 мм рт.ст. необходимо снижать САД до 150-140 мм рт.ст. По-видимому, это обусловлено тем, что как повышение АД, так и гипотония могут способствовать развитию когнитивного дефицита, особенно у пациентов пожилого возраста.

Результаты клинических исследований динамики когнитивных нарушений на фоне применения тех или иных классов АГП неоднозначны. В настоящее время на основании клинических и экспериментальных данных можно утверждать,

что только два класса АГП: антагонисты кальция и антагонисты рецепторов ангиотензина независимо от их антигипертензивного эффекта обладают способностью предотвращать когнитивные нарушения. Было установлено, что в познавательном процессе большое значение имеет активность рецепторов АТ2 головного мозга на фоне сохраненного уровня ангиотензина II. Антагонисты кальция не влияют на уровень ангиотензина II, а антагонисты рецепторов ангиотензина изолированно блокирует только АТ1 рецепторы, деятельность рецепторов АТ2 не нарушается, что обеспечивает сохранение когнитивной функции [1]. Известные плейотропные механизмы антагонистов кальция: антиатерогенный, позитивное влияние на реологию, эндотелий сосудов, гиперинсулинемию, увеличивают их потенциальную способность предотвращать когнитивные нарушения у пожилых пациентов при АГ, а также при сочетании АГ с сахарным диабетом и/или атеросклерозом.

Таким образом, снижение когнитивного статуса ассоциировано с высоким АД в группе пациентов <80 лет, в то время как в группе ≥80 лет взаимосвязь повышенного уровня АД и когнитивного статуса неоднозначна. Для практических целей важна своевременная терапия АГ в зависимости от целевого уровня АД в каждой возрастной группе пациентов пожилого и старческого возрастов, адекватная коррекция АД способна позитивно модифицировать когнитивный прогноз.

## Литература

- Forette F, Seux M, Staussen J. Systolic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. Arch Intern Med 2002; 14 Vol. 162(18): 2046-52.
- Belleli G, Blanchetti A, Trabucchi M. Blood pressure and cognitive impairment in the elderly. Curr Hypertens Rev 2006; 2(1): 1-9.
- Kearney-schwartz A, Kossignol P, Bracard S, et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. Stroke 2009; 40: 1229-36.
- Rabkin S, Jarvie G. Comparison of vascular stiffness in vascular dementia, Alzheimer dementia and cognitive impairment. Blood Press 2011; 20(5): 274-83.
- Larrieu S, Letenneur L, Porgogozo J. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. Neurology 2002; 59: 1594-9.
- Sojkova J, Beason-Held LL, Metter EJ. Intima-Media Thickness and Regional Cerebral Blood Flow in Older Adults. Stroke 2010; 41: 273-9.
- Grady CL. Functional brain imaging and age-related changes in cognition. Biological Psychology 2000; 54: 259-81.
- Verhaaren B, Vernooij M, de Boer R, et al. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population. Hypertension 2013; 61(6): 1354-9.
- Singh-Manoux A, Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. J Clin Epidemiol 2005; 58: 1308-15.
- Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P, Alperovitch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Group. Neurology 1999; 53: 1948-52.
- Petrovitch H, White LR, Ross GW, et al. Accuracy of clinical criteria for AD in the Honolulu-Asia Aging Study, a population-based study. Neurology 2001; 24; 57(2): 226-34.
- Jakobsson E, Gaston-Johansson F, Ohlén J, Bergh I. Clinical problems at the end of life in a Swedish population, including the role of advancing age and physical and cognitive function. Scand J Public Health 2008; 36(2): 177-82.
- Kilander L, Nyman H, Boberg M, et al. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. Hypertension 1998; 31: 780-6.
- Ronnemaa E, Zethelius B, Lannfelt L, Kilander L. Vascular risk factors and dementia: 40-year follow-up of a population-based cohort. Dement Geriatr Cogn Disord 2011; 31(6): 460-6.
- Sabayan B, Oleksik A, Maier A, 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.
- Wimo A, Winblad B, Aguero-Torres H, et al. The magnitude of dementia occurrence in the world. Alzheimer Dis Assoc Disord 2003; 17(2): 63-7.

## Роль варибельности гликемии в процессах клеточного и сосудистого старения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Дудинская Е. Н.<sup>1</sup>, Браилова Н. В.<sup>1</sup>, Ткачева О. Н.<sup>1,2</sup>, Стражеско И. Д.<sup>2</sup>, Шарашкина Н. В.<sup>1</sup>, Исайкина О. Ю.<sup>2</sup>, Озерова И. Н.<sup>2</sup>, Скворцов Д. А.<sup>4</sup>, Василькова Д. П.<sup>4</sup>, Бойцов С. А.<sup>5</sup>, Шестакова М. В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова” Минздрава России — ОСП “Российский геронтологический научно-клинический центр”. Москва; <sup>2</sup>ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва; <sup>3</sup>ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России. Москва; <sup>4</sup>Химический факультет ФГБОУ ВО “Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова”. Москва; <sup>5</sup>ФГБУ “Российский кардиологический научно-производственный комплекс” Минздрава России. Москва, Россия

**Цель.** Изучить наличие и характер взаимосвязи между варибельностью гликемии (ВГ) и показателями сосудистой стенки, хронического воспаления, окислительного стресса, биологией теломер у больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2).

**Материал и методы.** В одномоментное исследование были включены 50 пациентов с СД-2 без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). У всех участников исследования оценивали: углеводный обмен, варибельность гликемии; выполняли дуплексное сканирование сонных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), а также наличия атеросклеротических бляшек; измеряли каротидно-фemorальную скорость распространения пульсовой волны; оценивали эндотелий-зависимую вазодилатацию; измеряли длину теломер и активность теломеразы (АТ).

**Результаты.** Параметры сосудистой стенки, наряду с классическими факторами риска ССЗ, независимо связаны с различными показателями углеводного обмена: гликированным гемоглобином, глюкозой плазмы натощак, индексом НОМА-ИР, С-пептидом, иммунореактивным инсулином. Показатель ВГ средней амплитуды колебаний гликемии (MAGE) связан с повышением ТКИМ у больных СД-2. Выявлена достоверная связь длины теломер (ДТ) не только с хронической гипергликемией, но и с колебаниями глюкозы, а именно,

с показателями ВГ стандартное отклонение (SD), MAGE, показатель непрерывного частичного перекрывающегося изменения гликемии (CONGA), и эта связь становится больше при анализе “самых длинных” теломер. Связь ДТ с ВГ не зависит от факторов риска ССЗ, хронического воспаления и АТ, но зависит от глюкозы плазмы натощак. Не получено достоверной связи АТ с показателями ВГ при СД-2. Установлена прямая корреляционная связь между показателем ВГ CONGA и маркером окислительного стресса малонового диальдегида и независимая обратная связь ВГ (MAGE, SD, CONGA) с ДТ.

**Заключение.** ВГ связана с субклиническим атеросклерозом (ТКИМ) и более “короткой” ДТ у пациентов с СД-2, что может быть обусловлено активацией окислительного стресса в условиях колебаний гликемии.

**Ключевые слова:** варибельность гликемии, длина теломер, сосудистое старение, сахарный диабет, активность теломеразы.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(3): 39–45  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-39-45>

Поступила 18/04-2017

Принята к публикации 10/05-2017

### The role of glycemia variability in the processes of cellular and vascular ageing in patients with type 2 diabetes

Dudinskaya E. N.<sup>1</sup>, Brailova N. V.<sup>1</sup>, Tkacheva O. N.<sup>1,2</sup>, Strajesco I. D.<sup>2</sup>, Sharashkina N. V.<sup>1</sup>, Isaykina O. Yu.<sup>2</sup>, Ozerova I. N.<sup>2</sup>, Skvortsov D. A.<sup>4</sup>, Vasilkova D. P.<sup>4</sup>, Boytsov S. A.<sup>5</sup>, Shestakova M. V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU) — SD “Russian Gerontological Scientific-Clinical Center”. Moscow; <sup>2</sup>National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow; <sup>3</sup>SFSBI Endocrinology Scientific Center of the Ministry of Health. Moscow; <sup>4</sup>Faculty of Chemistry of the Lomonosov Moscow State University. Moscow; <sup>5</sup>Russian Cardiological Research-and-Production Complex of the Ministry of Health. Moscow, Russia

**Aim.** To investigate on the presence and relation characteristics of glycemia variability (GV) and vascular wall parameters, chronic

inflammation, oxidation status, telomere biology in type 2 diabetes patients (DM2).

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (903) 191-46-90

e-mail: katarina.gin@gmail.com

[Дудинская Е. Н. — к. м. н., зав. лабораторией возрастных метаболических эндокринных нарушений, Браилова Н. В. — м. н. с. лаборатории, Ткачева О. Н. — д. м. н., профессор, директор ОСП “Российский геронтологический научно-клинический центр”, руководитель отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний, Стражеско И. Д. — к. м. н., в. н. с. отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний, Шарашкина Н. В. — к. м. н., зав. лабораторией амбулаторной гериатрии, Исайкина О. Ю. — с. н. с. отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, Озерова И. Н. — к. б. н., в. н. с. отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, Скворцов Д. А. — с. н. с. кафедры химии природных соединений, Василькова Д. П. — инженер кафедры химии природных соединений, Бойцов С. А. — д. м. н., профессор, чл.-корр. РАН, и. о. директора, Шестакова М. В. — д. м. н., профессор, академик РАН, директор Института диабета, заместитель директора по научной работе].

**Material and methods.** Into the single-movement study, 50 DM2 patients included, with no signs of cardiovascular diseases. All participants were evaluated on the carbohydrate metabolism, glycemia variability, underwent duplex scan of carotid arteries with intima-media complex (IMC) measurement, and assessment for atherosclerotic plaques; underwent carotid-femoral pulse wave velocity measurement, endothelium dependent vasodilation, telomere length measurement and telomerase activity (TA).

**Results.** The parameters of vessel wall, together with the classical CVD risk factors, independently related with the various carbohydrate metabolism parameters: glycated hemoglobin, fasting glucose plasma, HOMA-IR index, C-peptide, immune reactive insulin. The GV of moderate amplitude of glycemia (MAGE) was related to IMC increase in DM2 patients. There was significant relation of telomere length (TL) not just with a chronic hyperglycemia, but with glucose level fluctuations as well, e.g. with GV standard deviation (SD), MAGE, CONGA (continuous overall

net glycemic action), and such relation is higher in the analysis of “the longest” telomeres. Relation of TL and GV is not dependent on the cardiovascular risk factors, chronic inflammation and TA, but depends on fasting plasma glucose. There was no significant relation of TA with GV in DM2. There was direct correlation of GV CONGA and oxidative stress marker malonic dialdehyde, and independent negative correlation of GV (MAGE, SD, CONGA) with TL.

**Conclusion.** GV is related with subclinical atherosclerosis (IMC) and shorter TL in DM2 patients, which is mediated by activated oxidation stress under glycemia fluctuations.

**Key words:** glycemia variability, telomere length, vascular ageing, diabetes mellitus, telomerase activity.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(3): 39–45  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-39-45>

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, АСБ — атеросклеротические бляшки, АТ — активность теломеразы, ВГ — вариабельность гликемии, ГПН — глюкоза плазмы натощак, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ДТ — длина теломер, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИМТ — индекс массы тела, КИМ — комплекс интима-медиа, КПГ — конечные продукты гликирования, МДА — малоновый диальдегид, ПЦР — полимеразная цепная реакция, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, ФР — фактор риска, ЭД — эндотелиальная дисфункция, ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация, ЭКГ — электрокардиограмма, CGMS — Continuous Glucose Monitoring System (система постоянного мониторингирования глюкозы), CONGA — Continuous Overlapping Net Glycemic Action (показатель непрерывного частичного перекрывающегося изменения гликемии), CV — coefficient of variation (коэффициент вариации), HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин, MAGE — Mean Amplitude of Glycemic Excursions (показатель средней амплитуды колебаний гликемии), MODD — Mean of Daily Differences (показатель межсуточных различий), MPPGE — Mean Postprandial Glucose Excursion (показатель средней постпрандиальной изменчивости гликемии), NF-κB — нуклеарный (ядерный) транскрипционный фактор “каппа-би”, QIV ДТ — IV квартиль распределения длины теломер (> 10,00 усл. ед.), что соответствует “самым длинным” теломерам, SD — Standard Deviation (стандартное отклонение).

## Введение

Оценка состояния углеводного обмена включает не только определение уровня гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>), гликемии натощак, постпрандиальной гликемии, но и изучение вариабельности гликемии (ВГ) с помощью системы непрерывного мониторингирования глюкозы (CGMS). ВГ характеризует состояние дисгликемии при сахарном диабете (СД) наряду с хронической гипергликемией и увеличивается по мере прогрессирования нарушений углеводного обмена [1]. Известно, что ВГ не влияет на уровень HbA<sub>1c</sub> и является дополнительным самостоятельным фактором риска (ФР) развития осложнений СД 1 и 2 типов (СД-1 и СД-2) [2, 3]. Необходимо отметить, что у пациентов со сходными уровнями глюкозы и HbA<sub>1c</sub> экскурсии глюкозы могут сильно отличаться, что может быть одной из причин развития у них осложнений СД разной степени тяжести.

ВГ содержит наибольшие (“пики”) и наименьшие (“надиры”) значения гликемической кривой. “Пики” выявляются преимущественно в постпрандиальный период, “надиры” — в период между приемами пищи. Оценивается как внутрисуточная ВГ, так и межсуточная ВГ в различные выбранные исследователем интервалы [4]. Наибольший вклад во внутрисуточную ВГ вносит уровень колебаний глюкозы после приема пищи [5].

Для оценки ВГ применяют преимущественно такие показатели, как стандартное отклонение (standard deviation — SD), средняя амплитуда колебаний гликемии (mean amplitude of glycemic excursions — MAGE), различие суточных средних (mean of daily differences — MODD), непрерывное частично перекрывающееся изменение гликемии (continuous

overlapping net glycemic action — CONGA), коэффициент вариации (coefficient of variation — CV), средняя постпрандиальная изменчивость гликемии” (mean post prandial glucose excursion — MPPGE). SD представляет собой степень разброса данных гликемии, и долю его от среднего уровня глюкозы определяет CV [6]. Наиболее часто применяемым показателем ВГ является MAGE, при расчете которого не учитываются колебания с амплитудой менее чем одно SD [7]. У людей без нарушений гликемии MAGE составляет 0–2,8 ммоль/л. MODD рассчитывается, как средняя разница между значениями глюкозы в одно и то же время в два последующих дня. При расчете CONGA учитывается абсолютная разница значений глюкозы в конкретный момент времени и n часов назад. Для оценки MPPGE определяется усредненная разница значений глюкозы после еды и перед приемом пищи.

### ВГ и сосудистое старение

Данные некоторых клинических исследований установили, что ВГ может быть независимым ФР сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД и играть самостоятельную роль в развитии инволютивных изменений сосудов и сердца [8]. В крупном исследовании The Verona Diabetes Study было установлено, что вариабельность тощачевой гликемии (показатель CV) может выступать как независимый предиктор развития сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с СД-2 [9], а негативное влияние, оказываемое ВГ, сопоставимо с негативным воздействием артериальной гипертонии (АГ), дислипидемии и пожилого возраста на прогрессирование сосудистых осложнений СД-2 [10] и выражено более, чем влияние HbA<sub>1c</sub> в разви-

тии острых кардиоваскулярных состояний [11]. Тем не менее, в ряде работ не подтверждено участие ВГ в развитии ССЗ [12, 13].

Установлена независимая связь ВГ с развитием атеросклероза [14–16] и эндотелиальной дисфункцией (ЭД) [17, 18] у больных СД-2. Колебания постпрандиальной глюкозы связаны с повышением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) и образованием атеросклеротических бляшек (АСБ) [19, 20]. С ТКИМ сонных артерий у пациентов с СД-2 была установлена независимая связь для MAGE [21, 22], MODD и SD [23]. Обнаружена связь эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) с MAGE [24] и MPPGE [20]. В исследовании [25] не установлена связь ВГ с ЭД, вероятно, в связи с невысокой ВГ. Участие ВГ в повышении жесткости артериальной стенки у пациентов с СД-2 не исследовалось, а у лиц с СД-1 выявлена только корреляционная взаимосвязь [26].

ВГ усиливает выраженность окислительного стресса [27], хронического воспаления, повышает процесс гликирования белков и снижает активность синтазы оксида азота [28], что является причиной развития ЭД и атеросклероза, составляющих основу сосудистых осложнений у пациентов с СД-2.

#### **ВГ и биология теломер**

В литературе встречаются единичные исследования по изучению связи ВГ с длиной теломер (ДТ) и активностью теломеразы (АТ). Необходимо отметить работу Maeda M, et al. (2010), в которой не отмечено изменений в ДТ и АТ в клетках эндотелия [29].

Таким образом, учитывая недостаточно известную роль ВГ в сосудистых изменениях и механизмов этих изменений при СД-2, практически отсутствие данных о связи ВГ с биологией теломер, актуально проведение дальнейших исследований по изучению процессов клеточного и сосудистого старения у пациентов с СД-2.

Цель исследования — изучить наличие и характер взаимосвязи между ВГ и показателями состояния сосудистой стенки, хронического воспаления, окислительного стресса, биологией теломер при СД-2.

## **Материал и методы**

### **Отбор участников**

В одномоментное исследование были включены пациенты, прошедшие амбулаторное обследование в ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” (ФГБУ “ГНИЦПМ”) в 2012–2013 гг. Группу исследования составили пациенты с СД-2 в возрасте 45–75 лет, не имеющие клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), с длительностью заболевания не более 12 мес. после установки диагноза, содержанием HbA<sub>1c</sub> — 6,5–9,0% и не получающие сахароснижающей терапии в анамнезе.

*Критерии исключения:* СД-1 и специфические типы СД, другие эндокринные заболевания, кетоацидотические, гипогликемические, лактатацидозные события в анамнезе, морбидное ожирение — индекс массы тела (ИМТ) >40 кг/м<sup>2</sup>,

семейная гиперхолестеринемия, клинические проявления атеросклероза: ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь, хронические облитерирующие заболевания периферических артерий, АГ 2 и 3 степеней, вторичные формы АГ, регулярный прием антигипертензивных препаратов, операции ревазуляризации на сосудах сердца и периферических артериях, диабетические микроангиопатии: препролиферативная, пролиферативная и терминальная стадии диабетической ретинопатии, хроническая болезнь почек 3, 4 и 5 стадий, клинически значимые нарушения ритма сердца и проводимости; кардиомиопатии, хроническая сердечная недостаточность II–IV функциональных классов (NYHA), наличие клапанных пороков сердца; хроническая печеночная и почечная недостаточность, онкологические заболевания, беременность, период лактации, отказ от участия в исследовании,

Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ “ГНИЦПМ” Минздрава России. Протокол заседания локального этического комитета № 8 от 29 ноября 2011 г.

На этапе скрининга все пациенты прошли стандартное клиническое обследование: сбор анамнеза, клинический осмотр, в т.ч. измерение веса и роста с расчетом ИМТ, измерение систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) на калиброванном приборе с использованием плечевой манжеты (HEM-7200 M3, Omron Healthcare, Kyoto, Japan). АД измеряли после 10-минутного отдыха на правой руке в положении сидя 3 раза с интервалом 2 мин, в анализ включали среднее из 3 измерений. АГ диагностировали при АД ≥140/90 мм рт.ст. У участников забирали кровь для лабораторных анализов (клинический и биохимический), регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) и выполняли пробу с физической нагрузкой — тредмил-тест по протоколу BRUCE (In NF-kB rack, SCHILLER)). Лица с отклонениями в анализах крови, нарушениями ритма и проводимости сердца по данным ЭКГ и положительной пробой с физической нагрузкой считались не соответствовавшими критериям включения в исследование.

Из 90 пациентов, прошедших скрининг, 50 соответствовали критериям включения. Всем участникам, включенным в исследование, была выполнена оценка углеводного обмена с изучением ВГ, окислительного стресса, хронического воспаления, определение ДТ и АТ, оценивалось состояние сосудистой стенки.

**Оценка углеводного обмена.** Для оценки углеводного обмена определяли концентрацию глюкозы плазмы натощак (ГПН) глюкозооксидазным методом на анализаторе SAPHIRE-400 с использованием диагностических наборов DiaSys; содержание HbA<sub>1c</sub> методом жидкостной хроматографии на анализаторе Sapphire 400 (Niigata Mechatronics, Япония) по стандартной методике производителя.

**Оценка биологии теломер.** Измерение относительной ДТ периферических лимфоцитов проводилось на генной дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК). Методика определения основана на работе Sawthon RM с некоторыми модификациями [13]. В ходе анализа методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени оценивалось количество ДНК с теломерной последовательностью в геноме. Параллельно проводилась ПЦР в реальном времени к однокопийному участку геномной ДНК. Считалось, что отношение количеств теломерной и однокопийной матриц пропорционально ДТ.

**Таблица 1**  
Клиническая характеристика участников исследования

Показатель	СД-2 n=50
Возраст (годы), M±SD	58,4±7,90
Мужской пол, n (%)	23 (46)
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), M±SD	30,28±5,42
ОТ (см), M±SD	102,7±13,82
ОТ/ОБ (см), M±SD	0,96±0,08
САД (мм рт.ст.), M±SD	131,76±14,73
ДАД (мм рт.ст.), M±SD	83,02±11,35
Наличие АГ, n (%)	21 (42)
Курение, n (%)	16 (32)
HbA <sub>1c</sub> (%)	7,27±0,69
ГПН (ммоль/л), M±SD	8,20±1,72
ДТ (усл. ед.), M±SD	9,59±0,54
АТ, Мед. (Нкв-Вкв)	0,33 (0,22-0,60)
вчСРБ (мг/л), Мед. (Нкв-Вкв)	3,6 (2,2-6,7)
Фибриноген (г/л), M±SD	3,57±0,87
ИЛ-6 (пг/мл), Мед. (Нкв-Вкв)	1,0 (0,5-2,0)
МДА (мкмоль/л), M±SD	3,19±0,98
СРПВ (м/с), M±SD	12,98±3,40
ТКИМ (мм), M±SD	0,92±0,17
Количество АСБ (n), M±m	2,02±0,22
ЭЗВД (%), M±SD	9,40±3,56

Примечание: ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер, вчСРБ — высокочувствительный СРБ.

АТ измерялась на основе метода Kim NW с некоторыми модификациями [14]. АТ определяли на чисто выделенной моноцитарной фракции клеток крови (~10 тыс. клеток на анализ). Клетки моноцитов лизировались буфером с мягким детергентом, отделялся экстракт. С полученным экстрактом проводилась полимеразная реакция, далее готовилась смесь, и полученные продукты амплифицировались с помощью ПЦР в реальном времени. Количество продуктов теломеразной реакции пропорционально АТ (амплификатор Mastercycler (“Eppendorf”, Германия)).

**Оценка окислительного стресса и хронического воспаления.** Для оценки окислительного стресса исследовали концентрацию малонового диальдегида (МДА) методом люминолзависимой хемилюминисценции в цельной крови.

Для оценки хронического воспаления исследовали концентрацию фибриногена, высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) (иммунотурбидиметрическим методом с использованием анализатора SAPHIRE-400), интерлейкина-6 (ИЛ-6) (иммуоферментным методом).

**Оценка ВГ.** ВГ оценивали с помощью непрерывного мониторинга гликемии (прибор iPro-2, Medtronic, США) в течение 3 сут. Пациенты выполняли самоконтроль глюкозы и регистрировали приемы пищи. Данные мониторинга обрабатывались с помощью программного обеспечения CareLink iPro™, статистическая обработка осуществлялась в программе Excel, с помощью калькулятора EasyGV (version 9.0). ВГ оценивали по следующим параметрам: SD, MAGE, MODD, CONGA, MPPGE.

**Измерение жесткости артериальной стенки.** Для оценки состояния сосудистой стенки измеряли каротидно-фемо-

ральную скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) с помощью прибора SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия) методом аппланационной тонометрии. Пульсовые волны регистрировались последовательно высокоточным аппланационным тонометром, который накладывался на проксимальную (сонную) и с коротким промежутком на дистальную (бедренную) артерии, при этом одновременно регистрировалась ЭКГ и измерялось центральное АД, САД и ДАД. СРПВ вычисляли с использованием времени прохождения волны между точками регистрации, определяемого с помощью зубца R на ЭКГ. Для этого определяли время между зубцом R на ЭКГ и возникновением пульсации. Повышенной СРПВ считали значение  $\geq 12$  м/с [1].

**Оценка ТКИМ и субклинического атеросклероза.** Дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий выполняли в В-режиме при параллельной записи кривой ЭКГ с помощью специального приложения программы Q-LAB (Philips). ТКИМ измеряли по задней стенке общей сонной артерии. Структурная характеристика ТКИМ включала анализ экзогенности и оценку сохранности дифференцировки на слои. За условный эталон при определении экзогенности интимы принималась экзогенность окружающих сосуд тканей, меди — экзогенность просвета сосуда. Наличие АСБ было идентифицировано как увеличение ТКИМ  $> 1,3$  мм для общей сонной артерии или как локальное увеличение ТКИМ на 0,5 мм или 50% от значения близлежащего участка КИМ. Использовался датчик высокого разрешения (7,5 МГц).

**Оценка эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД).** Исследование ЭЗВД на ультразвуковом приборе фирмы “Philips” проводили с помощью пробы с реактивной гиперемией с оценкой изменения диаметра плечевой артерии до и после сдавления ее манжетой в течение 5 мин с последующим расчетом дельты прироста диаметра плечевой артерии в %. Нормальной реакцией плечевой артерии принято считать  $\geq 10\%$ .

**Статистический анализ.** Результаты обрабатывали и анализировали с помощью статистической системы SAS 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Результаты представлены в % для качественных переменных и в виде M±SD — для количественных параметров с нормальным распределением, M (нижняя квартиль — верхняя квартиль) или M±m для параметров с ненормальным распределением. Для сравнения средних по независимым выборкам использовался t-критерий Стьюдента при отсутствии значимых отклонений от нормального распределения, при ненормальном распределении U-критерий Манна-Уитни. Частота распространения признаков по группам сравнивалась при помощи точного двустороннего критерия Фишера. Проводили корреляционный анализ (корреляции Пирсона, Спирмена); многофакторный линейный регрессионный анализ с построением регрессионных моделей; многофакторный логистический регрессионный анализ с применением статистики Вальда  $\chi^2$  и построением моделей бинарной логистической регрессии. Различие считалось достоверным при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В исследование включены 50 пациентов с СД-2. Длительность СД-2 составила  $0,9 \pm 0,089$  лет. Средний возраст пациентов —  $58,4 \pm 7,9$  лет. В группе было 23 мужчины и 27 женщин (46/54%). Основные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 2

Взаимосвязь показателей состояния сосудистой стенки с показателями ВГ в группе лиц с СД-2. Значение коэффициента корреляции Спирмена

Показатель	MAGE	SD	CONGA	MODD	MPPGE
СРПВ	0,15 (p=0,37)	0,19 (p=0,25)	0,17 (p=0,30)	0,18 (p=0,26)	0,30 (p=0,09)
ТКИМ	0,42 (p=0,007)	0,41 (p=0,009)	0,27 (p=0,093)	0,06 (p=0,71)	0,37 (p=0,036)
АСБ	0,28 (p=0,08)	0,28 (p=0,08)	0,25 (p=0,11)	-0,16 (p=0,32)	0,28 (p=0,11)
ЭЗВД	-0,03 (p=0,84)	-0,07 (p=0,96)	-0,14 (p=0,40)	0,13 (p=0,43)	-0,17 (p=0,35)

ВГ была изучена у 50 больных СД-2. Были получены следующие показатели ВГ: MAGE  $3,67 \pm 1,57$  ммоль/л, SD  $1,41 \pm 0,58$  ммоль/л, CONGA  $1,22 \pm 0,41$  ммоль/л, MODD  $2,65 \pm 1,64$  ммоль/л, MPPGE  $1,31 \pm 0,72$  ммоль/л. Корреляционная связь параметров ВГ установлена только с ГПН ( $p < 0,05$ ).

Большинство изучаемых показателей ВГ продемонстрировали достоверную положительную корреляционную взаимосвязь с ТКИМ ( $p < 0,05$ ). Связь, близкая к статистически значимой ( $p < 0,1$ ), выявлена между СРПВ и MPPGE, ТКИМ и CONGA, количеством АСБ и MAGE, SD. Межсуточная вариабельность (MODD) оказалась не связана с состоянием сосудистой стенки (таблица 2).

Для определения независимого характера взаимосвязей, полученных в корреляционном анализе, был выполнен многофакторный линейный регрессионный анализ. Зависимыми переменными были параметры сосудистой стенки — ТКИМ, СРПВ, АСБ, ЭЗВД, а в качестве независимых переменных были взяты параметры ВГ, показатели ГПН либо HbA<sub>1c</sub> и ФР ССЗ: возраст, САД, ДАД, антропометрические показатели, которые продемонстрировали статистически значимые взаимосвязи с показателями сосудистой стенки в корреляционном анализе.

В результате только показатель ВГ MAGE продемонстрировал независимую достоверную положительную связь с ТКИМ. Других связей с парамет-

Таблица 3

Многомерный регрессионный анализ ТКИМ в зависимости от показателя ВГ MAGE

Объясняющие переменные: возраст, ГПН, MAGE				
Предиктор	$\beta \pm S.E.$	F	p	R <sup>2</sup>
intercept	0,457 $\pm$ 0,212	4,62	0,039	
Возраст	0,006 $\pm$ 0,003	3,88	0,057	
ГПН	-0,005 $\pm$ 0,013	0,13	0,719	
MAGE	0,039 $\pm$ 0,019	4,22	0,047	0,281

Примечание: SE — стандартная ошибка регрессии,  $\beta$  — коэффициент регрессии.

рами состояния сосудистой стенки установлено не было. Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа представлены в таблице 3.

Таким образом, утолщение КИМ у больных СД-2 зависит не только от HbA<sub>1c</sub>, но и от показателя внутрисуточной ВГ MAGE.

Для оценки связи ВГ с ДТ и АТ был проведен корреляционный анализ, и обнаружена отрицательная корреляционная взаимосвязь ДТ и показателя ВГ CONGA ( $p = 0,054$ ) (таблица 4). При анализе взаимосвязи с пониженной ДТ ( $< 9,75$ ) получены положительные корреляционные взаимосвязи практически у всех показателей ВГ: MAGE, SD, CONGA, MPPGE ( $p < 0,01$ ). Наиболее сильная связь обнаружена между показателями ВГ (SD, CONGA) и наличием “самых длинных” теломер (QIV ДТ) ( $p = 0,007$  и  $p = 0,008$ , соот-

Таблица 4

Взаимосвязь показателей ВГ с биологией теломер у больных СД-2. Значение коэффициента корреляции Спирмена

Показатель	MAGE	SD	CONGA	MODD	MPPGE
ДТ	-0,22 (p=0,17)	-0,24 (p=0,14)	-0,31 (p=0,054)	-0,11 (p=0,53)	-0,29 (p=0,10)
ДТ $<9,75$	0,29 (p=0,076)	0,31 (p=0,055)	0,27 (p=0,097)	0,11 (p=0,50)	0,33 (p=0,063)
QIV ДТ	-0,39 (p=0,015)	-0,43 (p=0,007)	-0,42 (p=0,008)	-0,24 (p=0,14)	-0,45 (p=0,010)
АТ	-0,21 (p=0,27)	-0,20 (p=0,28)	-0,02 (p=0,92)	-0,20 (p=0,28)	-0,15 (p=0,47)

Примечание: при ДТ  $> 10,00$  усл. ед., что соответствовало IV квартили распределения длины теломер (QIV ДТ), теломеры считались “самыми длинными”.

**Таблица 5**

Многомерный регрессионный анализ ДТ в зависимости от показателя ВГ SD

Объясняющие переменные: возраст, пол, ТГ, ОТ/ОБ, СРБ, SD				
Предиктор	$\beta \pm S.E.$	F	p	R <sup>2</sup>
intercept	11,336 $\pm$ 1,360	69,48	0,0001	
Возраст	-0,0005 $\pm$ 0,013	0,00	0,968	
Пол	0,168 $\pm$ 0,197	0,73	0,401	
ТГ	-0,045 $\pm$ 0,086	0,28	0,604	
ОТ/ОБ	-0,900 $\pm$ 1,155	0,61	0,442	
СРБ	-0,034 $\pm$ 0,012	7,97	0,008	
SD	-0,428 $\pm$ 0,184	5,42	0,027	0,323

Примечание: SE — стандартная ошибка регрессии,  $\beta$  — коэффициент регрессии, ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер.

ветственно). Связи показателей ВГ с АТ не выявлено (таблица 4).

Для установления независимого характера взаимосвязей, полученных в корреляционном анализе, был проведен множественный линейный регрессионный анализ, в котором зависимой переменной была ДТ, а в качестве независимых переменных взяты показатели ВГ, ФР ССЗ и СРБ, продемонстрировавшие взаимосвязи с ДТ в корреляционном анализе. В результате получена независимая связь ДТ с SD ( $p=0,027$ ) и близкая к достоверной связь с MAGE ( $p=0,052$ ). Результаты линейного регрессионного анализа представлены в таблице 5.

Независимая отрицательная связь с ДТ в уравнениях с другим набором показателей была установлена для MAGE, SD и CONGA. Результаты многомерного линейного регрессионного анализа представлены в таблице 6.

Связь ВГ с хроническим воспалением и окислительным стрессом была изучена на основании корреляционного анализа, в котором обнаружена положительная взаимосвязь параметров окислительного стресса МДА и ВГ CONGA ( $p=0,043$ ), отрицательная связь уровня ИЛ-6 и показателя варибельности постпрандиальной гликемии MMPGE ( $p=0,036$ ) (таблица 7).

## Обсуждение

ВГ играет важную роль в сосудистых осложнениях у пациентов с СД-2. Полученная связь MAGE

**Таблица 6**

Многомерный регрессионный анализ ДТ в зависимости от ВГ, СРБ и “низкой” АТ в группе больных СД-2

Модель 1. Объясняющие переменные: MAGE, СРБ, “низкая” АТ				
Предиктор	$\beta \pm SE$	F	p	R <sup>2</sup>
intercept	10,430 $\pm$ 0,242	1851,9	0,0001	
MAGE	-0,122 $\pm$ 0,057	4,53	0,043	
СРБ	-0,026 $\pm$ 0,010	7,54	0,011	
“низкая” АТ	-0,361 $\pm$ 0,174	4,29	0,048	0,422
Модель 2. Объясняющие переменные: SD, СРБ, “низкая” АТ				
Предиктор	$\beta \pm SE$	F	p	R <sup>2</sup>
intercept	10,507 $\pm$ 0,234	2012,06	0,0001	
SD	-0,376 $\pm$ 0,144	6,81	0,015	
СРБ	-0,029 $\pm$ 0,009	9,42	0,005	
“низкая” АТ	-0,337 $\pm$ 0,169	3,98	0,056	0,461
Модель 3. Объясняющие переменные: CONGA, СРБ, “низкая” АТ				
Предиктор	$\beta \pm SE$	F	p	R <sup>2</sup>
intercept	10,617 $\pm$ 0,288	1363,29	0,0001	
CONGA	-0,512 $\pm$ 0,213	5,78	0,023	
СРБ	-0,024 $\pm$ 0,009	7,02	0,013	
“низкая” АТ	-0,418 $\pm$ 0,167	6,24	0,019	0,444

Примечание: SE — стандартная ошибка регрессии,  $\beta$  — коэффициент регрессии.

с ВГ соответствует результатам других исследований [22, 30]. Под влиянием постоянно меняющихся уровней глюкозы в течение дня снижается эластичность сосудов, происходит более активное накопление конечных продуктов гликирования (КПГ) в стенке сосудов и как результат повышение жесткости сосудистой стенки с более быстрым развитием атеросклероза [31]. Тем не менее, связи ВГ с СРПВ в представленном исследовании не получено, что согласуется с данными литературы на популяции пациентов с СД-1 [26, 32]. Связь ВГ с ЭЗВД также не продемонстрирована в этом исследовании, что может быть объяснимо невысокой ВГ у пациентов с СД-2 длительностью <1 года.

Связь ДТ с показателями ВГ в настоящем исследовании выявлена впервые, но достоверной связи показателей ВГ с АТ не получено. В литературе практически не описано исследований, посвященных изучению связи биологии теломер с ВГ, за исключе-

**Таблица 7**

Взаимосвязь показателей хронического воспаления и окислительного стресса с ВГ при СД-2. Значение коэффициента корреляции Спирмена

Показатель	MAGE	SD	CONGA	MODD	MPPGE
СРБ	-0,27 ( $p=0,10$ )	-0,29 ( $p=0,069$ )	-0,13 ( $p=0,43$ )	-0,18 ( $p=0,28$ )	-0,11 ( $p=0,43$ )
Фибриноген	-0,12 ( $p=0,48$ )	-0,16 ( $p=0,34$ )	-0,05 ( $p=0,78$ )	-0,21 ( $p=0,21$ )	-0,22 ( $p=0,21$ )
ИЛ-6	-0,15 ( $p=0,37$ )	-0,12 ( $p=0,45$ )	-0,07 ( $p=0,67$ )	-0,20 ( $p=0,23$ )	-0,37 ( $p=0,036$ )
МДА	0,15 ( $p=0,35$ )	0,14 ( $p=0,39$ )	0,33 ( $p=0,043$ )	0,24 ( $p=0,15$ )	0,12 ( $p=0,51$ )

нием работы Maeda M, et al. (2010). Однако в этой работе, напротив, изменение ДТ в эндотелиальных клетках наблюдалось только в условиях постоянно повышенной концентрации глюкозы, изменений АТ не происходило, а под влиянием колебаний глюкозы развивалось повреждение ДНК и увеличение β-галактозидазы, т.е. наблюдались признаки старения, вызываемого стрессом [29].

Объяснением выявленной ВГ с субклиническим атеросклерозом является активация окислительного стресса в клетках сосудов в условиях колебаний гликемии, что подтверждает полученная авторами связь CONGA с МДА, и это согласуется с данными литературы [27, 33]. Усиленное образование активных форм кислорода вызывает также повреждение теломер, чувствительных к этому воздействию, и приводит в итоге к более быстрому старению сосудистых клеток. Связи маркеров хронического воспаления с ВГ

в настоящем исследовании не получено, хотя в исследовании [34] подобная связь была установлена.

## Заключение

Взаимосвязь ВГ с процессами клеточного старения, степенью выраженности субклинических морфофункциональных изменений состояния сосудистой стенки и окислительного стресса может обуславливать развитие ускоренных сосудистых изменений у пациентов с СД-2. Предупреждение этих изменений и коррекция ВГ может послужить основанием для профилактики ССЗ у больных СД-2, особенно у лиц с “короткими” теломерами.

**Благодарности:** коллектив авторов благодарит за помощь в проведении исследования Кругликову А.С., Плохову Е.В., Пыхтину В.С., Гомыранову Н.В., Выгодина В.А.

## Литература

- Chen LZ, Wang B, Zhang H, Yang JM. Analyses of carotid intima-media thickness and quantitative arterial stiffness in type 2 diabetes mellitus patients with follow-ups Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2013; 93 (12): 927-9.
- Mukai N, Ninomiya T, Hata J. Association of hemoglobin A1C and glycated albumin with carotid atherosclerosis in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study., No. Cardiovasc Diabetol. 2015 Jun; 14: 84.
- Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E, et al. Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. Diabetes Care 2000; 23 (12): 1830-4.
- Monnier L, Colette C, Owens DR. Glycemic variability: the third component of the dysglycemia in diabetes. Is it important? How to measure it? J Diabetes Sci Technol 2008; 2(6): 1094-100.
- Kohnert KD, Augstein P, Zander E, et al. Glycemic variability correlates strongly with postprandial beta-cell dysfunction in a segment of type 2 diabetic patients using oral hypoglycemic agents. Diabetes Care 2009; 32: 1058-62.
- Tracy TS, Dace TL. Glycemic Variability: Looking Beyond the A1C. Diabetes Spectrum 2012; 25(3): 149-53.
- Rodbard D. Interpretation of continuous glucose monitoring data: glycemic variability and quality of glycemic control. Diabetes Technol Ther 2009; 11, Suppl 1: 55-67.
- Su G, Mi S, Hth, Li Z, et al. Impact of Admission Glycemic Variability, Glucose, and Glycosylated Hemoglobin on Major Adverse Cardiac Events After Acute Myocardial Infarction. Diabetes Care 2013; 36(4): 1026-32.
- Su G, Mi S, Tao H, et al. Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol 2011; 10: 19.
- Standl E, Shnell O, Serriello A. Postprandial Hyperglycemia and Glycemic Variability Should we care? Diabetes Care 2011; 34(Suppl. 2): S120-7.
- Stehouwer C D, Henry RM, Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. Diabetologia 2008; 51: 527-39.
- Lipska KJ, Venkitachalam L, Gosch K, et al. Glucose variability and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012; 5: 550-7.
- Borg R, Kuenen JC, Carstensen B, Zheng H. HbA(1)c and mean blood glucose show stronger associations with cardiovascular disease risk factors than do postprandial glycaemia or glucose variability in persons with diabetes., No. The A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study. Diabetologia 2011; 54: 69-72.
- Hirsch IB. Glycemic Variability: It's Not Just About A1C Anymore! Diabetes Technol Ther 2005; 7(5): 780-3.
- Sutton-Tyrrell K, Newman A, Simonsick EM, et al. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging, and body composition. Hypertension 2001; 38: 429-33.
- Watanabe K, Suzuki T, Ouchi M, et al. Relationship between postprandial glucose level and carotid artery stiffness in patients without diabetes or cardiovascular disease BMC Cardiovascular Disorders 2013; 13: 11.
- Mihm MJ, Jing L, Bauer JA. Nitrotyrosine causes selective vascular endothelial dysfunction and DNA damage. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 36: 182-7.
- Ceriello A, Cavarape A, Martinelli L, et al. The post-prandial state in type 2 diabetes and endothelial dysfunction: effects of insulin aspart. Diabet Med 2004; 21: 171-5.
- Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. Circulation 2004; 110: 214-9.
- Esposito K, Ciotola M, Carleo D, et al. Post-meal glucose peaks at home associate with carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 1345-50.
- Chen XM, Zhang Y, Shen XP, et al. Correlation between glucose fluctuations and carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2010; 90: 95-9.
- Barbieri M, Rizzo MR, Marfella R. Decreased carotid atherosclerotic process by control of daily acute glucose fluctuations in diabetic patients treated by DPP-IV inhibitors. Atherosclerosis 2013; 227(2): 349-54.
- Sciacqua A, Grillo N, Quero M, et al. Asymmetric dimethylarginine plasma levels and endothelial function in newly diagnosed type 2 diabetic patients. Int J Mol Sci 2012; 13(11): 13804-15.
- Zhong Guo, Tang Niao, Bing Za Zhi. China glucose monitoring clinical application guide (2011 edition). Chinese Diabetes Society 2011; 91(10): 656-64.
- Di FA, Picconi F, Di SP, et al. Impact of glycemic and blood pressure variability on surrogate measures of cardiovascular outcomes in type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2011; 34(7): 1605-9.
- Cesana F, Giannattasio C, Nava S. Impact of blood glucose variability on carotid artery intima media thickness and distensibility in type 1 diabetes mellitus. Blood Press 2013; 22(6): 355-61.
- Mo Y, Jian Zhou, Mei Li, Yuwei Wang. Glycemic variability is associated with subclinical atherosclerosis in Chinese type 2 diabetic patients. Cardiovascular Diabetology 2013; 12: 15.
- Maeda M, Hayashi T, Mizuno N. Intermittent high glucose implements stress-induced senescence in human vascular endothelial cells: role of superoxide production by NADPH oxidase PLoS One 2015; 10(4): e0123169.
- Makino N, Sasaki M, Maeda T, Mimori K. Telomere biology in cardiovascular disease — role of insulin sensitivity in diabetic hearts. Experimental and clinical cardiology 2010; 15(4): 128-33.
- Choi ES, Rhee EJ, Choi JH, Bae JC. The association of brachial-ankle pulse wave velocity with 30-minute post-challenge plasma glucose levels in Korean adults with no history of type 2 diabetes. Korean Diabetes J 2010; 34(5): 287-93.
- Watanabe K, Oba K, Suzuki T, et al. Oral glucose loading attenuates endothelial function in normal individual. Eur J Clin Invest 2011; 41: 465-73.
- Gordin D, Rönneback M, Forsblom C, et al. Glucose variability, blood pressure and arterial stiffness in type 1 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2008; 80: e4-7.
- Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23: 554-66.
- Piconi L, Quagliaro L, Da Ros R. Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and interleukin-6 expression in human umbilical endothelial cells in culture: the role of poly (ADP-ribose) polymerase. J Thromb Haemost 2004; 2(8): 1453-9.

## Новое направление в оценке приверженности лечению — акцент на гериатрические синдромы

Чукаева И. И., Ларина В. Н., Карпенко Д. Г., Ларин В. Г.

ФГБОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова” Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва, Россия

**Цель.** Изучить факторы, определяющие приверженность оптимальной терапии пациентов пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), наблюдающихся в амбулаторных условиях.

**Материал и методы.** В открытое, сравнительное одномоментное, нерандомизированное исследование были включены 80 пациентов с ХСН в возрасте  $\geq 60$  лет. Группу сравнения составили 40 пациентов (18 мужчин и 22 женщины) с заболеваниями сердечно-сосудистой системы без ХСН. У пациентов оценивались индекс коморбидности, лабораторные и эхокардиографические параметры, 6-минутный тест ходьбы, когнитивный статус, приверженность лечению, проводилась двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия. Критериями старческой астении считали наличие 3 признаков согласно шкале FRAIL (Fatigue, Resistance, Ambulation, Illnesses, Loss of Weight).

**Результаты.** Приверженными лечению были 40% пациентов с ХСН и 75% — группы сравнения ( $p < 0,001$ ). При однофакторном анализе установлена связь приверженности лечению с уровнем когнитивно-

го статуса по опроснику Mini-mental State Examination — отношение шансов (ОШ) 1,5; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,2-1,9 ( $p < 0,001$ ), старческой астенией — ОШ 3,5; 95% ДИ 1,3-9,5 ( $p = 0,011$ ), остеопорозом — ОШ 2,98; 95% ДИ 1,0-8,9 ( $p = 0,050$ ), коморбидностью по Charlson — ОШ 1,21; 95% ДИ 1,0-1,5 ( $p = 0,050$ ).

**Заключение.** Приверженными лечению оказались 40% амбулаторных пациентов с ХСН в возрасте  $\geq 60$  лет. Множественная сопутствующая патология, нарушенный когнитивный статус, остеопороз, старческая астения оказывают негативное влияние на приверженность лечению лиц старшего возраста с ХСН.

**Ключевые слова:** приверженность лечению, пожилой возраст, сердечная недостаточность, старческая астения, остеопороз.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(3): 46–51  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-46-51>

Поступила 18/04-2017

Принята к публикации 27/04-2017

### Novel direction in adherence assessment — focus on the geriatric syndromes

Chukaeva I. I., Larina V. N., Karpenko D. G., Larin V. G.

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU). Moscow, Russia

**Aim.** To investigate on the factors determining the adherence to optimal treatment in older age patients with chronic heart failure (CHF) in outpatient setting.

**Material and methods.** Into the open, comparative single-movement non-randomized study, 80 CHF patients were included at the age  $\geq 60$  y.o. Comparison group consisted of 40 patients (18 males, 22 females) with non-CHF cardiovascular disorders. Patients underwent the comorbidity assessment, laboratory and echocardiographic parameters, 6-minute walking test, cognitive status, treatment adherence, bi-photon x-ray absorptiometry. Criteria for frailty were 3 points by FRAIL (Fatigue, Resistance, Ambulation, Illnesses, Loss of Weight).

**Results.** The adherent to treatment were 40% of CHF patients, and 75% in comparison group ( $p < 0,001$ ). In monofactorial analysis there was correlation of treatment adherence with the level of cognition by Mini-

mental State Examination — odds ratio (OR) 1,5; 95% confidence interval (CI) 1,2-1,9 ( $p < 0,001$ ), frailty — OR 3,5; 95% CI 1,3-9,5 ( $p = 0,011$ ), osteoporosis — OR 2,98; 95% CI 1,0-8,9 ( $p = 0,050$ ), comorbidity by Charlson — OR 1,21; 95% CI 1,0-1,5 ( $p = 0,050$ ).

**Conclusion.** Adherent to treatment were 40% of outpatients with CHF at the age  $\geq 60$  y.o. Multiple comorbidities, impaired cognition status, osteoporosis, frailty influenced negatively the adherence to treatment in older persons with CHF.

**Key words:** treatment adherence, elderly, heart failure, frailty, osteoporosis.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(3): 46–51  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-46-51>

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — лекарственный препарат, МПК — минеральная плотность кости, ОП — остеопороз, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СО — стандартное отклонение, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, ЭхоКГ — эхокардиография, FRAIL — Fatigue, Resistance, Ambulation, Illnesses, Loss of Weight, MMSE — Mini-mental State Examination, NT-proBNP — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического фермента.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (910) 473-35-66

e-mail: [larinav@mail.ru](mailto:larinav@mail.ru)

[Чукаева И. И. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета, Ларина В. Н.\* — д. м. н., профессор кафедры, Карпенко Д. Г. — ассистент кафедры, Ларин В. Г. — к. м. н., доцент кафедры].

Результаты многих исследований и клинический опыт свидетельствуют о недостаточной приверженности лечению пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), которая в последние годы расценивается как независимый фактор риска (ФР) прогрессирования заболевания и неблагоприятного прогноза [1, 2]. Из-за инволютивных процессов, происходящих в стареющем организме, люди старшего возраста склонны к полиморбидности, что неизбежно приводит к полипрагмазии и снижению приверженности лечению. Старение организма ассоциировано с рядом клинических гериатрических синдромов, которые, возможно, также вносят существенный вклад в изменение приверженности лечению, что требует дальнейшего изучения этой проблемы [3]. Понимание причин низкой приверженности оптимальной терапии пациентов пожилого возраста ХСН, наблюдающихся в амбулаторных условиях, помогут врачу оптимизировать длительное ведение таких пациентов.

Цель — изучить факторы, определяющие приверженность оптимальной терапии пациентов пожилого возраста с ХСН, наблюдающихся в амбулаторных условиях.

## Материал и методы

Открытое, сравнительное, одномоментное, нерандомизированное исследование. Критерии включения:

- амбулаторные пациенты в возрасте  $\geq 60$  лет;
- ХСН II-IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца, диагностированная не менее 3 мес. перед включением в исследование; отсутствие госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН в течение предшествующих 3 мес.;
- стабильное фармакологическое лечение ХСН в течение 1 мес. до включения в исследование.

Критерии исключения:

- хронические заболевания, воздействующие на костный метаболизм: аутоиммунные и онкологические заболевания, миеломная болезнь и другие гематологические заболевания, тяжелая печеночная недостаточность, гиперфункция щитовидной железы, синдром Кушинга, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, ревматоидный артрит и другие заболевания, требующие назначения глюкокортикостероидов;
- уровень креатинина в сыворотке крови  $> 221$  мкмоль/л, гемодиализ;
- инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 3 мес. перед исследова-

нием, ревматические пороки сердца, инфекционный эндокардит.

Диагноз ХСН устанавливали в соответствии с Российскими национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН (2013г) Российского кардиологического общества и Общества специалистов по сердечной недостаточности.

Группу сравнения составили 40 пациентов (18 мужчин и 22 женщины) в возрасте  $\geq 60$  лет с заболеваниями сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), стабильная стенокардия напряжения, нарушения ритма сердца и др., без симптомов и признаков ХСН.

Для оценки состояния пациентов и степени выраженности клинических признаков ХСН использовали ШОКС (Шкалу оценки клинического состояния). Переносимость физической нагрузки определялась с помощью 6-минутного теста ходьбы [4], индекс коморбидности Charlson — онлайн калькулятора (<http://www.pmidcalc.org/?sid=3558716&newtest=Y>) [5], когнитивный статус — краткой шкалы оценки психического статуса MMSE (Mini-mental State Examination). Результат 28-30 баллов свидетельствовал о нормальном когнитивном статусе, 26-27 баллов — легком, 24-25 — умеренном,  $\leq 23$  — выраженном когнитивном нарушении. Критерием старческой астении считали наличие хотя бы 3 признаков согласно шкале FRAIL (Fatigue, Resistance, Ambulation, Illnesses, Loss of Weight) (таблица 1) [6].

Приверженность лечению оценивали с помощью клинико-психологической шкалы Мориски-Грин. Приверженными признавали пациентов, набравших 4 балла.

Лабораторное обследование проводили на базе клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ “Диагностический клинический центр № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы” (ГБУЗ “ДКЦ № 1 ДЗМ”). Показатели определяли на автоматическом биохимическом анализаторе “Olympus 5800” (“JP, Olympus Corporation”, США) по стандартным методикам с использованием реагентов производителя. Концентрацию N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического фермента (NT-proBNP) в сыворотке крови определяли с помощью электрохемилюминесцентного анализа с использованием специализированной тест-системы Roche (Германия) “pro-BNP II Elecsys “Cobase E”. Результаты выражали в пг/мл, с референсным значением  $< 169$  пг/мл.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по модифицированной формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study Equation) [6]. Хроническую болезнь почек (ХБП) диагностировали согласно NKF K/DOQI (The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), Guidelines 2002 при уровне СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, которая сохранялась на протяжении  $\geq 3$  мес., даже при отсутствии других маркеров повреждения почек.

Таблица 1

### Шкала FRAIL

F atigue	Усталость (ощущение усталости большую часть времени в течение последних 4 нед.)
R esistance	Сопrotивление (затруднение или неспособность пройти лестничный пролет)
A erobic	Аэробный (затруднение или неспособность пройти квартал)
I llness	Болезни (имеется $> 5$ заболеваний)
L oss	Потеря массы тела (потеря $> 5\%$ от прежней массы в течение последних 6 мес.)

**Таблица 2**  
Клинико-демографические и ЭхоКГ показатели пациентов с ХСН и группы сравнения

Показатель	Группа ХСН (n=80)	Группа сравнения (n=40)	p
Пол (муж/жен), %	(44/56)	(45/55)	0,896
Возраст, годы	75 (71-79)	72 (69-76)	0,090
Наличие супруга (супруги), n (%)	69 (86,3)	39 (98)	0,052
Высшее образование, n (%)	44 (55)	27 (67)	0,189
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28 (24-31)	28 (26-33)	0,172
Ожирение, n (%)	28 (35)	17 (42)	0,423
ИБС, n (%)	56, (70)	6 (15)	<0,001
АГ, n (%)	76 (95)	27 (67)	<0,001
Анемия, n (%)	24 (30)	8 (20)	0,243
ФП, n (%)	31 (39)	4 (10)	0,001
СД-2, n (%)	25 (31)	12 (30)	0,888
ОНМК, n (%)	8 (10)	0	0,038
ММСЕ, баллы	25 (22-27)	26 (24-28)	0,333
ФВ ЛЖ, %	57 (45-60)	62 (56-65)	<0,001
ИЛП, см	2,3 (2,0-2,6)	2,0 (2,0-2,2)	<0,001
ХБП, n (%)	53 (66)	16 (40)	<0,01
САД, мм рт.ст.	130 (120-140)	130 (120-140)	0,532
ДАД, мм рт.ст.	80 (70-90)	80 (80-90)	0,041
ЧСС, уд./мин	69 (63-78)	70 (66-73)	0,823
Индекс коморбидности (Charlson)	4,5 (3,0-6,0)	2,0 (2,0-4,0)	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	621 (217-1706)	116 (102-178)	<0,001

Примечание: данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q25-Q75), p — для различий при сравнении групп больных. ИМТ — индекс массы тела, ИМ — инфаркт миокарда, ФП — фибрилляция предсердий, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ИЛП — индексированное левое предсердие, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

С целью определения минеральной плотности кости (МПК) было выполнено денситометрическое исследование методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Lunar Prodigy (General Electric, США). Исследовали МПК в поясничном отделе позвоночника (L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub>) и шейке бедра (Femoral Neck). Костную массу оценивали по содержанию минералов на единицу площади костной ткани (г/см<sup>2</sup>), а также от среднего показателя пиковой костной массы молодых женщин (Т-критерий) в стандартных отклонениях (СО). Остеопенический синдром определяли в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: Т-критерий в диапазоне -1 до -2,4 СО расценивали как остеопению, ≤-2,5 СО — как остеопороз (ОП). При постановке диагноза ОП учитывались анамнестические данные и сопутствующие заболевания, способные влиять на показатели МПК.

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование проводили в двухмерном (В-режиме) и доплеровских режимах (импульсно-волновом и постоянно-волновом) на аппарате GE Vivid-3. Фракцию выброса (ФВ) левого желу-

дочка (ЛЖ) определяли методом Симпсона. При ЭхоКГ исследовании придерживались рекомендаций, предложенных Американской Ассоциацией эхокардиографистов.

Набор пациентов в исследование проводили на базе кафедры поликлинической терапии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова (РНИМУ им. Н. И. Пирогова) — ГБУЗ «ДКЦ № 1 ДЗМ». Протокол исследования был принят к сведению этическим комитетом РНИМУ им. Н. И. Пирогова. До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

При статистической обработке результатов использовали IBM SPSS Statistics version 21. Проверка гипотезы нормальности распределения значений количественных признаков осуществлялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. С учетом отсутствия нормальности распределения применялись методы непараметрической статистики. Для описания количественных признаков применялись медиана (Me) и межквартильный размах (Q25-Q75). Для сравнения количественных признаков использовали ранговый U-критерий Манна-Уитни, для сравнения качественных показателей использовали таблицы сопряженности 2 × 2 по критерию  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса и точному критерию Фишера. Для оценки взаимосвязи между непрерывными показателями применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для оценки взаимосвязи показателей определяли отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (ДИ) при однофакторном анализе в модели логистической регрессии. Различия считали статистически значимыми при значениях двустороннего p<0,05.

## Результаты

В исследование были включены 80 пациентов с ХСН (45 женщин, 35 мужчин) в возрасте 60-89 лет. Причиной ХСН у 63 (79%) пациентов была ИБС, у 17 (21%) — АГ. Ко II ФК были отнесены 45 (56,3%), к III ФК — 34 (42,5%), к IV ФК — 1 (1,2%) пациент. Вредные привычки (курение) были зарегистрированы у 13 (16%) пациентов. Длительность ХСН составила 24 (12-48) мес. Клинико-демографические показатели пациентов с ХСН и группы сравнения представлены в таблице 2.

ОП имели 35 (60,3%) из 58 пациентов с ХСН и 6 (26,1%) из 23 человек группы сравнения (p=0,005), локомоторные падения — 36 (45%) больных ХСН и 12 (30%) пациентов из группы сравнения (p=0,113). Переломы костей скелета в анамнезе имелись у 31 (39%) пациента с ХСН и у 8 (20%) пациентов группы сравнения (p=0,039). Старческая астения выявлена у 34 (42,5%) пациентов с ХСН и у 2 (5%) из группы сравнения (p<0,001).

Приверженность лечению по шкале Мориски-Грин у пациентов с ХСН составила 3,0 (3,0-4,0) балла, группы контроля — 4,0 (3,5-4,0) балла (p=0,003). Приверженными лечению оказались 32 (40%) из 80 пациентов с ХСН и 30 (75%) из 40 группы сравнения (p<0,001).

Таблица 3

Клинико-демографические и ЭхоКГ показатели пациентов с ХСН

Показатель	Приверженные лечению (n=32)	Неприверженные лечению (n=48)	p
Пол (муж/жен), %	(50/50)	(39/61)	0,358
Возраст, годы	74 (66-77)	76 (73-81)	0,010
Наличие супруга (супруги), n (%)	28 (87)	40 (83)	0,066
Высшее образование, n (%)	20 (62)	24 (50)	0,271
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,5 (26,9-31,7)	27,0 (24,0-31,0)	0,183
3 заболевания и более, n (%)	28 (87)	46 (96)	0,166
ИБС, n (%)	24 (75)	32 (66)	0,425
АГ, n (%)	31 (97)	48 (100)	0,218
Анемия, n (%)	7 (22)	18 (37)	0,139
ФП, n (%)	9 (28)	22 (46)	0,111
Гиперлипидемия, n (%)	12 (37)	22 (48)	0,460
СД-2, n (%)	11 (34)	14 (29)	0,623
ОНМК, n (%)	1 (0,03)	7 (14)	0,094
MMSE, баллы	27,0 (25,5-28,0)	23,5 (21,0-26,0)	0,004
ФВ ЛЖ, %	57 (46-60)	57 (44-61)	0,426
ХБП, n (%)	18 (56)	31 (64,5)	0,453
ФВ ЛЖ ≥45%, n (%)	18 (56)	37 (77)	0,048
ИЛП, см/м <sup>2</sup>	2,4 (2,2-2,8)	2,3 (2,1-2,4)	<0,001
6 мин тест, метры	275 (200-338)	210 (180-340)	0,231
МПК FN, г/см <sup>2</sup>	0,828 (0,758-0,891)	0,689 (0,600-0,833)	0,011
МПК L <sub>II</sub> -L <sub>IV</sub> , г/см <sup>2</sup>	1,112 (0,892-1,205)	1,029 (0,835-1,257)	0,364
ШОКС, баллы	4,0 (3,0-5,0)	5,0 (4,0-7,0)	0,272
САД, мм рт.ст.	125 (118-140)	140 (130-150)	0,009
ДАД, мм рт.ст.	80 (70-80)	80 (70-90)	0,312
ПАД, мм рт.ст.	50 (40-60)	54 (50-70)	0,012
ЧСС, уд./мин	70 (70-74)	67 (62-80)	0,373

Примечание: данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q25-Q75), p — для различий при сравнении групп больных. ИМТ — индекс массы тела, ФП — фибрилляция предсердий, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ИЛП — индексированное левое предсердие, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ПАД — пульсовое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 4

Медикаментозное лечение пациентов с ХСН

	В целом по группе, n=80	Приверженные лечению, n=32	Неприверженные лечению, n=48	p
ИАПФ (n, %)	61 (76)	22 (69)	39 (81)	0,198
АРА (n, %)	11 (14)	6 (19)	5 (10)	0,289
Диуретики (n, %)	52 (65)	22 (69)	30 (62)	0,565
Спиронолактон (n, %)	21 (26)	7 (22)	14 (29)	0,173
β-АБ (n, %)	65 (81)	27 (84)	38 (79)	0,558
Дигоксин (n, %)	16 (20)	7 (22)	9 (18)	0,732
≥5 ЛП (n, %)	49 (61)	17 (40)	32 (66)	0,223
Количество ЛП, M±SD	4,9±1,3	4,8±1,3	5,0±1,2	0,256

Примечание: данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q25-Q75), p — для различий при сравнении групп больных. ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II, β-АБ — бета-адреноблокаторы.

В зависимости от приверженности лечению пациенты с ХСН были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 32 приверженных, во вторую — 48 неприверженных лечению пациентов (таблица 3).

Коморбидность по шкале Charlson в группе пациентов, приверженных лечению, составила 3 (3-5) балла, неприверженных — 5 (3-7) баллов

(p=0,017). Старческая астения выявлялась у 8 (25%) приверженных лечению пациентов с ХСН и у 26 (54%) неприверженных лечению (p=0,009). Выраженные когнитивные нарушения имелись у 5 (16%) приверженных и у 24 (50%) пациентов, неприверженных лечению (p=0,001). Медикаментозное лечение пациентов с ХСН представлено в таблице 4.

Лабораторные показатели больных с ХСН

Показатель	Приверженные лечению (n=32)	Неприверженные лечению (n=48)	p
Гемоглобин г/л	139 (127-134)	130 (122-139)	0,098
Гликированный гемоглобин, %	6 (5,5-7)	5,8 (5,4-6,5)	0,465
Калий, ммоль/л	4,8 (4,3-5,0)	4,7 (4,4-5,1)	0,917
Натрий, ммоль/л	142 (139-144)	142 (140-144)	0,380
Мочевая кислота, мкмоль/л	404 (340-470)	350 (288-449)	0,535
Глюкоза, ммоль/л	5,4 (5,0-6,2)	5,7 (5,2-6,2)	0,139
Общий холестерин, ммоль/л	5,0 (4,0-6,0)	5,5 (4,3-6,6)	0,319
Креатинин, мкмоль/л	105 (93-122)	105 (86-120)	0,275
Паратгормон, пмоль/л	4,8 (3,6-7,8)	5,5 (4,3-7,7)	0,920
Витамин D, нг/мл	10,5±4,8	10,5±4,8	0,201
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	56 (44-53)	50 (44-60)	0,841
NT-proBNP, пг/мл	434 (184-820)	759 (283-2601)	0,268

Примечание: данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q25-Q75), p — для различий при сравнении групп больных.

Результаты лабораторного обследования больных с ХСН представлены в таблице 5.

При однофакторном регрессионном анализе установлена связь приверженности лечению с уровнем когнитивного статуса по MMSE — ОШ 1,5; 95% ДИ 1,2-1,9 ( $p < 0,001$ ), старческой астенией — ОШ 3,5; 95% ДИ 1,3-9,5 ( $p = 0,011$ ), ОП — ОШ 2,98; 95% ДИ 1,0-8,9 ( $p = 0,050$ ), коморбидностью по Charlson — ОШ 1,21; 95% ДИ 1,0-1,5 ( $p = 0,050$ ). Независимо ассоциируемыми со старческой астенией оказались возраст  $> 74$  лет — ОШ 2,9; 95% ДИ 1,1-7,3 ( $p = 0,028$ ) и падения — ОШ 3,3; 95% ДИ 1,3-8,4 ( $p = 0,011$ ).

## Обсуждение

Улучшение понимания факторов, ассоциируемых с приверженностью медикаментозной терапии и здоровому поведению, становится важным моментом в выборе стратегии ведения амбулаторных пациентов с ХСН. Особое внимание необходимо уделять приверженности лечению пациентов старшей возрастной группы со старческой астенией и другими гериатрическими синдромами. В настоящее время возрастает интерес к таким пациентам, поскольку появляются данные, свидетельствующие о влиянии гериатрических синдромов на функциональное состояние, качество и прогноз жизни, а выявление факторов недостаточной приверженности лечению поможет предотвратить появление неблагоприятных событий и разработать тактику длительного ухода за пациентами [7, 8].

Согласно полученным результатам приверженными лечению оказались 40% амбулаторных пациентов пожилого возраста с ХСН, что соответствует существующим современным данным. Низкую приверженность разным видам лечения определяли у каждого четвертого, а в пожилом возрасте — у каждого второго пациента с ХСН [9, 10].

Приверженные и неприверженные лечению пациенты были сопоставимы по полу, длительности ХСН, лабораторным параметрам. Неприверженные лечению пациенты оказались старше, среди них чаще встречались лица с более высоким уровнем систолического и пульсового артериального давления (АД), сохраненной ФВ ЛЖ и когнитивными расстройствами.

Пожилые больные с когнитивными расстройствами, как правило, затрудняются представить корректно данные анамнеза, что необходимо доктору для правильной постановки диагноза и подбора терапии; не помнят рекомендации врача, не соблюдают режим приема лекарств и не придерживаются здорового образа жизни. Нарушение когнитивного статуса у лиц старшего возраста с ХСН тесно связано со снижением приверженности лечению за счет ухудшения памяти, концентрации внимания и/или интеллекта [11]. И действительно, анализируя ответы на вопросы анкеты оценки приверженности лечению, было отмечено, что больные старшей возрастной группы часто намеренно пропускали прием лекарственных препаратов (ЛП) из-за плохого самочувствия, но при наличии ХСН не принимали ЛП при хорошем самочувствии, а также невнимательно относились к часам приема ЛП, что свидетельствует о недопонимании необходимости постоянной терапии.

Медиана балла по шкале MMSE у приверженных лечению больных с ХСН составила 27,0 неприверженных — 23,5 ( $p = 0,004$ ), а выраженные когнитивные нарушения оказались негативным фактором, влияющим на снижение приверженности лечению (ОШ 1,5). Мета-анализ 22 исследований с участием 2937 больных с ХСН и 14848 — без ХСН показал, что риск развития когнитивных расстройств в 1,6 раз выше при наличии ХСН, чем при

ее отсутствии (ОШ 1,61) [12]. Результаты Cardiovascular Health Study с участием 558 больных с ХСН (возраст  $79,2 \pm 6,3$  лет, 52% мужчин) свидетельствуют о наличии  $\geq 3$  заболеваний у 60% пациентов, а данные многофакторного анализа показали, что сахарный диабет (ОШ 1,64), ХБП (ОШ 1,32), цереброваскулярная болезнь (ОШ 1,53), снижение функциональной активности (ОШ 1,30) и когнитивные нарушения (ОШ 1,33) ассоциируются с неблагоприятным прогнозом [13].

Недостаток знаний о заболевании, необходимости и целях лечения, отсутствие поддержки со стороны родственников, зависимость от окружающих, коморбидность, гериатрические синдромы также могут вносить свой вклад в снижение приверженности лечению. По результатам работы ОП (ОШ 2,98) и коморбидность по Charlson (ОШ 1,21) снижали приверженность лечению больных с ХСН, а лица со старческой астенией, ОП, падениями, переломами костей скелета чаще встречались в группе ХСН, чем в группе сравнения.

В настоящее время данных по распространенности старческой астении при ХСН недостаточно, хотя показано, что эти состояния часто сосуществуют. Ведущие черты старческой астении имеют много общего с типичными симптомами ХСН, а ее частота увеличивается с возрастом. В единичных работах представлены данные, свидетельствующие о наличии этого синдрома у 25% пациентов с ХСН и у 70% — среди лиц  $>80$  лет [14].

В работе использована шкала FRAIL, рекомендованная для выявления старческой астении в клинической практике [6]. Согласно данным старческая астения отмечена у 42,5% больных с ХСН

и у 5% больных группы сравнения, а при однофакторном анализе была подтверждена связь неприверженности лечению с наличием старческой астении (ОШ 3,5). Возраст  $>74$  лет (ОШ 2,9) и падения в анамнезе (ОШ 3,3) оказались ФР старческой астении у лиц с ХСН.

Принципы лечения пожилых с ХСН такие же, как в общей популяции. Однако, в силу большей частоты ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ и отсутствия убедительных данных о высокой эффективности каких-либо классов ЛП, основной целью терапии является уменьшение выраженности симптомов, лечение сопутствующей патологии и улучшение качества жизни. Анализируя терапию больных с ХСН, отметили не полное ее соответствие существующим рекомендациям. Так, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина II применяли 63-80%,  $\beta$ -адреноблокаторы — 41-74%, антагонисты минералкортикоидных рецепторов — 20-48% обследованных амбулаторных больных с ХСН [15].

## Заключение

Приверженными лечению оказались 40% амбулаторных больных с ХСН в возрасте  $\geq 60$  лет. Неприверженные лечению больные были старше и чаще имели гериатрические синдромы. Старческая астения выявлена у 42,5% пациентов с ХСН и у 5% из группы сравнения. Множественная патология, нарушенный когнитивный статус, остеопороз, старческая астения оказывают негативное влияние на приверженность лечению больных старшего возраста с ХСН, что требует своевременного их выявления и дальнейшей коррекции.

## Литература

- Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP, et al. National recommendations of OCCH, PKO and PHMOT about diagnostics and treatment of HSN (fourth revision). Heart failure of 2013; 7 (81): p. 405. Russian (Мареєв В.Ю., Агєєв Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная Недостаточность 2013; 7 (81): с. 405).
- Störk S, Kavolunione A, Vinereanu D, et al. What does the lay public know about heart failure? Findings from the Heart Failure Awareness Day Initiative. Eur J of Heart Fail 2016; 18: 66-70.
- Mentz R, Kelly J, von Lueder T, et al. Noncardiac Comorbidities in Heart Failure With Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. JACC 2014; 64(21): 2281-93.
- Guyatt G, Thompson P, Berman L, et al. How should we measure function in patients with chronic heart and lung disease? J Chron Dis 1985; 38, Suppl 6: 517-24.
- Charlson M, Pompei P, Ales K, Mackenzie C. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987; 40(5): 373-83.
- Morley J, Malmstrom T, Miller D. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. J Nutr Health Aging 2012; 16 (7): 601-8.
- Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016; doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Beard J, Officer A, de Carvalho I, et al. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. Lancet 2016; 387: 2145-54.
- Efremova EV, Mevzorov MV, Sabitov IA. Commitment to treatment of patients with chronic heart failure in the conditions of a komorbidnost. Clinical of medicine 2015; 10: 20-4. Russian (Ефремова Е.В., Мевзоров М.В., Сабитов И.А. Приверженность к лечению больных с хронической сердечной недостаточностью в условиях коморбидности. Клиническая медицина 2015; 10: 20-4).
- Yancy C, Fonarow G, Albert N, et al. Adherence to Guideline-Recommended Adjunctive Heart Failure Therapies Among Outpatient Cardiology Practices (Findings from IMPROVE HF). Am J Cardiol 2010; 105: 255-60.
- McLennan S, Pearson S, Cameron J, Stewart S. Prognostic importance of cognitive impairment in chronic heart failure patients: Does specialist management make a difference? Eur J Heart Failure 2006; 8: 494-501.
- Vogels R, Scheltens P, Schroeder-Tanka J, Weinstein H. Cognitive impairment in heart failure: A systematic review of the literature. Eur J Heart Fail 2007; 9 (9): 440-9.
- Murad K, Goff D, Morgan T, et al. Burden of Comorbidities and Functional and Cognitive Impairments in Elderly Patients at the Initial Diagnosis of Heart Failure and Their Impact on Total Mortality: The Cardiovascular Health Study. JACC Heart Fail 2015; 3 (7): 542-50.
- van Deursen V, Urso R, Laroche C, et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. Eur J of Heart Fail 2014; 16: 103-11.
- Luttik M, Jaarsma T, van Geel P, et al. Long-term follow-up in optimally treated and stable heart failure patients: primary care vs. heart failure clinic. Results of the COACH-2 study. Eur J Heart Fail 2014; 16: 1241-8.

## Духовность и религиозность в контексте психосоциальных факторов риска сердечно-сосудистой патологии

Таратухин Е. О.

ФГБОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова” Минздрава России. Москва, Россия

**Цель.** Изучить психологические показатели духовности и религиозности как явлений, имеющих место на психосоциальном уровне работы с пациентами, перенесшими острый инфаркт миокарда (ИМ).

**Материал и методы.** В исследование включены 103 пациента (45 женщин) после события острого ИМ ( $\geq 3$  сут. во время госпитализации). Средний возраст  $Me (Q1;Q3) = 64,0 (56,0;77,5)$  года, женщины 71,5 (66,5;80,3) лет, мужчины — 60,0(53,0;66,0) лет. Группа сравнения ( $n=30$ ) включала сопоставимых по демографическим показателям лиц, не имеющих выраженной соматической патологии. Применялся опросник переживаемой духовности с ранжированием перечисленных переживаний по шкале от “никогда” до “постоянно” (от 1 до 6 баллов). Также проводили полуструктурированное интервью с последующим дескриптивным феноменологическим анализом.

**Результаты.** Показано, что уровень духовного переживания у пациентов находится на уровне “редко или иногда”, а собственно обращение к духовным понятиям скорее связано с ситуацией заболевания, нежели присутствует как каждодневный опыт. Сумма баллов по шкале была  $M \pm \sigma = 34,32 \pm 7,08$  из возможных 84; у жен-

щин  $36,02 \pm 8,44$ , у мужчин  $33,05 \pm 5,61$  ( $p=0,034$ ). В группе сравнения сумма баллов была достоверно выше, хотя и незначительно —  $39,23 \pm 7,14$  ( $p=0,001$ ). При этом у женщин также сумма была выше, чем у мужчин —  $41,73 \pm 7,69$  и  $36,73 \pm 5,74$  (внутри сравнения  $p=0,053$ ; относительно пациентов  $p=0,024$  для женщин и  $p=0,027$  для мужчин).

**Заключение.** Довольно низкий уровень переживаемой духовности, обнаруженный у пациентов после перенесенного ИМ, можно интерпретировать, как потенциальный фактор риска сердечно-сосудистой патологии.

**Ключевые слова:** салютогенез, чувство когерентности, чувство гармонии, вера, инфаркт миокарда, пациент-центрированная медицина, биопсихосоциальный, биопсихокультуральный.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(3): 52–55  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-52-55>

Поступила 22/05-2017

Принята к публикации 24/05-2017

### Spirituality and religiosity in a context of psychosocial cardiovascular risk factors

Taratukhin E. O.

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU). Moscow, Russia

**Aim.** To investigate on psychological parameters of spirituality and religiousness as events taking place during psychosocial rehabilitation of post myocardial infarction (MI) patients.

**Material and methods.** Into the study, 103 patients (45 females) included, after an event of MI ( $\geq 3$  days, during admittance). Mean age  $Me (Q1;Q3) = 64,0 (56,0;77,5)$  y.o., females were older — 71,5 (66,5;80,3) y., males — 60,0(53,0;66,0) y. Comparison group ( $n=30$ ) consisted of equal by demographics but with no significant somatic pathology persons. The questionnaire was applied, of daily experienced spirituality, with ranging of experiences from “never” to “permanently” (from 1 to 6, respectively). Also, a semi-structured interview was done with further descriptive phenomenological analysis.

**Results.** It is found, that the level of daily spiritual experience is at the level of “rarely or never”, and a request to spiritual meanings itself is related mostly to the situation of disease than exists as a separate

experience. The summ of points by the score was  $M \pm \sigma = 34,32 \pm 7,08$  of maximum 84; females had  $36,02 \pm 8,44$ , males  $33,05 \pm 5,61$  ( $p=0,034$ ). Comparison group had significantly higher score, but with low difference —  $39,23 \pm 7,14$  ( $p=0,001$ ). In comparison, females also had higher score —  $41,73 \pm 7,69$  and  $36,73 \pm 5,74$  (in comparison  $p=0,053$ ; in relation to the patients  $p=0,024$  for females and  $p=0,027$  for males).

**Conclusion.** Quite a low level of the experienced spirituality, revealed in patients after MI can be interpreted as a potential cardiovascular risk factor, and at least is a point for further research.

**Key words:** salutogenesis, sense of coherence, faith, myocardial infarction, patient-centered medicine, biopsychosocial, biopsychocultural.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(3): 52–55  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-52-55>

ДР — духовность/религиозность, ИМ — инфаркт миокарда, ФР — факторы риска.

Понятие духовности/религиозности (ДР) занимает отдельное место в исследованиях клинической и медицинской психологии. Различные состояния, установки, переживания могут оказывать как благо-

приятное влияние на борьбу с заболеванием, выздоровление, приготовление к смерти, так и отрицательные. Во многом, это зависит от смысла, который конкретный пациент черпает из культурного

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].

материала той или иной духовной практики. Вера может привести как к фаталистичному отношению к болезни с отказом от медицинской помощи, так и стимулирующему к борьбе с заболеванием. Некоторые религии запрещают те или иные способы лечения — гемотрансфузию, препараты железа, обозначают физическое заболевание в качестве наказания, способствуют возникновению чувств вины, самобичевания, напряжения. С другой стороны, вера, молитва или другие формы ритуалов могут вызывать позитивные переживания, в т.ч. соматически выраженные и влияющие на вегетативную регуляцию — изменение вариабельности ритма, частоты сокращений сердца, морфологии комплексов электрокардиограммы. ДР могут создавать “салютогенную” обстановку, способствовать чувствам благодарности, прощения, сострадания, снижающим степень стресса, вызванного ситуацией болезни [1]. Во всех случаях, несмотря на существующие обобщения, переживание ДР и ее влияние на психосоматический статус пациентов индивидуально, зависит как от символического наполнения той веры, которой придерживается пациент, так и от его собственного отношения.

В основном, влияние ДР изучается в онкологической практике. В этой сфере, социально стигматизированной, понятия страдания, смерти как никогда актуализируются, заставляя человека искать помощи в категориях непознаваемых. Однако существует достаточно подобных исследований в кардиологии. Ai AL, et al., 2009, показали положительное влияние веры, молитвы, практикуемых больными в контексте операции аортокоронарного шунтирования. Проведено интервью со 177 больными перед операцией. Обнаружено, что частота молитв, наличие чувства благоговения (sense of reverence) в секулярном контексте были предикторами меньшего числа осложнений и более короткой госпитализации, вне зависимости от демографических показателей и конфессии [2]. В обзоре Park CL, et al., 2017, указано, что по данным больших популяционных исследований более высокая частота посещения церковных служб связана с уменьшением сердечно-сосудистой смертности. В целом, однако, авторы отмечают, что исследования ДР относительно кардиологической патологии противоречивы [3]. В сельской популяции Греции Darviri C, et al., 2016, показали также, что ДР обратно связана со смертностью, однако медиаторы такой связи пока не ясны [4]. Одним из медиаторов может быть предпочтение более здоровой пищи (Tan MM, et al., 2013; 2014) [5, 6].

Отмечено положительное влияние ДР, включая специальные психологические вмешательства на основе ДР, на течение сердечной недостаточности и повышение качества жизни [7, 8]. В Японии Kobayashi D, et al., 2015, обнаружили, что религиоз-

ность способствует более здоровому образу жизни, уменьшает риск сахарного диабета, но не артериальной гипертензии [9]. Wachelder EM, et al., 2016, указывают на то, что после инфаркта миокарда (ИМ) с эпизодом клинической смерти переживание жизни неодинаково по сравнению с ИМ без эпизода клинической смерти. У пациентов, перенесших остановку сердца, выше удовлетворение жизнью, на что влияет чувство ценности жизни, умиротворенность, расширение каждодневной деятельности [10].

“Салютогенез” (от *salus* — здоровый, безопасный, *лат.*) и “чувство гармонии” (sense of coherence) — понятия, предложенные Antonovsky А в противовес *патогенезу* как условия развития здоровья. Не став в полной мере научным, термин “салютогенез” используется для выражения позитивных, здоровых изменений, которые могут происходить при реабилитации пациентов и при работе с факторами риска (ФР), в т.ч. после ИМ (Martin MCG, et al., 2016) [11]. Духовность и религиозность являются значимыми культурными конструктами, которые позволяют создавать “салютогенную” среду и “салютогенные” отношения и способствовать “чувству (мировой) гармонии” — переживанию наличия осмысленного устройства мира, предсказуемости, возможностей человека и целесообразности отвечать на вызовы и запросы мира [12-15]. При работе с психосоциальными ФР неинфекционных заболеваний, безусловно, путь может быть не только от обратного, т.е. от патологии, но и по направлению к здоровью в его полном биопсихосоциальном смысле.

“Измерение” ДР — отдельная проблема психологических исследований. Оно может выполняться при помощи интервью, а также в форме опросников. Последний способ позволяет собирать данные более широких выборок, но значительно ограничен операционализацией включаемых в опросники концептов, включая проблему конфессий, внутренней/внешней религиозности. Clements AD, et al., 2015, разработали короткий опросник связи религиозности, стресса, тревожности [16]. Появился ряд других инструментов, включая измерение “чувства гармонии” [13, 17, 18]. В рамках работы над пациент-центрированной моделью ведения больных после перенесенного ИМ автор провел исследование ДР при помощи полуструктурированного интервью и 14-компонентного опросника.

## Материал и методы

В исследование с применением опросника включены 103 пациента (45 женщин) после события острого ИМ в период от 3 сут. (во время госпитализации). Средний возраст в виде Me (Q1;Q3) составил 64,0 (56,0;77,5) года, женщины были старше — 71,5 (66,5;80,3) лет, чем мужчины — 60,0 (53,0;66,0) лет. Все пациенты давали согласие

на участие в исследовании; форма опросника и форма согласия были одобрены Этическим комитетом Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова. Опросник духовности был составлен на основе англоязычной шкалы повседневного духовного опыта Underwood 2011 [19]. В него входили следующие утверждения: Я чувствую присутствие Бога; Я чувствую внутреннюю связь в происходящем; Я чувствую радость, возносящую меня над обыденностью; Я нахожу комфорт в религии или вере; Глубоко внутри я чувствую мир и гармонию; В обыденной жизни я прошу помощи Бога; Я чувствую любовь Бога напрямую; Я чувствую любовь Бога через других людей; Я духовно соприкасаюсь с величием Творения; Я чувствую благодарность за блага, что есть у меня; Я бескорыстно забочусь о других людях; Я принимаю других, даже если они делают неправильные вещи; Я испытываю желание быть ближе к Богу, соединиться с Ним. Последний вопрос: В целом, как близко к себе Вы чувствуете Бога? (очень близко, более-менее, не чувствую).

Вопросы имели градацию по шкале Ликкерта от 1 до 6 баллов в соответствии с тем, как часто опрашиваемый испытывает то или иное переживание (где 6 баллов — постоянно; 1 балл — никогда). Также были включены 30 лиц, сопоставимых по возрасту: мужчины 59,4 (55,3;66,8) года,  $n=15$ ; женщины 72,0 (54,0;76,5) года,  $n=15$ , не имеющих диагноза ишемической болезни сердца и другой тяжелой патологии либо патологии в стадии обострения/декомпенсации. Они составили группу сравнения.

В исследование по методике полуструктурированного интервью были включены 30 пациентов из числа группы ИМ. Блок духовности был частью более широкого интервью, посвященного психосоциальным компонентам ФР.

После заполнения опросников статистическая обработка происходила при помощи п/о MS Excel для Mac и StatPlus для Mac. Использовали результаты (стенограммы) полуструктурированного интервью, применяя метод контент-анализа, и дескриптивный феноменологический с позиции социального конструкционизма.

## Результаты и обсуждение

В группе ИМ сумма баллов колебалась в широких пределах — 21-59 баллов, при максимально возможной 84, имея нормальное распределение со средним значением  $M \pm \sigma = 34,32 \pm 7,08$ . Этот показатель у женщин был несколько выше, чем у мужчин:  $36,02 \pm 8,44$  и  $33,05 \pm 5,61$  ( $p=0,034$ ), но следует отметить в целом низкую сумму баллов. В группе сравнения сумма баллов была достоверно выше, хотя и незначительно:  $39,23 \pm 7,14$  ( $p=0,001$ ). При этом у женщин сумма также была выше, чем у мужчин:  $41,73 \pm 7,69$  и  $36,73 \pm 5,74$  (внутри сравнения  $p=0,053$ ; относительно пациентов  $p=0,024$  для женщин и  $p=0,027$  для мужчин). Низкая общая сумма баллов по шкале духовности свидетельствует в целом о низком уровне переживания таких чувств, как мир и гармония, внутреннее благо, благодарность.

При анализе шкалы духовности особый интерес представляло распределение оценок по утверж-

дениям. Медиана оценки была  $Me (Q_1; Q_3) = 2,45 (2,36; 2,53)$  из 6 баллов в группе пациентов и  $2,80 (2,60; 2,93)$  в группе сравнения. Это указывает на более выраженный разброс значений при более высокой медиане значений в сравнении, однако позволяет заключить, что степень выраженности описываемых чувств в целом те и другие участники оценивали между “изредка” и “в некоторые дни”. Это, вероятно, объясняется одной и той же средой проживания людей. Среди пациентов с ИМ минимальной была средняя оценка по утверждению “я чувствую радость, возносящую меня над обыденностью”, а наиболее высокой “в обыденной жизни я прошу помощи Бога”. Напротив, в группе сравнения первое утверждение имело одну из самых высоких оценок, тогда как второе указывалось реже. Такие результаты красноречивы в отношении болезненности состояния участников — наличия установленного диагноза у пациентов и относительной свободы от диагнозов у группы сравнения. Переживание подъема при наличии серьезной патологии уходит, тогда, как прошение к высшим силам усиливается. Интерпретируя эти данные, следует иметь в виду ряд исследований, связывающих состояния восторга, возвышенности, “эстетических ознобов” с функцией сердца, отражающейся как на вариабельности ритма сердца, так и прямо в морфологии комплексов на электрокардиограмме [20-22].

Для интервью символический комплекс “духовности” выделен в отдельный блок ввиду особенностей этого переживания, согласно литературе. Духовность определяется как чувство принадлежности к непознаваемому началу мира, некоему закону мироустройства, к которому можно приблизиться посредством тех или иных действий, практик, но которое не может стать объективным. Религия и религиозность принимались как часть духовности наряду с медитацией, йогой. Следует отметить, что свою принадлежность к религии обозначили практически все пациенты (двое мусульман, остальные — православные), трое не отнесли себя к той или иной конфессии, однако указывали на понятия судьбы, наказания за грехи. Атеистами себя пациенты не обозначали. В целом, духовность как переживание описывалась скудно, значительно больше описание сводилось к описанию религии, обозначению ритуалов, посещения церкви и заказа поминовений. Собственно, *переживание*, включая соматические его элементы, в достаточной степени явно описали четыре пациента — один мужчина, три женщины. Переживание включало в себя чувство радости, восторга, возвышенности от “единения с миром”, от церковной службы, от того, как прекрасен мир вокруг. Соматическое чувство в контексте духовности проявлялось как “мурашки по коже”, “восторг в животе, как с горки”, “свободное дыхание”. Такие ощущения

возникали в ответ на природные события (закат солнца, радуга), на произведения искусства (“в Третьяковке”), в момент хорового пения в церкви, в религиозные праздники Рождества, Пасхи. В подавляющем большинстве пациенты не испытывали подобных чувств или испытывали редко; зачастую недоумевали, когда был задан вопрос. Более распространена была духовность как сопряжение действий/мыслей и наказания/вознаграждения в жизни. Большинство пациентов, так или иначе, обозначали событие ИМ как наказание или “сигнал” о том, что в жизни нужно что-то менять. Течение заболевания, его предвосхищаемые исходы дополнялись надеждой на “помощь Господа”, включением в картину мира неких высших законов, которые могли бы повлиять на течение болезни.

Проблема духовности, религиозности, веры в научной медицине пока находится на периферии. Хотя во многих лечебных учреждениях есть православные храмы, в которых проходят службы, и у каждого идентифицирующего себя с христианской верой пациента или родственника пациента существует возможность совершить ритуал, собственно религиозное переживание не рассматривается в качестве компонента медицинской помощи. Специфика категории веры в сравнении с другими психосоциальными категориями состоит в ее отношении к принципиально непознаваемому, при этом имея серьезную культурную нагрузку. Отношение к вере и переживание веры могут иметь множество вариантов, и далеко не всегда они окажут благопри-

ятное действие на психосоматический статус пациента, если вообще будут иметь какой-то эффект.

Довольно низкий уровень переживания духовности, если возможно такое выражение, обнаруженный у пациентов после перенесенного ИМ, можно интерпретировать как потенциальный ФР, если считать ДР компонентом “салютогенной” внутренней среды. Практически такой же показатель в группе сравнения позволяет сделать вывод об общей картине по этой феноменологической категории в социальной среде места и времени исследования (Москва, 2016). При разработке представления о “пациент-центрированной” модели работы с больными [23], безусловно, фактор духовности должен занимать важное место.

## Заключение

Представленные результаты позволяют сделать некоторые выводы о значении дальнейшего исследования ДР в кардиологическом контексте. Хотя их роль в кардиологии не столь выразительна, как в онкологической клинике, духовность и вера как психосоматические категории, как переживания с соматическим, вегетативным компонентом могут иметь влияние на развитие сердечно-сосудистой патологии. Особенно это важно ввиду многочисленных данных нейронауки, психонейроиммунологии, других трансдисциплинарных областей, указывающих на серьезный соматический компонент психических состояний, смыслов, культурных составляющих.

## Литература

- Park CL, Slattery JM. Spirituality, Emotions and Physical Health. In: Miller, LJ, editor. The Oxford Handbook of Psychology and Spirituality. UK: OUP; 2012: 379-87.
- Ai AL, Wink P, Tice TN, et al. Prayer and reverence in naturalistic, aesthetic, and socio-moral contexts predicted fewer complications following coronary artery bypass. J Behavioral Med 2009; 32(6): 570-81.
- Park CL, Masters KS, Salsman JM, et al. Advancing our understanding of religion and spirituality in the context of behavioral medicine. J Behavioral Med 2017; 40(1): 39-51.
- Darviri C, Artemiadis A, Tigani X, et al. Religiosity as a predictor of mortality: A retrospective cohort study in 1519 rural citizens in Greece. Psychology & Health 2016; 31(9): 1080-90.
- Tan MM, Chan CKY, Reidpath DD. Religiosity and Spirituality and the Intake of Fruit, Vegetable, and Fat: A Systematic Review. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2013; 1-18.
- Tan MM, Chan CKY, Reidpath DD. Faith, Food and Fettle: Is Individual and Neighborhood Religiosity/Spirituality Associated with a Better Diet? Religions 2014; 5(3): 801-13.
- Flint KM, Schmiede SJ, Allen LA, et al. Health Status Trajectories Among Outpatients With Heart Failure. J Pain and Symptom Management 2017; 53(2): 224-31.
- Hooker SA, Ross K, Masters KS, et al. Denver Spirited Heart Mixed-Methods Pilot Study of a Psychospiritual Intervention for Heart Failure Patients. J Cardiovascular Nursing 2017; 32(3): 226-35.
- Kobayashi D, Shimbo T, Takahashi O, et al. The relationship between religiosity and cardiovascular risk factors in Japan: a large-scale cohort study. J Am Society of Hypertension 2015; 9(7): 553-62.
- Wachelder EM, Moulart V, van Heugten C, et al. Dealing with a life changing event: The influence of spirituality and coping style on quality of life after survival of a cardiac arrest or myocardial infarction. Resuscitation 2016; 10981-6.
- Martin MCG, Lopez MA, Lopez DA, et al. Psychoeducational intervention proposal to promote salutogenic lifestyles in patients convalescent from myocardial infarction. Corsalud 2016; 8(4): 227-34.
- Antonovsky A. Studying Health vs. Studying Disease. Lecture at the Congress for Clinical Psychology and Psychotherapy 1990, 19 Feb; Berlin.
- Merakou K, Taki S, Barbouni A, et al. Sense of Coherence (SOC) in Christian Orthodox Monks and Nuns in Greece. Journal of Religion & Health 2017; 56(2): 521-9.
- Mittelmark MB, Sagy S, Eriksson M, et al. The Handbook of Salutogenesis. Germany: Springer 2017; 465p.
- Schnyder U, Buchi S, Sensky T, et al. Antonovsky's sense of coherence: trait or state? Psychother Psychosom 2000; 69(6): 296-302.
- Clements AD, Fletcher TR, Cyphers NA, et al. RSAS-3: Validation of a Very Brief Measure of Religious Commitment for Use in Health Research. Journal of Religion & Health 2015; 54(1): 134-52.
- Agli O, Bailly N, Ferrand C. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Spiritual Well-being (FACIT-Sp12) on French Old People. Journal of Religion & Health 2017; 56(2): 464-76.
- Vespa A, Giulietti MV, Spatuzzi R, et al. Validation of Brief Multidimensional Spirituality/Religiosity Inventory (BMMRS) in Italian Adult Participants and in Participants with Medical Diseases. Journal of Religion & Health 2017; 56(3): 907-15.
- Underwood Lynn G. The Daily Spiritual Experience Scale: Overview and Results. Religions 2011; 2(4): 29-50.
- Koelsch S, Enge J, Jentschke S. Cardiac signatures of personality. PLoS One 2012; 7(2): e31441.
- Koelsch S, Rempis A, Sammler D, et al. A cardiac signature of emotionality. Eur J Neurosci 2007; 26(11): 3328-38.
- Sumpf M, Jentschke S, Koelsch S. Effects of Aesthetic Chills on a Cardiac Signature of Emotionality. PLoS One 2015; 10(6): e0130117.
- Taratukhin EO. Patient-centered medicine. A new reality. Russian Journal of Cardiology 2016; 9: 79-83. Russian (Таратухин Е. О. Пациент-центрированная медицина. Новая реальность. Российский кардиологический журнал 2016; 9: 79-83).

## Состав микробиоты кишечника и его взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний среди относительно здоровых жителей Москвы и Московской области

Каштанова Д. А.<sup>1</sup>, Ткачева О. Н.<sup>3</sup>, Попенко А. С.<sup>2</sup>, Тяхт А. В.<sup>2</sup>, Алексеев Д. Г.<sup>4</sup>, Котовская Ю. В.<sup>3,5</sup>, Бойцов С. А.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ФГБУ “Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины”. Москва; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России ОСП “Российский геронтологический научно-клинический центр”. Москва; <sup>4</sup>ФГОУВО “Московский физико-химический институт”. Долгопрудный, Московская область; <sup>5</sup>ФГАОУ ВО “Российский университет дружбы народов” Минобрнауки России. Москва; <sup>6</sup>ФГБУ “Российский кардиологический научно-производственный комплекс” Минздрава России. Москва, Россия

**Цель.** Изучить взаимосвязь состава микробиоты кишечника с факторами кардиоваскулярного риска у лиц без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний.

**Материал и методы.** В исследование были включены 92 жителя Москвы и Московской области, мужчины и женщины в возрасте 25-76 лет без клинических проявлений хронических неинфекционных заболеваний, не получающие никакой медикаментозной терапии, но с возможным наличием кардиоваскулярных факторов риска. Все участники прошли предварительное обследование, включавшее физический осмотр, клинический и биохимический анализы крови, электрокардиографию, тредмил-тест, оценку наличия факторов сердечно-сосудистого риска, а также секвенирование переменных участков V3-V4 гена 16S рРНК микробиоты кишечника.

**Результаты.** В ходе исследования было обнаружено, что в исследуемой когорте лиц условно-патогенные бактерии были в большей степени представлены в образцах доноров с наличием факторов кардиоваскулярного риска: рода *Serratia* — у лиц с ожирением и нарушением метаболизма глюкозы, рода *Prevotella* — с ожирением,

нарушением метаболизма глюкозы и повышением систолического артериального давления, рода *Blautia* — с нарушением метаболизма глюкозы и повышением систолического артериального давления. Амилолитические бактерии рода *Oscillospira* в меньшей степени представлены у лиц с ожирением.

**Заключение.** Дисбаланс микробиоты кишечника с повышением уровня условно-патогенных бактерий, потенциально инициирующих системное неспецифическое воспаление, ассоциирован с наличием факторов кардиоваскулярного риска.

**Ключевые слова:** микробиота кишечника, 16S рРНК секвенирование, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, системное неспецифическое воспаление.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(3): 56–61  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-56-61>

Поступила 06/12-2016

Принята к публикации 30/01-2017

### Gut microbiota and its relations with cardiovascular risk factors in almost healthy inhabitants of Moscow and Moscow Region

Kashtanova D. A.<sup>1</sup>, Tkacheva O. N.<sup>3</sup>, Popenko A. S.<sup>2</sup>, Tyakht A. V.<sup>2</sup>, Alexeev D. G.<sup>4</sup>, Kotovskaya Yu. V.<sup>3,5</sup>, Boytsov S. A.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow; <sup>2</sup>Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine. Moscow; <sup>3</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU) — SD “Russian Gerontological Scientific-Clinical Center”. Moscow; <sup>4</sup>Moscow Institute of Physics and Technology. Dolgoprudny, Moscow Region; <sup>5</sup>Peoples’ Friendship University of Russia. Moscow; <sup>6</sup>Russian Cardiological Research-and-Production Complex of the Ministry of Health. Moscow, Russia

**Aim.** To investigate on the relation of microbiota content and cardiovascular risk factors among persons with no clinical signs of cardiovascular diseases.

**Material and methods.** In the study, 92 Moscow and Moscow Region inhabitants included, men and women at age 25-76 y.o., with no clinical signs of chronic non-infectious diseases, not taking any medications, but with probable existence of cardiovascular risk factors. All participants

underwent prescreening investigation that included physical examination, clinical and biochemical blood collection, electrocardiography, thread-mill test, risk factors assessment, and sequencing of the variable loci V3-V4 of the gene 16S of rRNA of gut microbiota.

**Results.** During the study, it was revealed that in the studied cohort there were more opportunistic bacteria in the donors having risk

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (916) 393-91-88

e-mail: dr.kashtanova@gmail.com

[Каштанова Д. А.\* — аспирант отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний, Ткачева О. Н. — д.м.н., профессор, директор, Попенко А. С. — к.б.н., м.н.с. лаборатории биоинформатики, Тяхт А. В. — к.б.н., н.с. лаборатории биоинформатики, Алексеев Д. Г. — к.б.н., зав. лабораторией сложных биологических наук, Котовская Ю. В. — <sup>3</sup>д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и персонализированной медицины ФПК МР МИ, <sup>4</sup>руководитель лаборатории сердечно-сосудистого старения, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, и.о. директора].

factors: *Serratia* — in obese and glucose metabolism disorder, *Prevotella* — in obese, disordered glucose metabolism and raised systolic pressure, *Blautia* — glucose metabolism disorder and raised systolic pressure. Amyolytic bacteria *Oscillospira* were less common in obese.

**Conclusion.** The dysbalance of gut microbiota with raised level of opportunistic bacteria that potentially initiate systemic non-specific

inflammation, is associated with the existence of cardiovascular risk factors.

**Key words:** gut microbiota, 16S rRNA sequencing, cardiovascular risk factors, systemic non-specific inflammation.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(3): 56–61  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-56-61>

АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, НГН — нарушение гликемии натощак, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОХС — общий холестерин, ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — ведущая причина смертности во всем мире. Современная медицина требует профилактического, персонализированного подхода, ранней доклинической диагностики. Путем принятия мер по ранней профилактике факторов сердечно-сосудистого риска ССЗ возможно предотвратить или отложить во времени. В настоящем исследовании выполнен анализ микробиоты кишечника в зависимости от наличия факторов риска (ФР) ССЗ у тщательно обследованных лиц без клинических проявлений ССЗ или других хронических заболеваний.

Развитие технологий молекулярно-генетического анализа позволило глубоко проанализировать состав и геном или метагеном микробиоты кишечника. Оказалось, что микробиота кишечника тесно связана с организмом человека, оказывает существенное влияние на иммунитет, метаболизм и даже нервную систему и высшую нервную деятельность [1]. Всего в кишечнике человека обитает порядка  $10^{14}$  микробов, >800 видов, а весит это микробное сообщество ~1-2 кг. Основные представители кишечной микробиоты — *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, в меньших пропорциях представлены представители *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia* и *Cyanobacteria* 30. В кишечнике присутствуют и археи, в основном — род *Methanobrevibacter*. Метагеном кишечника содержит больше генов, чем геном человека, что свидетельствует о его мощном метаболическом потенциале [2].

Цель — изучить взаимосвязь состава микробиоты кишечника с наличием факторов сердечно-сосудистого риска у лиц без клинических проявлений ССЗ.

## Материал и методы

В одномоментное исследование были включены пациенты без клинических проявлений ССЗ и других хронических заболеваний в возрасте >25 лет, прошедшие амбулаторное обследование в ФГБУ «ГНИЦПМ» в 2013-2014 гг.

**Критерии включения.** Мужчины и женщины в возрасте >25 лет без клинических проявлений ССЗ, но с возможным наличием факторов сердечно-сосудистого риска, и других хронических неинфекционных заболеваний,

постоянно проживающие на территории Москвы и Московской области не менее 4 лет и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии исключения.** Клинические проявления атеросклероза — ишемическая болезнь сердца, включая инфаркт миокарда, цереброваскулярная болезнь, включая острое нарушение мозгового кровообращения, перемежающаяся хромота и др.; наличие ССЗ, клапанных пороков сердца. Регулярный прием любых препаратов, в т.ч. антибактериальных в течение последних 3 мес. и др., сахарный диабет (СД) 1 типа и другие специфические типы СД, тяжелые диабетические микроангиопатии, СД 2 типа (СД-2) в анамнезе, кроме СД-2, впервые выявленного в ходе отбора в данное исследование. Наличие хронической печеночной и почечной недостаточности, онкологических заболеваний, беременности, период лактации, анемия средней и тяжелой степеней тяжести, инфекционные заболевания, заболевания желудочно-кишечного тракта в стадии обострения, операции на органах брюшной полости, диагностированная лактазная непереносимость, диагностированная аллергическая реакция любого типа на пищевые продукты, трансплантация органов в анамнезе, заболевания ротовой полости, зубочелюстной системы, отказ от участия в исследовании.

**Этические аспекты.** Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России. Протокол заседания ЛЭК № 8 от 29 ноября 2011 г. Конфиденциальность данных пациента была обеспечена использованием кодовых идентификационных номеров, чтобы соотнести пациента с электронными базами данных.

### Клиническое обследование пациентов

Всем пациентам проводили стандартное клиническое обследование: сбор анамнеза, физический осмотр, в т.ч. измерение веса и роста с расчетом индекса массы тела (ИМТ), измерение систолического и диастолического артериального давления. У участников забирали кровь и мочу для лабораторных анализов — клинического и биохимического. У участников регистрировали электрокардиограмму в 12 отведениях. С целью исключения ишемии миокарда проводилась проба с физической нагрузкой (тредмил-тест по протоколу BRUCE). Биохимический анализ крови включал в себя определение уровней глюкозы, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, калия, натрия, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, билирубина, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина высокой плотности (ХС ЛВП) и низкой плотности (ХС ЛНП), уровня тиреотропного

гормона. Содержание ОХС, ТГ и ХС ЛВП в сыворотке крови определяли ферментативным колориметрическим методом с помощью наборов фирмы “DIASYS” (Германия). Результаты выражены в ммоль/л. Содержание ХС ЛНП вычисляли по формуле Фридвальда:

$\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - (\text{ТГ}/2,2 + \text{ХС ЛВП}),$

где  $\text{ТГ}/2,2 = \text{ХС ЛОНП}$ , где ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности. Лица с отклонениями в анализах крови, либо по данным инструментальных обследований, считались не соответствовавшими критериям включения в исследование.

Факторами сердечно-сосудистого риска считались:

- артериальная гипертензия (АГ) 1 степени (уровень артериального давления 140/90-159/99 мм рт.ст.);

- дислипидемия (ОХС  $>5,0$  ммоль/л и/или ХС ЛНП  $>3,0$  ммоль/л и/или ХС ЛВП  $<1,0$  ммоль/л для мужчин и  $<1,2$  ммоль/л для женщин и/или

- ТГ  $>1,7$  ммоль/л);

- ожирение (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>);

- абдоминальное ожирение (объем талии  $\geq 94$  см для мужчин и  $\geq 80$  см для женщин) [3];

- курение (вне зависимости от количества выкуриваемых сигарет и стажа);

- нарушение гликемии натощак (НГН) — глюкоза в плазме венозной крови натощак  $\geq 6,1$  и  $<7,0$  ммоль/л и/или нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) — глюкоза в плазме венозной крови натощак  $<7$  ммоль/л, через 2 ч после перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ)  $\geq 7,8$  и  $<11,1$  ммоль/л, как состояние “предиабета”;

- СД-2 (глюкоза в плазме венозной крови натощак  $\geq 7$  ммоль/л или через 2 часа после ПГТТ  $\geq 11,1$  ммоль/л) [4]. Включались только испытуемые с впервые выявленным СД-2, не принимавшие сахароснижающей терапии.

При выявлении критериев исключения участник выбывал из исследования на любом этапе.

**Оценка состояния микробиоты кишечника.** Собранные у участников образцы кала, хранящиеся при температуре  $-20^\circ\text{C}$ , были разморожены, из 2 мл образцов выделены ДНК, после выделения тотальной ДНК и подготовки библиотек для секвенирования было выполнено секвенирование переменных участков V3-V4 гена *16S* рНК с использованием набора MiSeq Reagent Kit v2 (300 циклов) и прибора MiSeq (Illumina, США) согласно рекомендациям производителя.

**Биоинформатическая обработка.** Фильтрация ридов по качеству и таксономическая классификация происходили с использованием встроенного программного комплекса QIIME [5]. Таксономический состав образцов был оценен путем классификации по базе данных *16S* рНК генов Greengenes v. 13,5 с помощью байесовского классификатора. Результатом классификации являются количества лучших ридов на операционные таксономические единицы (ОТЕ), выдача классификатора была приведена к виду матрицы образцов ОТЕ, с описанной филогенией последних.

Весь статистический анализ выполнен на языке программирования R, версия 3.1.0. При статистическом анализе сравнения групп образцов был использован тест Манна-Уитни, поправка на множественное сравнение false discovery rate (FDR) и построение обобщенных линейных моделей [6].

При построении графиков многомерного шкалирования было использовано расстояние UniFrac [7]; для

иллюстраций — пакет ggplot. На графиках “ящики с усами” горизонтальной чертой отмечены медианы, нижняя и верхняя грань прямоугольника отвечают первой и третьей квартили, соответственно, “усы” соответствуют расстоянию между квартилями помноженному на 1,5. Значения, выходящие за пределы “усов” считаются выбросами и отмечаются точками.

## Результаты

В исследование были включены 92 человека (26 мужчин и 66 женщин) в возрасте 25-76 лет. Средний возраст всех участников составил  $57 \pm 34$  лет. Доля мужчин 29% (n=28), женщин 71% (n=69). Распространенность ФР отражена на рисунке 1.

**Общая картина микробиоты секвенированных образцов кала.** Были секвенированы 92 образца кала по последовательностям *16S* рНК генов, V3-V4 переменные регионы на приборе Illumina MiSeq. Было получено в среднем  $102582 \pm 46284$  ридов на образец. В результате в анализе были задействованы  $102581 \pm 39210$  высококачественных ридов, что составило  $87\% \pm 2\%$  от их изначального количества. Из них  $87,40 \pm 7,4\%$  были классифицированы. При этом средний процент классификации с точностью до рода составил  $97,41 \pm 0,9\%$ . Результаты секвенирования в целом удовлетворяют критериям качества [8].

Самыми широко представленными оказались филумы *Bacteroidetes* ( $12,7 \pm 9,86\%$ ) и *Firmicutes* ( $57,09 \pm 13,6\%$ ). А самым распространенным родом в изучаемой выборке стал род *Blautia*. В среднем 50% всего состава образцов пришлось на пять родов: *Blautia*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Faecalibacterium*, *Clostridium*. Разнообразии микробиоты изучалось с помощью индекса Шеннона и было достаточно высоким во всей выборке в сравнении с другими исследованиями у здоровых людей, так например, в схожем исследовании индекс альфа-разнообразия составил  $2,46 \pm 0,29$ , в исследуемой группе —  $3,71 \pm 0,56$  [9].

При изучении распространенности ФР и их связи с состоянием микробиоты было обнаружено, что само количество ФР коррелировало с преобладанием бактерий грамтрицательного рода *Serratia*, количество которых было достоверно ( $p < 0,001$ ) выше у пациентов с большим числом ФР.

**Возраст, пол и микробиота кишечника.** ФР считался возраст  $>45$  лет для мужчин и  $>55$  лет для женщин, таких участников было 55% (n=51). 34 (37%) человека были  $>60$  лет. В старших возрастных группах уровень *Bacteroidetes* и *Prevotella* был достоверно ниже, чем в группах более молодого возраста. В исследовании не было обнаружено различий в составе микробиоты у мужчин и женщин (таблица 1).

**Курение и микробиота кишечника.** В исследовании не было обнаружено достоверных различий в составе микробиоты у курильщиков и некурящих. Возможно, это связано с большой разницей в груп-

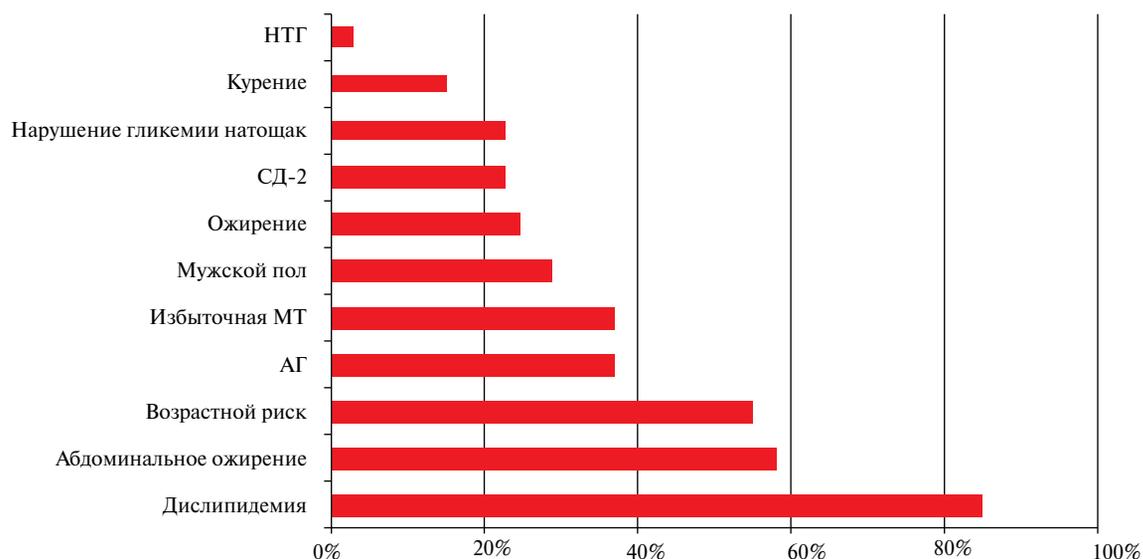


Рис. 1 Частота факторов сердечно-сосудистого риска среди всех участников исследования.

Таблица 1

Возраст и микробиота кишечника

	Размер эффекта	Ст. ошибка	z значение	p значение	Род
Возраст	-0,1214	0,0355	-3,4208	0,0056	<i>Bacteroidetes</i>
	-0,3171	0,0740	-4,2866	0,0010	<i>Prevotella</i>

Таблица 2

ИМТ, абдоминальное ожирение и представленность в микробиоте кишечника родов *Serratia* и *Prevotella*

	Размер эффекта	Ст. ошибка	z значение	p значение	Род
Абдоминальное ожирение	0,4862	0,1162	4,1865	<0,001	<i>Prevotella</i>
	1,2031	0,3274	3,6747	0,004	<i>Serratia</i>
	-0,5065	0,1141	-4,4390	<0,001	<i>Oscillospira</i>
Избыточная масса тела и ожирение по ИМТ	0,6377	0,1658	3,8466	0,003	<i>Serratia</i>
	0,5562	0,1226	4,5376	<0,001	<i>Prevotella</i>

пах — всего в исследование были включены 14 (15%) курящих.

**Ожирение и микробиота кишечника.** Средний ИМТ участников составил  $27,31 \pm 5,4$  кг/м<sup>2</sup>. Избыточная масса тела отмечалась у 34 (37%) человек, ожирение — у 23 (25%). Абдоминальное ожирение было выявлено у 53 (58%) человек, а среднее значение объема талии составило  $89 \pm 14,95$  см.

Абдоминальное ожирение, избыточная масса тела и ожирение по ИМТ были ассоциированы с повышением числа бактерий родов *Serratia* и *Prevotella* в составе микробиоты кишечника. Кроме того, была выявлена обратная взаимосвязь абдоминального ожирения с представленностью амилотических бактерий рода *Oscillospira* (таблица 2).

**Липидный обмен и микробиота кишечника.** Дислипидемия оказалась самым распространенным ФР в группе наблюдения и отмечена у 78 (85%) обследованных. Не было выявлено различий состава микробиоты кишечника в зависимости от наличия дисли-

пидемии независимо от критерия ее диагностики: повышение ОХС, ХС ЛНП, ТГ, снижение ХС ЛВП относительно соответствующих пороговых значений или комбинация перечисленных критериев.

**Углеводный обмен и микробиота кишечника.** Средний уровень глюкозы натощак составил  $5,74 \pm 1,53$  ммоль/л. Нарушения регуляции углеводного обмена были отмечены у 24 (26%): НГН у 21 (23%) человека, НТГ — у 3 (3%). СД по данным ПГТТ был выявлен у 21 (23%) человека. Менее распространенными оказались нарушения обмена глюкозы.

Ранее упомянутые филумы различались в группах с СД-2 и без него (таблица 3).

Наличие СД-2 было ассоциировано с большим количеством бактерий *Blautia*, при этом наблюдалась достоверная динамика увеличения числа этих бактерий по мере усугубления нарушений углеводного обмена в клиническом ряду: нормальный углеводный обмен — предиабет (НГН+НТГ) — СД-2. Регрессионный анализ показал, что в этом клини-

Таблица 3

Представленность филумов *Bacteroidetes* и *Firmicutes* у пациентов без и с СД-2

Представленность <i>Bacteroidetes</i>		Представленность <i>Firmicutes</i>	
Пациенты без СД-2	Пациенты с СД-2	Пациенты без СД-2	Пациенты с СД-2
13,57±10,2%	9,07±7,87%	55,79±13,96%	63,78±9,77%
p=0,0009		p=0,031	

Таблица 4

Нарушения углеводного обмена и состав микробиоты кишечника

	Размер эффекта	Ст. ошибка	z значение	p значение	Таксон
СД-2	0,1952	0,0549	3,5573	0,007	<i>Blautia</i>
Клинический ряд “Нормальный обмен — предиабет — СД-2”	0,1237	0,0293	4,2182	0,0007	<i>Blautia</i>
	0,5651	0,1492	3,7887	0,0028	<i>Serratia</i>

Таблица 5

Уровень артериального давления и представленность бактерий родов *Prevotella* и *Blautia*

	Размер эффекта	Ст. ошибка	z значение	p значение	Род
САД ≥140 мм рт.ст. (все обследованные, n=92)	0,5661	0,1230	4,6027	<0,001	<i>Prevotella</i>
САД ≥140 мм рт.ст. (подгруппа без СД-2, n=71)	0,3150	0,0797	3,9543	0,002	<i>Blautia</i>

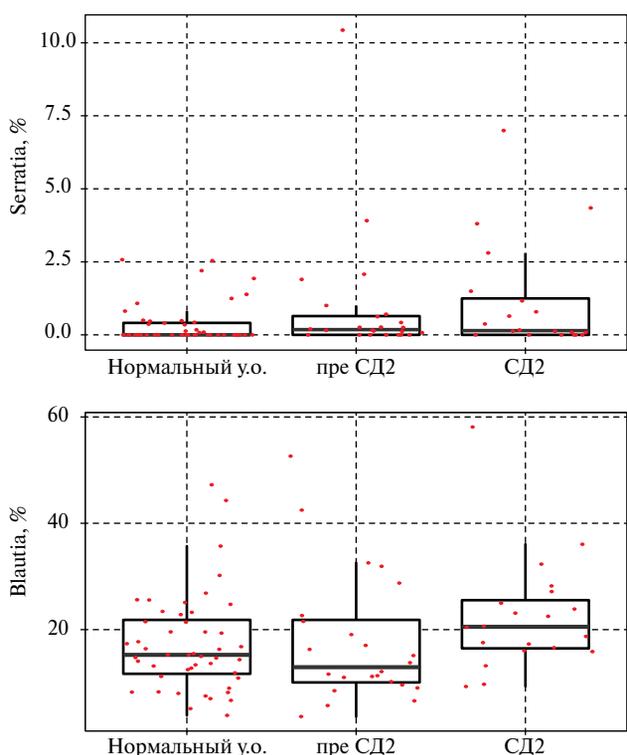


Рис. 2 Увеличение представленности бактерий родов *Serratia* и *Blautia* в клиническом ряду пациентов: нормальный углеводный обмен (у.о.) — предиабет (преСД-2) — СД-2.

ческом ряду наблюдается достоверное повышение представленности рода *Serratia* (рисунок 2) и снижение числа бактерий филума *Bacteroidetes* (таблица 4).

**АГ и микробиота кишечника.** АГ 1 степени была обнаружена у 34 (37%) участников. Первичный анализ показал, что у лиц с повышенным систоличе-

ским артериальным давлением (САД) обнаруживают больше бактерий рода *Prevotella*, чем у пациентов с нормальным САД.

Принимая во внимание ассоциацию состава микробиоты кишечника с СД-2, с использованием метода обобщенного линейного анализа было обнаружено, что среди лиц без СД-2 САД было повышено у пациентов, чья микробиота кишечника содержала больше бактерий рода *Blautia* (таблица 5).

### Обсуждение

В представленном исследовании наиболее распространенными в микробиоте кишечника участниками оказались филумы *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, причем последних было сравнительно больше. Филогенетический состав *Bacteroidetes* более стабилен, чем *Firmicutes*, но оба филума могут изменяться под воздействием различных факторов. Соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* выше у людей с ожирением, метаболическим синдромом, а также с СД-2 [10], что подтвердилось в исследовании.

Отличительной чертой изучаемой когорты стал бактериальный состав; 50% состава пришлось на рода *Blautia*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Faecalibacterium*, *Clostridium*, тогда как обычно наиболее представленными являются *Bacteroides*, *Prevotella* или *Ruminococcus* [11]. Разнообразие микробиоты оказалось достаточно высоким [9], что свидетельствует о ее стабильности как экосистемы. Вероятно, это связано с особенностями питания, образа жизни лиц, проживающих на территории Москвы и Московской области. Можно предположить, что высокое разнообразие также взаимосвязано с относительно благополучным состоянием здоровья пациентов.

В анализе ФР обращает на себя внимание тот факт, что относительно много взаимосвязей было обнаружено для грамотрицательных оппортунистических патогенов — бактерий, которые в норме присутствуют в микробиоте, однако дисбаланс в сторону увеличения их количества ведет к повышенной проницаемости кишечного эпителия, эндотоксемии за счет высвобождения липополисахарида — компонента наружной мембраны. Бактерии родов *Serratia* и *Prevotella* в большей степени были представлены среди участников с ожирением, повышенным артериальным давлением, нарушениями углеводного обмена. Их метаболиты инициируют воспаление путем активации продукции интерлейкинов, ядерного фактора NF-κB и других участников воспаления путем стимуляции протеиназ активируемых рецепторов типа 2 (PAR-2) [12], а также могут нарушать барьерную функцию слизистой кишечной стенки, т.к. активно расщепляют олигосахариды слизистого слоя [13]. Представленность бактерий рода *Prevotella* снижалась с возрастом. Учитывая тот факт, что в исследовании включали относительно здоровых добровольцев, и соответственно, лица старшей возрастной группы были представителями т.н. “благополучного старения”, таким образом, такая картина может свидетельствовать о некоторой перестройке в составе микробиоты для поддержания баланса иммунной системы.

Еще одним интересным представителем флоры участников стал род *Blautia*, который был одним из самых распространенных, и оказался ассоциированным с повышением артериального давления и нарушениями углеводного обмена. По данным исследования [14] *Blautia coxcooides* активируют секрецию фактора некроза опухоли α, цитокинов,

причем интерлейкина-8 даже в большей степени, чем токсин грамотрицательных бактерий липополисахарид.

Обратной взаимосвязи с ожирением оказался род *Oscillospira*, что подтверждается более ранним исследованием, проведенном у монозиготных близнецов и показавшем сильную обратную взаимосвязь бактерий *Oscillospira* с ожирением, авторы также делают акцент на том, что бактерии этого рода расщепляют сложные углеводы, т.е. их большое количество свидетельствует об относительно “здоровом” питании. Амилолитические бактерии могут продуцировать короткоцепочечные кислоты, которые обладают противовоспалительным эффектом, подавляют активность ядерного фактора NF-κB, снижают синтез провоспалительных интерлейкинов, участвуют в регуляции моторики и выполняют дезинтоксикационную функцию [15]. Как известно, системное вялотекущее воспаление является общим звеном для различных патологических состояний и нарушений, в т.ч. метаболического синдрома, атеросклероза и др. Таким образом, вероятно, микробиота кишечника взаимосвязана с ФР ССЗ через иммунную систему, работу которой бактерии могут как подавлять, так и стимулировать.

## Заключение

Проведенное исследование впервые среди относительно здоровых жителей Москвы и Московской области выявило ассоциацию между изменением баланса микробиоты кишечника в сторону условно-патогенных бактерий и присутствием ФР ССЗ, в то время как большая представленность в микробиоте кишечника амилолитических бактерий, потенциально обладающих противовоспалительным действием, была ассоциирована с отсутствием ФР.

## Литература

1. Rook GA, Raison CL, Lowry CA. Microbiota, immunoregulatory old friends and psychiatric disorders. *Adv Exp Med Biol* 2014;817:319-56. doi: 10.1007/978-1-4939-0897-4\_15.
2. Ley RE, Peterson DA, Gordon JL. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006; 124(4): 837-48. doi: 10.1016/j.cell.2006.02.017.
3. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts* 2015; 8(6): 402-24. doi: 10.1159/000442721.
4. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37 Suppl 1: S81-90. doi: 10.2337/dc14-S081.
5. Caporaso JG, Kuczynski J, Stombaugh J, et al. QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. *Nat Methods* 2010; 7(5): 335-6. doi: 10.1038/nmeth.f.303.
6. Zhang H, Lu N, Feng C, et al. On fitting generalized linear mixed-effects models for binary responses using different statistical packages. *Stat Med* 2011; 30(20): 2562-72. doi: 10.1002/sim.4265.
7. Lozupone C, Hamady M, Knight R. UniFrac—an online tool for comparing microbial community diversity in a phylogenetic context. *BMC Bioinformatics* 2006; 7: 371. doi: 10.1186/1471-2105-7-371.
8. Thomas V, Clark J, Dore J. Fecal microbiota analysis: an overview of sample collection methods and sequencing strategies. *Future Microbiol* 2015; 10(9): 1485-504. doi: 10.2217/fmb.15.87.
9. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009; 457(7228): 480-4. doi: 10.1038/nature07540.
10. Remely M, Aumueller E, Jahn D, et al. Microbiota and epigenetic regulation of inflammatory mediators in type 2 diabetes and obesity. *Benef Microbes* 2014; 5(1): 33-43. doi: 10.3920/BM2013.006.
11. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473(7346): 174-80. doi: 10.1038/nature09944.
12. Kida Y, Inoue H, Shimizu T, et al. *Serratia marcescens* serralyisin induces inflammatory responses through protease-activated receptor 2. *Infect Immun* 2007; 75(1): 164-74. doi: 10.1128/IAI.01239-06.
13. Wright DP, Rosendale DI, Robertson AM. *Prevotella* enzymes involved in mucin oligosaccharide degradation and evidence for a small operon of genes expressed during growth on mucin. *FEMS Microbiol Lett* 2000; 190(1): 73-9.
14. Tuovinen E, Keto J, Nikkila J, et al. Cytokine response of human mononuclear cells induced by intestinal *Clostridium* species. *Anaerobe* 2013; 19: 70-6. doi: 10.1016/j.anaerobe.2012.11.002.
15. Tims S, Derom C, Jonkers DM, et al. Microbiota conservation and BMI signatures in adult monozygotic twins. *ISME J* 2013; 7(4): 707-17. doi: 10.1038/ismej.2012.146

## Острый коронарный синдром в старческом возрасте: статус проблемы и нерешенные вопросы

Ткачева О. Н.<sup>1</sup>, Котовская Ю. В.<sup>1,2</sup>, Феоктистова К. В.<sup>4</sup>, Остапенко В. С.<sup>1</sup>, Осадчий И. А.<sup>3,4</sup>, Хохлунов С. М.<sup>3,4</sup>, Рунихина Н. К.<sup>1</sup>, Дупляков Д. В.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова” Минздрава России ОСП “Российский геронтологический научно-клинический центр”. Москва; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО “Российский университет дружбы народов” Министерства образования Российской Федерации. Москва; <sup>3</sup>ГБУЗ “Самарский областной клинический кардиологический диспансер”. Самара; <sup>4</sup>ФГБОУ ВО “Самарский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Российской Федерации. Самара, Россия

Сердечно-сосудистые заболевания вносят основной вклад в заболеваемость, смертность и качество жизни людей старческого возраста. Однако эта популяция недостаточно представлена в клинических исследованиях, вследствие чего ведение таких пациентов представляет собой значительный пробел доказательной медицины. Острый коронарный синдром (ОКС) предполагает активные лечебные мероприятия с первых мин развития ишемии миокарда. Соотношение риска и пользы инвазивного подхода у очень пожилых людей остается неясным и недоказанным, т.к. не учитываются риски, связанные с индивидуальными особенностями пациента, сопутствующими заболеваниями и старческой астенией (“хрупкостью”).

В настоящей статье приведены результаты рандомизированных клинических исследований и регистров последних лет, целенаправленно включивших пациентов с ОКС в возрасте  $\geq 75$  лет. Отмечены особенности проведения интервенционного вмешательства, эффективность и осложнения реперфузионной терапии при ОКС с подъемом сегмента ST (ОКС $\uparrow$ ST) у лиц старческого возраста.

Подробно рассмотрена проблема выбора тактики лечения при ОКС без подъема сегмента ST (ОКС $\downarrow$ ST) у этой категории пациентов: соотношение рациональности ранней инвазивной стратегии — коронарографии, при показаниях, чрескожного коронарного вмешательства в течение 72 ч, и изначальной консервативной тера-

пии — коронарография и реваскуляризация только при рецидиве ишемии; безопасность первичного инвазивного подхода; проведение интервенционного вмешательства у всех пациентов старческого возраста либо предпочтение индивидуального подхода в решении этого вопроса и влияние такого выбора на 5-летний риск сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда. Особое внимание уделено необходимости гериатрической оценки пациентов, наличию и выраженности старческой астении (“хрупкости”) и ее влиянию на исходы лечения ОКС, качество жизни пожилого пациента после перенесенного острого коронарного события, организации Российским геронтологическим научно-клиническим центром, Российской ассоциацией геронтологов и гериатров и Российским кардиологическим обществом регистра ОКС у пациентов  $\geq 80$  лет в различных регионах РФ.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, старческая астения, старческий возраст, регистр острого коронарного синдрома.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(3): 62–67  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-62-67>

Поступила 18/04-2017

Принята к публикации 04/05-2017

### Acute coronary syndrome in elderly: current status and unresolved issues

Tkacheva O. N.<sup>1</sup>, Kotovskaya Yu. V.<sup>1,2</sup>, Feoktistova K. V.<sup>4</sup>, Ostapenko V. S.<sup>1</sup>, Osadchii I. A.<sup>3,4</sup>, Khokhlunov S. M.<sup>3,4</sup>, Runikhina N. K.<sup>1</sup>, Dypliyakov D. V.<sup>3,4</sup>  
<sup>1</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU) — SD “Russian Gerontological Scientific-Clinical Center”. Moscow;  
<sup>2</sup>Peoples’ Friendship University of Russia. Moscow; <sup>3</sup>SBHI Samara Regional Clinical Cardiological Dispensary. Samara; <sup>4</sup>FSBEI HE Samara State Medical University of the Ministry of Health. Samara, Russia

Cardiovascular diseases impact at most the morbidity, mortality and life quality of the elderly. However this population is underrepresented in clinical trials, hence management of this sort of patients is a gap in evidence. Acute coronary syndrome (ACS) requires active treatment from the very first minutes from myocardial ischemia onset. The risk-benefit ratio of invasive approach in a very old is still foggy, as there is no consideration of the risks related to frailty and other individual specifics of a patient, as the comorbidities.

In the article, randomized trials data is presented, as of registries, that included aimfully ACS patients 75 years and older. The specifics of intervention is pointed in, its efficacy, and complications of reperfusion therapy in ACS with ST elevation (STEMI) in the senile.

In details, an issue considered on the tactics of ACS treatment in non-ST-elevation ACS (NSTEMI), as the rationale for earlier invasive tactics — coronary arteriography and, if indicated, percutaneous coronary intervention during 72 hours, or the conservative therapy at

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (916) 634-67-35

e-mail: kotovskaya@bk.ru; ostapenkovalent@yandex.ru

[Ткачева О. Н. — д.м.н., профессор, директор Российского геронтологического научно-клинического центра, Котовская Ю. В.\* — <sup>1</sup>зав. лабораторией сердечно-сосудистого старения, <sup>2</sup>д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и персонализированной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников, Феоктистова К. В. — ординатор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, Остапенко В. С. — ассистент кафедры болезней старения факультета дополнительного образования, врач-гериатр Российского геронтологического научно-клинического центра, Осадчий И. А. — <sup>3</sup>к.м.н., зав. отделением реанимации и интенсивной терапии, <sup>4</sup>доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи ИПО, Хохлунов С. М. — <sup>3</sup>д.м.н., заместитель главного врача по хирургии, <sup>4</sup>зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, Рунихина Н. К. — д.м.н., заместитель директора Российского геронтологического научно-клинического центра, Дупляков Д. В. — <sup>3</sup>д.м.н., и. о. главного врача, <sup>4</sup>профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО].

first, and coronary arteriography and revascularization only if ischemia recur; safety of the primary invasive approach; interventional approach by default or individualized approach and influence of such choice on 5-year cardiovascular mortality and myocardial infarction. Special attention is paid on a necessity of geriatric support of patients, presence and significance of the frailty and its influence on ACS treatment outcomes, life quality of the old after ACS, and

organization of ACS registry of  $\geq 80$  y.o. persons from various regions of Russia.

**Key words:** acute coronary syndrome, frailty, older age, registry of acute coronary syndrome.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(3): 62–67  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-62-67>

ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, КЖ — качество жизни, ОКС — острый коронарный синдром, ОКС $\uparrow$ ST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ОКС $\downarrow$ ST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОШ — отношение шансов, пЧКВ — первичное чрескожное коронарное вмешательство, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Существует различное понимание определения “пожилой человек”. В некоторых случаях биологический возраст не соответствует хронологическому. Однако в настоящее время многие рассматривают понятие “пожилой” как лица в возрасте  $\geq 80$  лет. В рамках западного мира происходит старение популяции в целом; к 2050г ожидается увеличение доли восьмидесятилетних в общей популяции в 3 раза [1], а лица  $>65$  лет составят 25% населения [2]. Демографической ситуации в России присущи те же тенденции на фоне роста ожидаемой продолжительности жизни населения, которая увеличилась с 67,61 лет в 2007г до 70,93г в 2014г; а в 2015г достигала исторического максимума 71,39 года.

Сердечно-сосудистые заболевания вносят основной вклад в заболеваемость, смертность и качество жизни (КЖ) людей старческого возраста. Однако эта популяция недостаточно представлена в клинических исследованиях, вследствие чего ведение таких пациентов представляет собой значительный пробел доказательной медицины [3–6]. Между тем, согласно современным руководствам инвазивная стратегия, в т.ч. и первичная, при остром коронарном синдроме (ОКС) рекомендуется, независимо от возраста, большинству пациентам, включая лиц  $\geq 75$  лет [7, 8].

Однако увеличение возраста означает также и изменение общей характеристики группы пациентов с ОКС. Если в большинстве рандомизированных клинических исследованиях, где средний возраст пациентов составляет 60–63 года, соотношение мужчин и женщин 70% и 30%, то в исследованиях со средним возрастом 80 лет доля женщин возрастает до 50% [9, 10]. Пожилые пациенты имеют артериальную гипертензию в более чем 70% случаев, сахарный диабет в 35%, расчетную скорость клубочковой фильтрации  $<60$  мл/мин в 20% случаев, гораздо чаще встречается перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, фибрилляция предсердий и заболевания периферических артерий [5, 9–14]. При этом соотношение риска и пользы инвазивного подхода у очень пожилых людей остается неясным и недоказанным, т.к. не учитываются риски, связанные с индивидуальными особенностями пациента, сопутствующими заболеваниями и старческой астенией (“хрупкостью”), которые не могут быть изменены, и вследствие которых пациент подвергается множеству ятрогенных влияний [15].

### ОКС без подъема сегмента ST (ОКС $\downarrow$ ST)

Пациенты с ОКС $\downarrow$ ST старше пациентов, имеющих подъем сегмента ST на электрокардиограмме (ОКС $\uparrow$ ST), среди них больше пациентов женского пола, а лица в возрасте  $\geq 75$  лет составляют  $\sim 40\%$  случаев [4]. В многоцентровом регистре (76 центров в Италии) ROSAI-2 (Registro Osservazionale Angina Instabile-2) сопоставляли 30-суточные исходы у 564 пациентов  $\geq 75$  лет с данными 1017 более молодых пациентов [16]. Пациенты старческого возраста имели худшие исходные характеристики и реже получали фармакологическую терапию, обоснованную современными клиническими рекомендациями. Ранняя агрессивная стратегия — коронарная ангиография в течение первых 4 сут. госпитализации, была применена у 39% пациентов старческого возраста и у 56% более молодых пациентов ( $p < 0,001$ ). Интервенционное вмешательство было проведено в течение 30 сут. в 30% и 48% случаев, соответственно ( $p < 0,001$ ). В течение 30 сут. пациенты  $\geq 75$  лет имели более высокий риск летального исхода — 6,4% vs 1,7%, развития ИМ — 7,1% vs 5%, инсульта — 1,3% vs 0,5%. Независимыми предикторами смерти в этой возрастной группе оказались консервативная стратегия — отношение шансов (ОШ) = 2,1; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,20–4,48, и развитие ИМ без зубца Q — ОШ = 2,27; 95% ДИ 1,32–3,93. С другой стороны, в регистре Reseau de Cardiologie de Franche Comte не отмечалось улучшения в 30-суточных исходах у пожилых пациентов с ОКС $\downarrow$ ST при применении инвазивной тактики [17].

Исследование Italian Elderly Acute Coronary Syndromes Trial включало исключительно пациентов с ОКС $\downarrow$ ST в возрасте  $\geq 75$  лет, которых рандомизировали в группу ранней инвазивной стратегии: коронарография и, при показаниях, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в течение 72 ч, и группу изначальной консервативной терапии: коронарография и реваскуляризация только при рецидиве ишемии [12]. Средний возраст пациентов составил 82 года, из них 50% были женщины. Первичная конечная точка (смерть от всех причин, ИМ, инсульт, повторная госпитализация вследствие сердечно-сосудистых причин или тяжелого кровотечения) была значительно ниже в группе ранней инвазивной стратегии, особенно у пациентов с повышенным уровнем тропонина. Однако преимущество ранней инвазивной стратегии

оказалось незначительным в отношении всей когорты — 27,9% vs 34,6% (ОШ =0,80; 95% ДИ 0,53-1,19). В целом, ранняя инвазивная стратегия имеет тенденцию к большей эффективности. Важно, что авторы зафиксировали только 1 (0,6%) случай крупного кровотечения и 3 (1,9%) случая тяжелого кровотечения, потребовавших госпитализации. Безопасность интервенционного вмешательства можно объяснить использованием радиального доступа в 75% и ограничением применения ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa [18]. Примечательно, что даже в такой пожилой группе, у 80% пациентов причиной смерти в течение 1 года после ИМ было сердечно-сосудистое событие, в большинстве случаев ишемического генеза [19].

В то же время при анализе результатов трех исследований FRISC II — ICTUS — RITA-3 (FIR) (Fragmin and Fast Revascularisation During Instability in Coronary Artery Disease — Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes Trial — Third Randomised Intervention Treatment of Angina), в которых сравнивали две инвазивные стратегии при ОКС $\downarrow$ ST — по показаниям и обязательную; в течение пяти лет риск сердечно-сосудистой смерти или ИМ оказался достоверно ниже при обязательном интервенционном вмешательстве в двух возрастных группах: 65-74 лет (ОШ =0,72; 95% ДИ 0,58-0,90) и  $\geq$ 75 лет (ОШ =0,71; 95% ДИ 0,55-0,91), но не у пациентов <65 лет. Преимущества обязательной инвазивной стратегии были менее выражены у женщин, чем у мужчин ( $p<0,009$ ) [11].

Практически одновременно с данными итальянского регистра ROSAI-2 были опубликованы результаты исследования TACTICS—TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy — Thrombolysis in Myocardial Infarction trial), проводившегося в 9 странах (169 центров), включившем 2220 пациентов с ОКС $\downarrow$ ST [5]. У пациентов  $\geq$ 75 лет ранняя инвазивная стратегия сопровождалась ~10% снижением абсолютного риска — 10,8% vs 21,6% ( $p=0,016$ ), снижением относительного риска смерти и ИМ на 56% в течение 6 мес. При этом частота крупных кровотечений была выше на фоне ранней агрессивной стратегии у пациентов в возрасте  $\geq$ 75 лет — 16,6% vs 6,5% ( $p=0,009$ ), что, вероятно, могло быть связано с назначением тирофибана и нефракционированного гепарина и широким использованием бедренного доступа.

Однако представленные выше исследования не учитывали наличие и выраженность старческой астении и ее влияние на исходы лечения ОКС. Попытка ответить на этот вопрос была предпринята в исследовании After Eighty: пациенты  $\geq$ 80 лет с ОКС $\downarrow$ ST в 16 клиниках Норвегии были рандомизированы для инвазивной (коронароангиография и ЧКВ/коронарное шунтирование в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией) или консервативной стратегии (только оптимальная медикаментозная терапия) [20]. Средняя длительность наблюдения составила полтора года.

Несмотря на сопоставимую высокую смертность в обеих группах порядка 25%, первичная комбинированная конечная точка — смерть, ИМ, инсульт, экстренная реваскуляризация, была зарегистрирована у 40,6% в группе инвазивной стратегии и у 61,4% в группе консервативного ведения — ОР 0,53; 95% ДИ 0,41-0,69 ( $p<0,0001$ ). Низкая частота кровотечений подтвердила безопасность инвазивного подхода с использованием радиального доступа. Однако преимущество первичной инвазивной стратегии было обусловлено снижением числа случаев повторного ИМ и экстренной реваскуляризации. Именно потребность в экстренной реваскуляризации склонило чашу весов в пользу инвазивной стратегии. В то же время субъективное отношение пациентов и/или лечащих врачей против вмешательства могли повлиять на частоту этого события, причем наиболее существенно в самой старшей возрастной группе. Более того, по сравнению с пациентами 80-89 лет у пациентов  $\geq$ 90 лет ( $n=34$ ) было отмечено увеличение рисков, указывавших на вред интервенционного вмешательства. Риски инвазивного подхода у очень пожилых пациентов могут быть объяснены биологическими факторами и высокой смертностью от конкурирующих причин, что само по себе затрудняет определение преимуществ того или иного вида вмешательства.

Еще один важный аспект лечения пожилых пациентов с ОКС — невозможность быстро и достоверно отличить истинный ОКС, ассоциированный с тромбозом коронарной артерии, от вторичного нарушения баланса между доставкой и потребностью миокарда в кислороде вследствие других острых состояний [21]. Последний вариант (ИМ второго типа) часто встречается у пожилых пациентов, при этом вероятность пользы инвазивного лечения, направленного на прерывание коронарного тромбоза, низка.

Несердечно-сосудистая смертность у лиц  $\geq$ 80 лет также высока, что снижает вероятность положительного эффекта от инвазивного вмешательства. Например, по данным крупного американского регистра высокая смертность через год после ОКС значительно увеличивалась с возрастом — от 13,3% у 65-79-летних до 45,5% у пациентов  $\geq$ 90 лет, и большое число смертей были связаны с несердечно-сосудистыми причинами [22].

Смертность — ключевая конечная точка в клинических исследованиях в области кардиологии, но, когда нет преимуществ в снижении риска смерти, более важными становятся эффекты вмешательства в отношении нефатальных исходов, таких как длительность госпитализации или инвалидность после госпитализации. Для пациентов очень пожилого возраста КЖ чрезвычайно важно. Многие из них уже достаточно прожили, чтобы оценить оборотную сторону “бессмертия” и получение дополнительных нескольких месяцев жизни блекнет по сравнению с тем, что каждый день пребывания в больнице снижает их функциональную независимость, и отрывает от любимых людей. При

низком КЖ даже наступление смертельного события может стать желанным. Такие балансы очень индивидуальны и трудно измеряемы, но должны учитываться при оказании пациент-ориентированной помощи при ОКС пожилым пациентам.

Например, организаторы исследования After Eighty намеревались включить очень пожилых пациентов с ОКС $\downarrow$ ST, у которых ожидалась польза инвазивного подхода. Первоначально был проведен скрининг >4100 пациентов, но рандомизировали из них только 457 пациентов. При этом из удовлетворявших критериям включения/исключения пациентов 402 отказались от участия. Остается открытым вопрос, почему ~90% пациентов так и не были включены в исследование. Чтобы правильно формировать стратегии лечения ОКС необходимо понимать основные характеристики этой популяции. Возможно, эти пациенты или их врачи имели собственные предпочтения в пользу инвазивной или консервативной стратегии, возможно возникли проблемы с получением информированного согласия в виду когнитивных нарушений и т.д. 48% (1062 из 2214 пациентов) были исключены в виду короткой ожидаемой продолжительности жизни, однако она может считаться нормой для пациентов с ОКС в возрасте  $\geq 80$  лет. Несмотря на то, что сам по себе ОКС может сократить ожидаемую продолжительность жизни, такой критерий исключения мог неоправданно отфильтровать определенных пациентов, особенно в возрасте  $\geq 90$  лет. Вероятно, популяции очень пожилых пациентов лучше характеризовать с использованием подходов, оценивающих когнитивные и физические функции, а также наличие старческой астении.

Исследование After Eighty предоставило очень важную информацию о безопасности первичного инвазивного подхода в выборочной популяции пациентов  $\geq 80$  лет с ОКС $\downarrow$ ST. Однако для понимания, как не навредить очень пожилым пациентам, необходимо больше информации о статусе здоровья, КЖ, времени до повторного события, тяжести повторного события. Ожидается, что более обширную информацию об очень пожилых пациентах с ИМ предоставит текущий регистр SILVER-AMI registry (Risk Stratification in Older Persons With Acute Myocardial Infarction), в который включаются пациенты  $\geq 75$  лет в США с целью характеристики синдрома старческой астении, типов ИМ, лечения и исходов, в т.ч. КЖ [23].

SILVER-AMI — многоцентровое исследование, в него планируется включить 3 тыс. пожилых пациентов. Вторичными задачами SILVER-AMI являются: оценка частоты и причин развития неблагоприятных событий после госпитализации в данной популяции, включая побочные действия препаратов, кровотечения; а также изучение этапов оказания медицинской помощи при остром ИМ: время дверь-баллон, стратегия реваскуляризации, вторичная медикаментозная профилактика. Решение этих задач в рамках исследования SILVER-AMI может предоставить комплексную

информацию о тактике ведения пожилых пациентов в остром и подостром периодах ИМ:

- предпочтительная стратегия реваскуляризации, длительность и интенсивность антитромботической терапии, реабилитация, учет сопутствующих заболеваний, проведение нагрузочного тестирования через 3-6 мес. для установления гемодинамической значимости оставшихся стенозов коронарных артерий, медикаментозная поддержка;
- гериатрическая оценка: скорость ходьбы, шаткость походки, когнитивные способности, психологическая устойчивость, зрение, слух;
- социальные и демографические особенности: возраст, пол, раса, национальность, образование, материальный статус, социально-экономический статус;
- анамнез, клинические лабораторные и физические данные: функция почек, гемоглобин, глюкоза, сопутствующие заболевания, артериальное давление, пульс.

В заключении этого раздела можно привести данные мета-анализа [24], включившего 9 рандомизированных клинических исследований ( $n=9400$  пациентов), посвященных оказанию помощи пациентам с ОКС $\downarrow$ ST. Ранняя инвазивная стратегия приводит к снижению комбинированной конечной точки — летального исхода или ИМ ( $p=0,044$ ), а также числа повторных госпитализаций ( $p<0,0001$ ) в большей степени у пожилых пациентов, чем у лиц молодого и среднего возрастов, без какой-либо зависимости от пола пациента.

#### ОКС с подъемом сегмента ST (ОКС $\uparrow$ ST)

В отличие от ОКС $\downarrow$ ST первичное ЧКВ (пЧКВ) представляет собой наиболее эффективную реперфузионную стратегию у пациентов старческого возраста с ОКС $\uparrow$ ST. Смена парадигмы лечения ОКС $\uparrow$ ST у пациентов  $\geq 75$  лет была предметом изучения в проспективном, многоцентровом регистре Reseau de Cardiologie de Franche Comte, где сравнивались два временных периода — 2000-2001гг ( $n=280$ ) и 2005-2006гг ( $n=588$  пациентов) [17]. С 2001 по 2006гг произошло достоверное увеличение использования ацетилсалициловой кислоты, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, статинов. Первичная ЧКВ стала предпочтительной стратегией в реперфузионной терапии по сравнению с тромболитизисом — ОШ =6,9, 95% ДИ 3,1-15, что привело к значительному снижению 30-суточной летальности от ИМ $\uparrow$ ST в 2006г — 9,2% vs 23,3% ( $p<0,001$ ).

В исследовании TRIANA (Tratamiento del Infarto Agudo de miocardio eN Ancianos) сравнивали эффективность и безопасность пЧКВ и тромболитизиса у пациентов старческого возраста  $\geq 75$  лет с ИМ $\uparrow$ ST <6 ч [9]. Данное исследование, в которое изначально планировалось включить 570 пациентов, было закончено преждевременно из-за медленного набора после включения 266 пациентов:  $n=134$  в группу пЧКВ и  $n=132$  в группу тромболитизиса, средний возраст пациентов составил 81 год. Исследование TRIANA продемонстри-

ровало тенденцию к снижению первичной конечной точки: смерть в течение 30 сут., рецидив ИМ или инсульт, у пациентов, которым выполняли пЧКВ — 18,9% vs 25,4%; ОШ = 0,69; 95% ДИ 0,39-1,23 ( $p=0,21$ ). Частота каждой составляющей первичной конечной точки была недостоверно ниже при пЧКВ: смерть — 13,6% vs 17,2% ( $p=0,43$ ), повторный ИМ — 5,3% vs 8,2% ( $p=0,35$ ), инсульт — 0,8% vs 3,0% ( $p=0,18$ ). Рецидивы ишемии достоверно реже регистрировались в группе пЧКВ — 0,8% vs 9,7% ( $p<0,001$ ). Достоверных отличий в развитии крупных кровотечений отмечено не было.

Объединенный анализ результатов исследования TRIANA и еще двух предшествующих рандомизированных клинических исследований, сравнивавших пЧКВ с тромболитической терапией продемонстрировал достоверное снижение 30-суточной смертности, рецидива ИМ и инсульта при проведении интервенционного вмешательства (ОШ=0,64; 95% ДИ 0,45-0,91) [9].

Пациенты с ОКС↑ST  $\geq 90$  лет стали участниками еще одного исследования [25]. Всего в исследование в пяти центрах были включены 145 пациентов, медиана возраста составила 92 года (крайние значения 90-102) с превалированием пациенток женского пола (62%). Все пациенты имели яркую клиническую картину с достаточно тяжелой симптоматикой — 43% с II-IV классами по Killip, помимо этого у трети пациентов развился кардиогенный шок или тяжелый отек легких.

Первичное ЧКВ в течение 6 ч от начала события было выполнено у 78% пациентов, среднее время от начала события до ЧКВ составило 3,7 (2,4-5,6) ч. Реваскуляризация оказалась успешной у 86% пациентов (кровоток по TIMI 2-3), еще у 11% она была расценена неудачной за счет дистальной эмболизации, коронарной диссекции или невозможности провести проводник через тромб. У оставшихся 3% наблюдались осложнения во время процедуры — остановка сердца во время пЧКВ, развитие рефрактерного кардиогенного шока, рефрактерной фибрилляции желудочков или асистолии. Также это было связано с разрывом левой коронарной артерии во время ангиопластики в одном случае и в другом случае с феноменом “no-reflow”. В течение процедуры 26% пациентов получали инотропную поддержку, преимущественно добутамин, но ни одному из них не потребовалась поддержка с помощью внутриаортальной контрпульсации.

Необходимо отметить, что, несмотря на интенсивную антитромбоцитарную и антикоагулянтную терапию, клинически значимые кровотечения были зафиксированы только у 6 (4%) пациентов в течение периода госпитализации. Желудочковые аритмии отмечены у 17% пациентов, все в пределах 24 ч после процедуры. Острая почечная недостаточность осложнила интервенционную процедуру в 10% с благоприятным исходом в половине случаев. Госпитальная летальность составила 24%, при этом у пациентов I, II, III и IV классов по Killip она составила 12,2%, 11,8%, 26,7% и 47,8%, соответственно. Выживаемость в течение 6

мес. и 1 года — 61% и 53%, соответственно. Таким образом, результаты этого исследования показывают, что даже у пациентов ОКС↑ST  $>90$  лет может успешно применяться инвазивная тактика лечения.

Причины неблагоприятных исходов у пожилых пациентов с ОКС↑ST анализировали в исследовании DESERT (Drug-Eluting Stent in Primary Angioplasty), включившем 6298 пациентов, которым выполняли пЧКВ и стентирование [14]. Стенты с лекарственным покрытием снижают частоту повторных вмешательств, вместе с тем несколько повышают риск поздних тромбозов стента, что возможно актуально у пожилых пациентов. Пожилой возраст достоверно ассоциировался с женским полом ( $p<0,001$ ), диабетом ( $p<0,001$ ), гипертензией ( $p<0,001$ ), перенесенным ИМ ( $p<0,001$ ), временем ишемии ( $p<0,001$ ) и передним ИМ ( $p<0,001$ ), а также меньшей распространенностью курения ( $p<0,001$ ). У них чаще поражались дистальные сегменты артерий ( $p=0,014$ ) и была ниже скорость кровотока по TIMI ( $p<0,001$ ). В периоде наблюдения пожилой возраст ассоциировался с более высоким риском смерти — относительный риск 2,17 [1,97-2,39] ( $p<0,0001$ ), но не влиял на частоту повторных ИМ, тромбозов стента и повторной реваскуляризации. Эти данные касались как стентов с лекарственным покрытием, так и голометаллических стентов.

Важно, что эффективность ЧКВ у 199 пациентов в возрасте  $\geq 80$  лет была отмечена не только в клинических исследованиях, но и при анализе оказания помощи в рамках региональной системы Minneapolis ST-Elevation Myocardial Infarction system [26]. Средняя продолжительность пребывания в больнице составила 4 сут., госпитальная летальность — 11,6%, в течение 1 г после острого события умерли 25,6% пациентов. Более того, из 166 пациентов самой старшей возрастной группы, проживавших до госпитализации самостоятельно либо в доме престарелых, 150 пациентов (90,4%) после выписки справлялись с самообслуживанием в знакомых жизненных условиях и лишь некоторым потребовался временный уход сиделки.

#### **Предпосылки к организации Российского регистра ОКС у пациентов $\geq 80$ лет**

Рекомендации по ведению пациентов с ОКС подчеркивают важность пациент-ориентированного подхода [27], в т.ч. у лиц, чей возраст составляет  $\geq 80$  лет. Однако возрастные ограничения, свойственные клиническим исследованиям, привели к отсутствию надежных доказательств, на которые мог бы ориентироваться практический врач, при принятии того или иного решения. Эти ограничения свидетельствуют о необходимости организации прагматичного регистрового исследования для лучшего понимания когорты очень пожилых пациентов с ОКС. Восемидесятилетних и девяностолетних людей с ОКС нельзя характеризовать только на основании возраста и диагноза, а решения не должны приниматься только на основании сравнения частоты событий при приме-

нении той или иной стратегии. Различия приоритетов лечения, время до достижения пользы, само состояние пациента, получаемое лечение должны приниматься во внимание. Комплекс этих аспектов стал основанием для организации Российским геронтологическим научно-клиническим центром, Российской ассоциацией геронтологов и гериатров и Российским кардиологическим обществом Российского регистра ОКС у пациентов  $\geq 80$  лет в различных регионах РФ.

Традиционная клиническая оценка пациентов будет дополнена элементами гериатрической оценки с использованием тестов, выполнимых в условиях практики кардиологического отделения, не имеющего в своем штате врача-гериатра. Набор тестов позволит стратифицировать пациентов по наличию гериатрических синдромов, в т.ч. старческой астении, и провести анализ исходов ОКС в течение года с учетом гериатрического статуса.

## Литература

- Centers for Disease Control and Prevention. MMWR series on public health and aging. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2003; 52: 101-6.
- Nikolich-Zugich J, Goldman DP, Cohen PR, et al. Preparing for an Aging World: Engaging Biogerontologists, Geriatricians, and the Society. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2016; 71(4): 435-4.
- Rich MW, Chyun DA, Skolnick AH, et al. American Heart Association Older Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council; American College of Cardiology; and American Geriatrics Society. Knowledge gaps in cardiovascular care of the older adult population: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Geriatrics Society. Circulation 2016; 133: 2103-22. doi: 10.1161/CIR.0000000000000380.
- Olivari Z, Steffenino G, Savonitto S, et al. BLITZ 4 Investigators. The management of acute myocardial infarction in the cardiological intensive care units in Italy: the 'BLITZ 4 Qualita' campaign for performance measurement. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2012; 1: 143-52.
- Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, et al. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Ann Intern Med 2004; 141: 189-95.
- Radovanovic D, Seifert B, Urban P, et al. AMIS Plus Investigators Validity of Charlson Comorbidity Index in patients hospitalised with acute coronary syndrome. Insights from the nationwide AMIS Plus registry 2002-2012. Heart 2014; 100(4): 288-94.
- Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014; 130: e344-426.
- Roe MT, Goodman SG, Ohman EM, et al. Elderly patients with acute coronary syndromes managed without revascularization insights into the safety of long-term dual antiplatelet therapy with reduced-dose prasugrel versus standard-dose clopidogrel. Circulation 2013; 128: 823-33.
- Bueno H, Betriu A, Heras M, et al. TRIANA Investigators. Primary angioplasty vs. fibrinolysis in very old patients with acute myocardial infarction: TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio eN Ancianos) randomized trial and pooled analysis with previous studies. Eur Heart J 2011; 32: 51-60.
- Savonitto S, Cavallini C, Petronio AS, et al. Italian Elderly ACS Trial Investigators. Early aggressive versus initially conservative treatment in elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a randomized controlled trial. JACC Cardiovasc Interventions 2012; 5: 906-16.
- Damman P, Clayton T, Wallentin L, et al. Effects of age on long-term outcomes after a routine invasive or selective invasive strategy in patients presenting with non-ST segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative analysis of individual data from the FRISC II - ICTUS - RITA-3 (FIR) trials. Heart 2012; 98: 207-13.
- Roe MT, Goodman SG, Ohman EM, et al. Elderly patients with acute coronary syndromes managed without revascularization insights into the safety of long-term dual antiplatelet therapy with reduced-dose prasugrel versus standard-dose clopidogrel. Circulation 2013; 128: 823-33.
- De Luca G, Dirksen MT, Spaulding CS, et al. Impact of age on long-term outcome after primary angioplasty with bare-metal or drug-eluting stent (from the DESERT Cooperation). Am J Cardiol 2013; 112: 181-6.
- Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, et al. Agedependent effect of abciximab in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary interventions. Circulation 2006; 114: 2040-6.
- Clegg A, Young J, Iliff S, et al. Frailty in elderly people. Lancet 2013; 381: 752-62.
- De Servi S, Cavallini C, Dellavalle A, et al.; ROSAI-2 Investigators. Non-ST-elevation acute coronary syndrome in the elderly: treatment strategies and 30-day outcome. Am Heart J 2004; 147: 830-6.
- Schiele F, Meneveau N, Seronde MF, et al. Reseau de Cardiologie de Franche Comte. Changes in management of elderly patients with myocardial infarction. Eur Heart J 2009; 30: 987-94.
- Babunashvili AM, Dundua DP, Kartashov DS, et al. Coronary Angioplasty and Stenting in Patients Older Than 80 Years: Immediate and Long-Term Results. Kardiologia 2016; (7): 54-62. Russian (Бабунашвили А. М., Дундуа Д. П., Карташов Д. С. и др. Коронарная ангиопластика и стентирование у пациентов старше 80 лет: непосредственные и отдаленные результаты. Кардиология 2016; (7): 54-62). DOI: 10.18565/cardio.2016.7.54-62.
- Morici N, Savonitto S, Murena E, et al. Causes of death in patients 75 years of age with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. Am J Cardiol 2013; 112: 1-7.
- Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, et al.; After Eighty study investigators. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial. Lancet 2016; 387: 1057-65. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01166-6.
- Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with myocardial infarction, myocardial injury, and nonelevated troponins. Am J Med 2016; 129: 446. e5-446.e21.
- Lopes RD, Gharacholou SM, Holmes DN, et al. Cumulative incidence of death and rehospitalization among the elderly in the first year after NSTEMI. Am J Med 2015; 128: 582-90.
- Dodson JA, Geda M, Krumholz HM, et al. Design and rationale of the comprehensive evaluation of risk factors in older patients with AMI (SILVER-AMI) study. BMC Health Services Research 2014; 14: 506.
- Angeli F, Verdecchia P, Savonitto S, et al. Early invasive versus selectively invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: Impact of age Catheter Cardiovasc. Interv 2014; 83: 686-701.
- Petroni T, Zaman A, Georges J-L, et al; Primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction in nonagenarians. Heart 2016; 102: 1648-54 originally published online July 13, 2016.
- Christiansen EC, Wickstrom KK, Henry TD, et al. Comparison of functional recovery following percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction in three age groups (<70, 70 to 79, and >80 years). Am J Cardiol 2013; 112: 330-5.
- Taratukhin EO. Patient-centered medicine. A new reality. Russian Journal of Cardiology 2016; (9): 79-83. Russian (Таратухин Е.О. Пациент-центрированная медицина. Новая реальность. Российский кардиологический журнал 2016; (9): 79-83). DOI:10.15829/1560-4071-2016-9-79-83.

## Обструктивное апноэ сна как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: лечить или не лечить?

Драпкина О. М.<sup>1,2</sup>, Дуболазова Ю. В.<sup>1</sup>, Корнеева О. Н.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова” Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва; <sup>3</sup>ЗАО “Группа компаний “Медси”. Москва, Россия

В настоящее время доказано наличие взаимосвязи между обструктивным апноэ сна (ОАС) и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Распространенность этих патологических процессов увеличивается с возрастом. Если предрасполагающие факторы риска ССЗ достаточно изучены, и разработаны меры их профилактики, то факторы риска и профилактика ОАС требуют дальнейшего изучения. В частности, особый интерес представляет собой исследование влияния ОАС на развитие и течение сердечной недостаточности, а также эффективность и безопасность CPAP (continuous positive airway pressure) терапии у пациентов с различными фенотипами сердечной недостаточности. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что пациенты с не леченным

тяжелым ОАС имеют повышенный риск фатальных и нефатальных событий, по сравнению с людьми, которые храпят во сне. В обзоре представлены данные клинических исследований, отражающие современное состояние проблемы.

**Ключевые слова:** обструктивное апноэ сна, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, сердечная недостаточность.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(3): 68–74  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-68-74>

Поступила 27/04-2016

Принята к публикации 12/12-2016

### Obstructive sleep apnea as cardiovascular risk factor: to treat or not?

Drapkina O. M.<sup>1,2</sup>, Dubolazova Yu. V.<sup>1</sup>, Korneeva O. N.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow; <sup>2</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health. Moscow; <sup>3</sup>LLC “Group of companies “Medsi”. Moscow, Russia

Recently, there is thoroughly established relation of the obstructive sleep apnea (OSA) relation with increased cardiovascular diseases (CVD) risk. The prevalence of such pathological processes increases with the age. If predisposing factors to CVD are studied well enough, and there are ways for prevention, risk factors and prevention of OSA require further investigation. Particularly, an interesting point of consideration is the influence of OSA on the development and course of heart failure, and efficacy and safety of CPAP treatment in patients with various phenotypes of heart failure. The results of a range of studies point on the increased

risk of fatal and non-fatal events in patients with non-treated severe OSA, comparing to snorers. In the review, we present data of studies reflecting current state of the problem.

**Key words:** obstructive sleep apnea, obesity, cardiovascular disorders, heart failure.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(3): 68–74  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-68-74>

АГ — артериальная гипертензия, АГИ — индекс апноэ/гипноэ, АД — артериальная гипертония, ГЗТ — гормонзаместительная терапия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОАС — обструктивное апноэ сна, ПЖ — правый желудочек, ПСГ — полисомнография, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, CPAP — continuous positive airway pressure.

### Введение

Обструктивное апноэ сна (ОАС) — нарушение дыхания, которое возникает вследствие коллапса верхних дыхательных путей во время сна и способствует их приходящей обструкции. Во время эпизодов обструкции дыхательных путей, несмотря на дыхательные усилия диафрагмы в дыхательных путях, отсутствует поток воздуха. Это приводит

к повторяющимся циклам гипоксемии и пробуждения и в свою очередь к фрагментации сна. Пациенты с ОАС зачастую страдают от плохого качества сна, повышенной дневной сонливости, снижения качества жизни, депрессии, снижения внимания, подвергаются повышенному риску дорожно-транспортных происшествий. Помимо этого, существуют данные о взаимосвязи между наличием, тяжестью

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (910) 454-11-32

e-mail: Drapkina@bk.ru

[Драпкина О. М.\* — д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, и.о. директора, <sup>2</sup>профессор кафедры факультетской терапии, Дуболазова Ю. В. — к.м.н., с.н.с., Корнеева О. Н. — к.м.н., врач-кардиолог].

ОСА и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1].

### Распространенность

Синдром ОСА часто остается не диагностированным. Согласно исследованиям из США, он присутствует у 7-18 млн человек в США, а тяжелая степень ОСА — у 1,8-4 млн человек. Распространенность увеличивается с возрастом. По данным Wisconsin Sleep Cohort Study, опубликованным в 1993г, в возрасте 30-60 лет 9% женщин и 24% мужчин имели нарушение дыхания во сне, индекс апноэ/гипопноэ (АГИ)  $\geq 5$  в час [2]. В этой возрастной категории у 2% женщин и 4% мужчин был синдром ОСА [2]. Современные исследования в США показали, что у 10% мужчин в возрасте 20-49 лет и 17% таковых в возрасте 50-70 лет была, по крайней мере, умеренная степень ОСА при АГИ  $\geq 15$  в час, тогда как соответствующие показатели для женщин в этом возрасте составляли 3% и 9%, соответственно [1]. У 92% женщин и 80% мужчин нарушения дыхания во сне не диагностируются [3].

Распространенность ОСА среди детей менее изучена, но исследователи отмечают увеличение числа подростков, которые часто имеют ожирение и сонливость и/или гиперактивность.

Распространенность синдрома ОСА в других странах только изучается. В Англии ОСА встречается в 0,3% случаев, а в Израиле и Австралии в 20-25% [3].

Результаты сравнительно недавнего популяционного исследования, выполненного в Швейцарии с использованием современной регистрирующей техники, свидетельствуют о большой распространенности умеренного — тяжелого ОСА (АГИ  $\geq 15$  в час) у 50% мужчин и у 23% женщин [3]. Лишь у незначительного количества этих пациентов отмечены симптомы сонливости.

Данных о распространенности ОСА в России пока не достаточно.

Для возникновения ОСА имеет значение возраст. ОСА встречается в 2-3 раза чаще среди пожилых пациентов  $>65$  лет, по сравнению с лицами в возрасте 30-64 лет и составляет ~65% [2, 3].

Среди мужчин частота распространения ОСА выше в 2-3 раза по сравнению с женщинами. Этому способствует распределение жира по мужскому типу — отложение в области шеи. Кроме того, половые гормоны могут влиять на нейрогенный контроль мышц-дилататоров верхних дыхательных путей.

В популяционных исследованиях, в которых оценивалась частота синдрома ОСА, у женщин отмечалось снижение возможности возникновения ОСА по сравнению с мужчинами. Вероятность раннего выявления у них была меньше. После установления диагноза ОСА с помощью полисомнографии (ПСГ) коэффициент выживаемости был меньше

у женщин, чем у мужчин [1]. Вероятно, это обусловлено диагностикой ОСА.

В трех больших эпидемиологических исследованиях продемонстрировано, что распространенность ОСА среди женщин возрастает после менопаузы [4, 5]. В этих исследованиях, у женщин, принимавших гормонзаместительную терапию (ГЗТ), частота ОСА была такой же, как и у женщин в пременопаузе. Исследователи делают вывод, что женщины в постменопаузе имеют вероятность появления умеренного и тяжелого синдрома ОСА в 3 раза чаще по сравнению с женщинами, находящимися в пременопаузе. У женщин, получающих ГЗТ, вероятность возникновения ОСА на половину ниже, чем у тех, кто ее не получает [6].

Целесообразно также отметить, что этническая принадлежность также может играть роль в развитии ОСА. У афроамериканцев предрасположенность к ОСА более высокая, чем у представителей европеоидной расы [2]. У азиатских народов в силу анатомических особенностей строения головы и шеи (более короткое основание черепа, более острый изгиб основания черепа, более узкие верхние дыхательные пути и относительная ретрогнатия) с повышением индекса массы тела (ИМТ) и окружности шеи возрастает риск ОСА. Поэтому в развитии ОСА среди европеоидной и азиатской популяции значимую роль играет ожирение.

**Диагностика ОСА.** Диагноз ОСА основывается на данных исследования сна — ПСГ, в течение которого оцениваются эпизоды апноэ и гипопноэ. Затем рассчитывается АГИ, который представляет собой количество апноэ и гипопноэ за час сна. Апноэ — отсутствие потока воздуха: снижение до  $\leq 10\%$  от исходного уровня продолжительностью  $\geq 10$  сек. Гипопноэ — снижение потока воздуха более чем на 30% от исходного уровня на  $\geq 10$  сек и сопровождающееся снижением сатурации кислородом на  $\geq 3\%$  или пробуждением. В соответствии с современными рекомендациями событие считается обструктивным, если удовлетворяет следующим критериям: наличие храпа во время события; повышенное инспираторное сглаживание (плато) волны, отражающей давление в носовых ходах и/или связь парадоксального движения грудной клетки и абдоминального респираторного реактивного сопротивления по данным амплитуды плетизмографии. Событие считается центральным, если ни один из этих критериев не встречается. АГИ считается нормальным при значении  $< 5$  в час. Легкая степень ОСА диагностируется при АГИ 5-15 в час, средняя 15-30 в час, тяжелая — при АГИ  $> 30$  в час. Синдром ОСА имеет место, если ОСА сопровождается симптомами дневной сонливости, которые обычно определяются с помощью Эпвортской шкалы сонливости (Epworth sleepiness scale) с пороговым значением 10 баллов (максимально 24). Однако АГИ

не единственный параметр, характеризующий ОАС, и методы определения ОАС остаются предметом обсуждения. Отмечено, что частота пробуждений и степень ночной десатурации связаны с соответствующими патофизиологическими аспектами. Также следует иметь в виду, что определение гиппноэ изменилось с течением времени, и в зависимости от этих понятий, распространение ОАС может значительно варьировать. В некоторых исследованиях для определения ОАС применяли индекс респираторных нарушений — параметр, рассчитываемый с помощью респираторной полиграфии, описывающий количество событий за час регистрации (не сна). Таким образом, полагают, что данные прошлых исследований, например, с использованием индекса респираторных нарушений вместо АГИ, могут быть не воспроизводимыми при таком определении.

**Предрасполагающие факторы.** Предрасполагающими факторами ОАС являются пожилой возраст, мужской пол, курение, применение миорелаксантов и эндокринные нарушения, такие как гипотиреоз и акромегалия, однако наиболее важный фактор — ожирение. В исследовании Wisconsin Sleep Cohort Study, в котором приняли участие 690 пациентов, средний возраст — 46 лет, повышение массы тела на 10% было связано с увеличением АГИ на 32% по сравнению со стабильным весом, и 6-кратным ростом риска развития умеренного или тяжелого ОАС (АГИ  $\geq 15$  в час) [2]. С другой стороны, снижение массы тела уменьшало степень тяжести ОАС. С патофизиологической точки зрения это оправдано, т.к. наряду с повышением накопления жира, вероятность сужения и коллапса верхних дыхательных путей во сне возрастает. Анатомические факторы — макроглоссия, аденотонзиллярная гипертрофия, ретрогнатия, назальная обструкция, также предрасполагают к ОАС.

**Патофизиология.** Считают, что следующие ключевые механизмы являются первостепенными в патофизиологии сердечно-сосудистых последствий ОАС: интермиттирующая гипоксия, гиперкапния, фрагментация сна, колебания внутригрудного давления. Уникальный паттерн интермиттирующей гипоксии — короткие периоды десатурации, сопровождающиеся реоксигенацией, возможно, являются ключевыми патофизиологическими факторами, приводящими к нежелательному воздействию ОАС на сердечно-сосудистую систему. Предполагают, что интермиттирующая гипоксия и пробуждения порождают три основных механизма, патофизиологически связанных с сердечно-сосудистыми последствиями ОАС. Эти механизмы следующие: гиперсимпатикотония, окислительный стресс, системное воспаление. Механическое воздействие из-за массивного колебания внутригрудного давления вероятно также играет важную роль. Неэффе-

ктивные дыхательные усилия, направленные против закрытой голосовой щели, генерируют отрицательное внутригрудное давление и, таким образом, повышают разницу между внутрисердечным и внесердечным давлением, а также постнагрузку на левый желудочек (ЛЖ). К тому же, отрицательное внутригрудное давление приводит к засасыванию крови в правый желудочек (ПЖ), что в свою очередь повышает преднагрузку на него. С другой стороны, гипоксия приводит к легочной вазоконстрикции и повышенной постнагрузке на ПЖ. У здоровых лиц при выполнении пробы Мюллера, заключающейся в попытке после глубокого выдоха произвести вдох с закрытыми ноздрями и голосовой щелью, для симулирования обструктивного апноэ, происходит снижение функции ЛЖ — снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ, а также достоверное изменение объема левого предсердия (ЛП). Интересно, что при выполнении пробы Мюллера также происходит деформация ПЖ.

Следует отметить, что ограничение сна само по себе может индуцировать признаки сердечно-сосудистой дисфункции, включая нарушение диастолической функции ЛЖ, ЛП и эндотелиальной функции у здоровых людей. Это отражает тот факт, что депривация сна может также играть важную роль в развитии ССЗ.

**ОАС и сердечно-сосудистая система.** Исследования, выполненные в течение последних 10 лет, выявили не только связь между ОАС, распространением и частотой основных факторов риска артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД), но и тот факт, что ОАС тяжелой степени само по себе является маркером неблагоприятного исхода. Исследование [7] показало, что пациенты с тяжелым не леченным ОАС имеют достоверно более высокий риск фатальных и не фатальных сердечно-сосудистых событий по сравнению со здоровыми. Средняя продолжительность этого наблюдения составила 10,1 лет.

Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что пациенты с не леченным тяжелым ОАС также имеют повышенный риск фатальных и не фатальных событий, по сравнению с просто храпящими людьми, пациентами с легкой-средней степенью ОАС и пациентами с ОАС лечеными с помощью CPAP терапии. В группе пациентов, обратившихся в центр сна ( $n=1022$ , 68% с ОАС со средним АГИ 35 в час), риск комбинированной конечной точки инсульта и смерти после медианы наблюдения, составившей 3,4 года, был достоверно выше у пациентов с ОАС по сравнению с группой контроля (скорректированное отношение рисков 1,97) [8]. По данным не скорректированного анализа у пациентов с ОАС также был выше риск смерти, который, однако, не имеет статистической достоверности после поправки на демографические и сердечно-сосудистые факторы риска [8].

Когортное исследование 1116 женщин выявило, что у пациентов с не леченным ОАС (АГИ  $\geq 30$  в час) риск сердечно-сосудистой смертности был в несколько раз выше, чем у пациентов без ОАС, в то время как у женщин с тяжелым ОАС леченным с помощью СРАР и женщин с легким или умеренным ОАС (АГИ 10-29 в час) исходы были такими же, как и у лиц без ОАС [9]. Также было показано, что среди 939 пациентов  $\geq 65$  лет тяжелое ОАС (АГИ  $\geq 30$  в час) ассоциировано с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности по сравнению с теми, у кого нет ОАС (АГИ  $< 10$  в час). В то время как у пациентов, леченных с помощью СРАР, и лиц из группы контроля был одинаковый прогноз [10].

Таким образом, наличие ОАС тяжелой степени свидетельствует о повышенном сердечно-сосудистом риске, а хорошая приверженность СРАР терапии вероятно снижает этот риск. Однако необходимо дальнейшее изучение основополагающих механизмов.

**Сердце и ОАС.** Известно, что ОАС является фактором, связанным с развитием СН. Объяснить это можно тем, что ОАС представляет собой группу факторов риска, которые могут приводить к заболеваниям сердца и в конечном итоге к СН, а также влиянием ОАС непосредственно на структуру и функцию ЛЖ.

ФВ ЛЖ наиболее часто используемый параметр определения систолической функции ЛЖ. Однако систолическая функция ЛЖ может быть нарушена до того как это может быть диагностировано с помощью эхокардиографии. Нет доказательств того, что ОАС само по себе связано с достоверным снижением ФВ ЛЖ у пациентов без явной сердечно-сосудистой патологии. В то же время выводы нескольких исследований свидетельствуют о связи между тяжестью ОАС и значением скорости кровотока в миокарде ЛЖ по данным тканевой доплерографии и оценки деформации миокарда (strain) — показатели систолической функции ЛЖ, которые более чувствительны, чем ФВ ЛЖ [11-13]. Влияние ОАС на сердце схематично представлено на рисунке 1.

В исследовании [11] у пациентов с ОАС и пограничными значениями артериального давления (АД) (40 пациентов с АГИ  $> 15$  в час со средним систолическим АД 142 мм рт.ст.) показано схожее снижение систолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана по сравнению с пациентами соответствующей возрастной группы с АГ и отсутствием ОАС (40 пациентов со средним систолическим АД 152 мм рт.ст.) — 6 vs 6 см/сек, но более низкую систолическую скорость движения фиброзного кольца митрального клапана по сравнению с группой контроля — 6 vs 7 см/сек. В работе [12] продемонстрировано уменьшение глобальной продольной деформации ЛЖ у пациентов с ОАС —

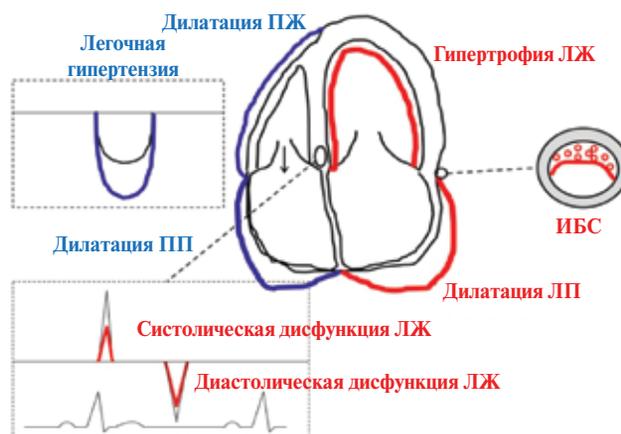


Рис. 1 Схематичное представление влияния ОАС на структуру и функцию сердца (модифицировано из [1]).

Примечание: справа обозначено влияние на левые отделы сердца, слева — влияние на легочное кровообращение и правые отделы сердца. ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие.

( $n=32$ ), средний АГИ =37 в час, непосредственно после сна по сравнению с показателями перед сном (перед сном — 20,7 после сна — 19,1); группа контроля отсутствовала. В обоих исследованиях на фоне СРАР терапии был достигнут положительный результат в виде улучшения систолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана у пациентов с ОАС и нормализации глобальной продольной деформации ЛЖ [11, 12].

Стоит отметить, что малозаметные изменения в систолической функции ЛЖ также были обнаружены у пациентов с ожирением, у которых, однако, не оценивали ОАС.

**Диастолическая функция ЛЖ.** ОАС также связано с диастолической дисфункцией ЛЖ. В ранних исследованиях [14] с использованием доплерографической эхокардиографии, но не тканевого доплера, было обнаружено, что у пациентов с ОАС (средний АГИ 44 в час) наиболее вероятно нарушение расслабления ЛЖ, по сравнению с группой контроля схожей по возрасту и ИМТ — 15/27 vs 3/15. В исследованиях с применением тканевого доплера другие исследователи систематически обнаруживали более низкую скорость трансмитрального кровотока — раннего диастолического наполнения ( $e'$ ) и/или более высокое соотношение пиковой скорости раннего трансмитрального потока ( $E$ ) к  $e'$  у пациентов с ОАС по сравнению с группой контроля [15]. При сравнении 56 пациентов с ОАС (средний АГИ 30 в час) и 50 пациентов группы контроля со схожим ИМТ и АД (средний АГИ 2,6 в час) получили более низкое значение  $e'$  и более высокое соотношение  $E/e'$  — 10,6 vs 9,4, у пациентов с ОАС [15]. В исследовании [11] соотношение  $E/e'$  у пациентов с АГ было выше, чем у здоровых лиц из группы контроля. У пациентов с ОАС оно было таким же, как и у лиц с АГ,

но достоверное различие между пациентами с ОАС и группой контроля отсутствовало. По данным [11] у 37 пациентов на фоне СРАР терапии со средней продолжительностью 26 нед. отмечалось улучшение показателей диастолической функции ЛЖ, включая повышение соотношения  $E/A$  с 1,0 до 1,4, снижение времени изоволюметрического расслабления с 0,09 до 0,07 сек и  $E/e'$  с 9 до 8. Продемонстрировано значительное повышение показателя  $e'$  и снижение соотношения  $E/e'$  с 18 до 8 в неконтролируемом исследовании среди 47 пациентов с тяжелым ОАС (средний АГИ 63 в час) после 1 года СРАР терапии: применение  $>4,5$  ч за ночь у всех пациентов [16].

Размер ЛП является отражением диастолической функции ЛЖ. Некоторые авторы сообщают о худшей диастолической функции в сочетании с увеличенным объемом ЛП у пациентов с ОАС по сравнению с группой контроля. У пациентов с ОАС отмечен больший индекс объема ЛП ( $24,9$  мл/ $m^2$ ) по сравнению с группой контроля ( $18,5$  мл/ $m^2$ ); имело место увеличение индекса объема ЛП в соответствии с тяжестью ОАС [15]. В исследовании [11] описано снижение индекса объема ЛП у 37 пациентов на фоне СРАР терапии. В неконтролируемом исследовании [16] показано достоверное снижение индекса объема ЛП с  $45$  мл/ $m^2$  до  $21$  мл/ $m^2$  наряду с улучшением диастолической функции на фоне СРАР терапии в течение 12 мес. [16].

**ХСН и ОАС.** В настоящее время существуют доказательства повышенного риска возникновения ХСН у лиц с ОАС. По данным исследования [17], в которое были включены 6424 человека, и всем пациентам проведена ПСГ (средний АГИ 4,4 в час) скорректированный относительный риск ХСН для наибольшего квартиля по сравнению с наименьшим квартилем АГИ составил 2,38. Согласно исследованию Sleep Heart Health Study (1927 мужчин со средним АГИ 6,23 в час и 2495 женщин со средним АГИ 2,7 в час в возрасте  $>40$  лет, без ССЗ или ХСН), риск случайной ХСН был выше у мужчин с ОАС, чем без него [18]. В недавнем анализе исследований Atherosclerosis Risk In Communities и Sleep Heart Health Study, в которые были включены 752 мужчины и 893 женщины без ССЗ, только у женщин выявлена достоверная связь между ОАС и ХСН или смертью после среднего периода наблюдения в 13,6 лет [19].

У пациентов с установленной ХСН нарушения дыхания во сне встречаются очень часто. У пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, присутствуют в основном две формы нарушений дыхания во сне: ОАС и центральное апноэ сна. Следует отметить, что при центральном апноэ сна применение адаптивной серво-вентиляции не улучшает исходы, а у пациентов с ХСН со сниженной ФВ отмечается повышенная смертность при ее использовании [20].

Влияние ОАС на течение ХСН со сниженной ФВ может быть различным. У многих пациентов с ХСН со сниженной ФВ имеется сопутствующее ОАС, которое может быть следствием ожирения или может быть связано с перемещением жидкости в организме при горизонтальном положении тела в ночное время (отек шеи). У пациентов с ХСН со сниженной ФВ и сопутствующим ОАС имеются более выраженные признаки гиперсимпатикотонии по сравнению с таковыми без ХСН, а проведение СРАР терапии уменьшает их выраженность [20]. Среди пациентов с ХСН ( $n=60$ ) со сниженной ФВ (средняя ФВ ЛЖ 22%) с нарушением дыхания во сне ( $n=43$ ) (преимущественно ОАС, АГИ  $\geq 15$  в час) мышечная симпатическая нервная активация была выше по сравнению с пациентами без ОАС ( $n=17$ ) (АГИ  $<15$  в час) — 58 vs 50 импульсов/мин [21]. Среди 17 пациентов с ХСН со сниженной ФВ и ОАС (АГИ  $>20$  в час) применение СРАР терапии в течение 1 мес. ( $n=9$ ) по сравнению с теми, кто не применял СРАР ( $n=8$ ), привело к достоверному снижению активности симпатических нервов мышц [22]. Аналогичные результаты были опубликованы относительно вариабельности сердечного ритма и барорефлекторной чувствительности, а именно ее уменьшения на фоне СРАР терапии [23, 24].

Обсервационное исследование 164 пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ  $<45\%$ , показало, что у пациентов ( $n=37$ ) с не леченным ОАС умеренной или тяжелой степени (средний АГИ 33 в час) отмечалась более высокая смертность — 24% vs 12%, чем у пациентов без ОАС или ОАС легкой степени [25].

Влияние СРАР терапии на ФВ ЛЖ было оценено в двух исследованиях. В небольшом рандомизированном исследовании с участием 24 пациентов с ХСН со сниженной ФВ на фоне СРАР терапии в течение 1 мес. отмечено достоверное повышение ФВ с 25,0% до 30,8% ( $p=0,001$ ) по сравнению с теми, у кого она не применялась [1]. При изучении влияния СРАР терапии в течение 3 мес. на ФВ ЛЖ у пациентов с СН со сниженной ФВ обнаружено увеличение ФВ ЛЖ с 37,6% до 42,6% ( $p=0,04$ ) [26]. Таким образом, данные относительно влияния СРАР терапии на ХСН со сниженной ФВ и ОАС многообещающие. Однако клиническую пользу СРАР терапии необходимо доказать до того, как она будет применяться в лечении пациентов с ХСН со сниженной ФВ в клинической практике. Исключения могут составить пациенты с симптоматическим ОАС, которым показано симптоматическое лечение, несмотря на наличие заболеваний сердца.

**ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ.** В отличие от ХСН со сниженной ФВ пока не существует отдельных рекомендаций по лечению пациентов с ХСН с сохраненной ФВ. Однако нарушения дыхания во сне, в основном ОАС, часто встречаются при ХСН

с сохраненной ФВ. До сих пор не утихает дискуссия о патофизиологической основе ХСН с сохраненной ФВ. Одной из гипотез является нарушение функции коронарного эндотелия под влиянием сопутствующей патологии, в т.ч. ОАС [27]. В свете теории о наличии различных фенотипов СН с сохраненной ФВ, можно предположить, что ОАС может являться своеобразным фактором риска у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, гипертоников [28]. Недавнее исследование среди пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и в основном сохраненной ФВ ЛЖ, подвергшихся катетерной абляции показало, что ОАС было независимым предвестником смерти и госпитализации по поводу ХСН [29]. На рисунке 2 схематично представлены вероятные взаимодействия между ОАС, СД, АГ и ССЗ.

Наличие ОАС непосредственно влияет на основные факторы риска АГ и СД. ОАС может влиять напрямую на структуру и функцию сердца, возникновение и прогрессирование ишемической болезни сердца, ФП, что, в свою очередь, может привести к СН как со сниженной, так и с сохраненной ФВ в зависимости от преобладания того или иного фенотипа ХСН [28].

Представленные выше исследования дают клиницисту еще одну возможность для улучшения прогноза и исходов лечения пациентов с ССЗ. К сожалению, крупных многоцентровых исследований в данной области пока недостаточно. В этом ключе интересными представляются результаты исследования SAVE (Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints Study), опубликованные в августе 2016г. В исследовании были включены 2717 пациентов в возрасте 45-75 лет с умеренной-тяжелой степенью ОАС и ССЗ или цереброваскулярным заболеванием. Пациенты были разделены на две группы. В одной группе пациентам проводилась CPAP терапия плюс стандартное лечение, в другой только стандартное лечение. Первичной комбинированной точкой была смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, инсульт или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, ХСН и транзиторной ишемической атаки. Вторичной конечной точкой являлись другие сердечно-сосудистые исходы, качество жизни, храп, дневная сонливость и настроение. Большинство участников были мужчины с умеренным-тяжелым ОАС и минимальной сонливостью. В группе CPAP терапии средняя продолжительность приверженности CPAP терапии составила 3,3 ч за ночь, средний АГИ снизился с 29 событий в ч исходно до 3,7 событий в ч за период наблюдения. После среднего периода наблюдения 3,7 лет события первичной конечной точки произошли у 229 (17%) участников в группе CPAP терапии и у 207 (15,4%) пациентов в группе стандартного лечения (отношение рисков в группе CPAP, 1.10; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,91-1,32;

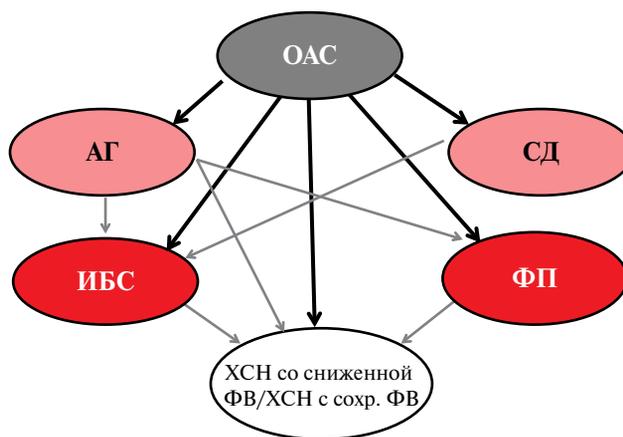


Рис. 2 (модифицировано [1]) Возможное взаимодействие между классическими сердечно-сосудистыми факторами риска и заболеваниями сердца, роль ОАС.

Примечание: черные стрелки — влияние ОАС на факторы риска/заболевания сердца, которые наряду с ОАС могут приводить к ХСН.

$p=0,34$ ). Достоверного влияния на индивидуальную или другую сочетанную сердечно-сосудистую конечную точку не выявлено. На фоне CPAP терапии достоверно уменьшался храп, дневная сонливость, улучшалось качество жизни и настроение участников. Таким образом, исследователи делают заключение о том, что CPAP терапия в сочетании со стандартным лечением ССЗ, по сравнению только лишь со стандартной терапией не предотвращает сердечно-сосудистые события у пациентов с умеренной-тяжелой степенью ОАС и доказанными ССЗ [30].

## Заключение

Данные клинических исследований свидетельствуют о взаимосвязи между ОАС и риском сердечно-сосудистых событий, в основном инсульта. В некоторых работах показано, что CPAP терапия снижает систолическое АД, улучшает эндотелиальную функцию и чувствительность к инсулину. Обсервационные исследования свидетельствуют о том, что у леченных таким образом пациентов снижается уровень сердечно-сосудистых осложнений и смерти от сердечно-сосудистых причин. Однако в настоящее время недостаточно данных в отношении благоприятного воздействия лечения ОАС на сердечно-сосудистую смертность, базирующихся на твердых клинических конечных точках. В прошлом ОАС рассматривалось как фактор риска АГ и развития ССЗ и инсульта. Результаты исследования SAVE позволяют судить о том, что снижение ОАС не изменяет конечные точки. Однако авторы исследования отмечают, что наличие сильной устойчивой взаимосвязи ОАС и ССЗ в эпидемиологических исследованиях нельзя не принимать во внимание и существует вероятность того, что в данном исследовании не была четко определена необходи-

мая продолжительность лечения для модификации риска, связанного с ОАС. Возможно, продолжительность применения CPAP в течение ночи была недостаточной (средняя продолжительность в исследовании SAVE составила 3,3 ч за ночь). Однако на основании результатов этого исследования назначение CPAP терапии с целью снижения количества сердечно-сосудистых событий в будущем у асимптомных пациентов с ОАС и доказан-

ным заболеванием сердца не рекомендуется. Продолжающиеся в настоящее время исследования, в т.ч. ISAACC (Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) in Patients With Acute Coronary Syndrome and Obstructive Sleep Apnea (OSA)), возможно, дадут больше информации о влиянии CPAP терапии на возникновение и прогрессирование ССЗ, а также позволят разработать индивидуальную тактику ведения полиморбидных пациентов с ОАС.

## Литература

- Maeder MT, Schoch OD, Rickli H. A clinical approach to obstructive sleep apnea as a risk factor for cardiovascular disease. *Vascular Health and Risk Management* 2016; 12: 85-103.
- Young T, Finn L, Peppard PE, et al. Sleep Disordered Breathing and Mortality: Eighteen-Year Follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep*. 2008 Aug 1; 31(8): 1071-8.
- Downey R, Rowley JA, Wickramasinghe H, Gold P, <http://emedicine.medscape.com/article/295807-overview>.
- Shahar E, Redline S, Young T, et al. Hormone replacement therapy and sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(9): 1186-92.
- Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(9): 1181-5.
- Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA* 2004; 291(16): 2013-6.
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365 (9464): 1046-53.
- Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005; 353(19): 2034-41.
- Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, de la Cruz-Moron I, et al. Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment: A cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156(2): 115-22.
- Martinez-Garcia MA, Campos-Rodriguez F, Catalan-Serra P, et al. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(9): 909-16.
- Butt M, Dwivedi G, Shantsila A, et al. Left ventricular systolic and diastolic function in obstructive sleep apnea: Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Circ Heart Fail* 2012; 5(2): 226-33.
- Haruki N, Takeuchi M, Kanazawa Y, et al. Continuous positive airway pressure ameliorates sleep-induced subclinical left ventricular systolic dysfunction: Demonstration by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11(4): 352-8.
- Wang D, Ma GS, Wang XY, et al. Left ventricular subclinical dysfunction associated with myocardial deformation changes in obstructive sleep apnea patients estimated by real-time 3d speckle-tracking echocardiography. *Sleep Breath*. Epub 2015 May 24.
- Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, et al. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: Effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation* 2005; 112(3): 375-83.
- Oliveira W, Campos O, Bezerra Lira-Filho E, et al. Left atrial volume and function in patients with obstructive sleep apnea assessed by real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21(12): 1355-61.
- Colish J, Walker JR, Elmayergi N, et al. Obstructive sleep apnea: Effects of continuous positive airway pressure on cardiac remodeling as assessed by cardiac biomarkers, echocardiography, and cardiac MRI. *Chest* 2012; 141(3): 674-81.
- Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: Cross-sectional results of the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(1): 19-25.
- Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 2010; 122(4): 352-60.
- Roca GQ, Redline S, Claggett B, et al. Sex-specific association of sleep apnea severity with subclinical myocardial injury, ventricular hypertrophy, and heart failure risk in a community-dwelling cohort: The atherosclerosis risk in communities-sleep heart health study. *Circulation* 2015; 132(14): 1329-37.
- Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2015; 373(12): 1095-105.
- Spaak J, Egri ZJ, Kubo T, et al. Muscle sympathetic nerve activity during wakefulness in heart failure patients with and without sleep apnea. *Hypertension* 2005; 46(6): 1327-32.
- Usui K, Bradley TD, Spaak J, et al. Inhibition of awake sympathetic nerve activity of heart failure patients with obstructive sleep apnea by nocturnal continuous positive airway pressure. *JACC* 2005; 45(12): 2008-11.
- Gilman MP, Floras JS, Usui K, et al. Continuous positive airway pressure increases heart rate variability in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Clin Sci(Lond)* 2008; 114(3): 243-9.
- Ruttanaumpawan P, Gilman MP, Usui K, et al. Sustained effect of continuous positive airway pressure on baroreflex sensitivity in congestive heart failure patients with obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2008; 26(6): 1163-8.
- Wang H, Parker JD, Newton GE, et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *JACC* 2007; 49(15): 1625-31.
- Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, et al. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 361-6.
- Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *JACC* 2013; 62(4): 263-71.
- Samson R, Jaiswal A, Ennezat PV, et al. Clinical Phenotypes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(1): e002477.
- Shah RV, Abbasi SA, Heydari B, et al. Obesity and sleep apnea are independently associated with adverse left ventricular remodeling and clinical outcome in patients with atrial fibrillation and preserved ventricular function. *Am Heart J* 2014; 167(4): 620-6.
- McEvoy D, Antic NA, Heeley E, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *NEJM N Engl J Med* 2016; 375: 919-31.

# Изучение долгожительства: современный статус проблемы и перспективы. Часть 1

Котовская Ю. В.<sup>1,2</sup>, Ткачева О. Н.<sup>2</sup>, Рунихина Н. К.<sup>2</sup>, Каштанова Д. А.<sup>2,3</sup>, Бойцов С. А.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО “Российский университет дружбы народов” Министерства образования и науки Российской Федерации. Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО “Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова” Министерства здравоохранения Российской Федерации — ОСП “Российский геронтологический научно-клинический центр”. Москва; <sup>3</sup>ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва; <sup>4</sup>ФГБУ “Российский кардиологический научно-производственный комплекс” Минздрава России. Москва, Россия

Увеличение продолжительности жизни определяет стремительный рост числа людей пожилого и старческого возрастов. Различия между хронологическим и биологическим возрастом, между скоростью старения разных людей дают основания для изучения биологических и генетических факторов долгожительства. В серии обзорных статей суммированы результаты исследований в этих областях. Однако помимо фундаментального научного интереса общее старение населения и долгожительство тесно связаны с медико-социальными вопросами организации гериатрической помощи. Несмотря на высокий интерес, долгожительство остается во многом недостаточно изученным и понятным явлением.

Представленный обзор охватывает широкий спектр изучения проблем долгожительства — от генетических исследований до медико-социальных проблем.

**Ключевые слова:** долгожительство, старение, программы “100-летний гражданин”, комплексная гериатрическая оценка.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(3): 75–80  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-75-80>

Поступила 21/11-2016

Принята к публикации 20/03-2017

## The study of longevity: recent updates and further direction. Part 1

Kotovskaya Yu. V.<sup>1,2</sup>, Tkacheva O. N.<sup>2</sup>, Runikhina N. K.<sup>2</sup>, Kashtanova D. A.<sup>2,3</sup>, Boytsov S. A.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia. Moscow; <sup>2</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU) — SD “Russian Gerontological Scientific-Clinical Center”. Moscow; <sup>3</sup>National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow; <sup>4</sup>Russian Cardiological Research-and-Production Complex of the Ministry of Health. Moscow, Russia

The increase of life duration leads to a sharp growth of the older and senile persons number. Differences in chronological and biological ages, of the velocity of ageing in different persons, make it to study biological and genetic factors of longevity. In the series of reviews we summarize the results of studies in these areas. However, except the fundamental scientific interest, general ageing of population and longevity are related to medical and social issues on the geriatric care organization. Regardless the high interest, longevity is still underinvestigated. The

review focuses on the wide spectrum of longevity issues — from genetics to medical and social problems.

**Key words:** longevity, ageing, a centenarian, complex geriatrician assessment.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(3): 75–80  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-75-80>

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет 2 типа, ФР — факторы риска, АРОЕ2 — аполипопротеин Е2, FOXO3a — forkhead box O3 (белок, кодируемый геном FOXO3).

### Причины изучения долгожителей

Увеличение продолжительности жизни — общемировая тенденция, определяющая стремительный рост пропорции людей пожилого и старческого возрастов. Однако долгожительство, опреде-

ленное Всемирной организацией здравоохранения как достижение возраста  $\geq 90$  лет, остается редким явлением. Люди, прожившие  $\geq 100$  лет (экстремальные или сверхдолгожители), представляют собой особую популяцию, которая разительно отличается

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (916) 634-67-35

e-mail: kotovskaya@bk.ru

[Котовская Ю. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и персонализированной медицины ФПК МР МИ, <sup>2</sup>руководитель лаборатории сердечно-сосудистого старения, Ткачева О. Н. — д.м.н., профессор, директор, Рунихина Н. К. — д.м.н., заместитель директора, Каштанова Д. А. — аспирант отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний, <sup>3</sup>м.н.с. лаборатории биологии старения и биоинформатики, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, и.о. директора].

даже от людей, относящихся к категории очень пожилого возраста (80-90 лет), и долгожителей 90-99 лет.

С возрастом увеличивается количество смертей от всех болезней, ассоциированных со старением, — ишемической болезни сердца (ИБС), онкологических заболеваний, сахарного диабета 2 типа (СД-2), болезни Альцгеймера. Иными словами, старение — основной общий фактор риска (ФР) всех возраст-ассоциированных заболеваний. Повышение содержания холестерина липопротеидов низкой плотности — одного из наиболее изученных и подвергающихся агрессивной коррекции ФР ИБС, самой частой причины смерти пожилых людей, — ассоциировано с трехкратным увеличением риска, а старение с 30 до 80 лет повышает смертность в 100-1000 раз.

Принимая, что старение — распространенный и основной ФР всех возраст-ассоциированных заболеваний, логичным представляется заключение, что пока старение само по себе не замедлено, все попытки профилактики любого возраст-ассоциированного заболевания приведут лишь к замене одного заболевания другим. Почему надо воздействовать именно на процессы старения, а не на заболевания, с ним связанные? Эффект воздействия на отдельное заболевание очень мал: статистическое моделирование показывает, что отдаление развития рака приведет к увеличению популяции пожилых людей только на 0,8% в течение 50 лет. Замедление же старения приведет к росту популяции на ~7%, при этом большинство людей будут сохранять свою независимость от окружающих в обслуживании и не будут инвалидизированы. Более того, замедление старения принесет популяции социальную выгоду в 7,1 трлн долларов [1].

Обсуждая вопросы старения, следует помнить, что хронологический и биологический возраст не эквивалентны. Хорошо известно, что некоторые люди выглядят моложе своего хронологического возраста, другие, напротив, старше. Следовательно, необходимо изучение биологии старения для понимания, почему одни люди стареют быстрее, а другие медленнее. Одним из проявлений экстремальной скорости старения являются редкие прогероидные синдромы. Идентификация генетических мутаций, ответственных за развитие этих синдромов, позволила предположить, что нестабильность генома может быть важным механизмом старения [2].

Изучение противоположной группы — долгожителей и людей с экстремально долгой продолжительностью жизни, может, напротив, выявить генетические и биологические детерминанты замедления старения. Люди, достигшие или перешагнувшие 100-летний рубеж, — уникальный пример замедленного старения. Следует помнить, что истинное замедление старения может обсуждаться только

в том случае, если увеличивается продолжительность периода здоровой жизни без заболеваний; именно это наблюдается у многих долгожителей. Анализ таких исследований как New England Centenarian Study [3], LLFS (Long Life Family Study) [4] свидетельствует о том, что люди с исключительной продолжительностью жизни лишь малую часть своей жизни были больны, и длительность периода здоровья у них приближается к длительности жизни. Исследования у долгожителей указывают на значительное отдаление возраста начала большинства возраст-ассоциированных заболеваний, в т.ч. артериальной гипертензии (АГ), сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, рака, СД-2, инсульта, остеопороза, болезни Альцгеймера. Это означает, что долгожители живут не только дольше, но имеют лучшее здоровье. И хотя большинство долгожителей избегает возраст-ассоциированных заболеваний или начинает страдать ими позже [5], часть людей достигают долгожительства, несмотря на наличие одной или нескольких подобных болезней [3, 6].

Исследования, в т.ч. ранее выполненные в стране, подтвердили гетерогенность долгожителей и особенности распространенности возраст-ассоциированных заболеваний среди сверхдолгожителей. Обследование долгожителей Санкт-Петербурга показало, что если частота выявления заболеваний сердечно-сосудистой системы среди людей 90-99 лет ( $n=342$ ) составляла 99,7%, то среди достигших  $\geq 100$  лет ( $n=38$ ) только 36,9% [7]. Исследование состояния сердечно-сосудистой системы у 100 жителей Новосибирска в возрасте от 83 до 105 лет, среди них 65 долгожителей от 91 года до 105 лет, показало, что ИБС — стабильная стенокардия напряжения II и III функционального класса в возрастной подгруппе  $< 91$  года была диагностирована достоверно чаще, чем у долгожителей: 68,57% и 47,69%, соответственно ( $p < 0,005$ ) [8]. Обследование 201 долгожителя г. Саратова — 118 человек в возрасте 90-99 лет, 83 — в возрасте  $\geq 100$  лет, показало, что частота СД-2 среди них составила 0,9%, при этом оба случая этого заболевания были обнаружены у людей 90-99 лет, но не у перешагнувших 100-летний рубеж [9].

Таким образом, накопленные данные позволяют предполагать, что долгожители обладают некими защитными факторами, которые позволяют им жить долго, несмотря на проблемы со здоровьем. Различия между хронологическим и биологическим возрастом, между скоростью старения разных людей дают основания для изучения биологических и генетических факторов. В экспериментальных исследованиях на животных установлены несколько механизмов замедления старения. Исследования, направленные на подтверждение существования этих механизмов у людей-долгожителей, могут помочь валидировать их значение для старения

человека, а изучение популяций людей, достигших исключительного долголетия ( $\geq 100$  лет), направлено на выявление специфических для человека механизмов замедления старения.

#### **Долгожительство и наследственность**

Считают, что продолжительность жизни на 15-30% определяется наследственными факторами, установлена прямая корреляция между продолжительностью жизни родителей и их биологических детей [10, 11]. Однако, достижения современной медицины, включая профилактические меры и лечение, значительно продлили продолжительность жизни более поздних поколений относительно предполагаемой на основании анализа наследственности. Например, продолжительность жизни современных потомков родителей, умерших от сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с наследственной гиперлипидемией, значительно больше, благодаря липид-снижающими препаратами и операциями коронарной реваскуляризации. Но, несмотря на значительные достижения медицины, долгожительство остается редким явлением.

Существование семей, члены которых из поколения в поколение достигают экстремального возраста, указывает на роль генетических факторов. Имеются данные, показывающие, что потомки родителей, достигших возраста 70 лет, имеют большую вероятность жить дольше, чем потомки родителей с более короткой продолжительностью жизни; эта ассоциация становится тем сильнее, чем больше продолжительность жизни родителей. Более того, эта взаимосвязь еще более выражена в семьях с экстремальным долгожительством. Родственникам людей, достигших столетнего возраста, в 4-5 раз чаще свойственно долгожительство, а родственники-мужчины в 17 раз чаще перешагивают 100-летний рубеж [12]. Родители 100-летних в 7 раз чаще доживали до возраста  $\geq 90$  лет по сравнению с родителями людей с обычной продолжительностью жизни [13].

Поиск генетических факторов, определяющих скорость старения, важен для планирования стратегий, которые могут замедлить процессы старения.

Поскольку экстремальное долгожительство наследуется, изучение семей 100-летних позволит выявить его генетические детерминанты. Семейное долгожительство, вероятно, опосредовано некими защитными факторами от возраст-ассоциированных заболеваний, которые наследуются детьми от родителей. Долгожители и их потомки характеризуются меньшей распространенностью и более поздним началом ИБС, АГ, СД-2, болезни Альцгеймера и онкологии [13-16]. Такая "наследственная защита" была подтверждена в нескольких крупных исследованиях. Проспективное 23-летнее популяционное исследование показало, что частота болезни Альцгеймера на 43% ниже среди людей, чьи

родители достигли экстремального долголетия, по сравнению с потоками людей с обычной продолжительностью жизни [16]. Подобная ассоциация была обнаружена и в исследовании популяции людей, чьи родители характеризовались меньшей степенью долгожительства. Вторичный анализ исследования DPP (Diabetes Prevention Program) [17], крупного клинического исследования, спланированного для сравнения стратегий профилактики СД-2 у пациентов с высоким риском его развития, показал, что долгожительство родителей было ассоциировано с более отсроченным развитием СД. При этом, чем больше была продолжительность жизни родителей, тем позже развивался СД у их детей. Значение продолжительности жизни родителей как фактора, предупреждающего развитие СД-2, оказался столь же сильным, как и эффект метформина, который в исследовании DPP использовался для его профилактики. Эти результаты показывают, что большая продолжительность жизни родителей сильно ассоциирована с состоянием здоровья потомков даже в популяциях с меньшей степенью долгожительства.

#### **Факторы окружающей среды и экстремальное долгожительство**

Несмотря на то, что влияние окружающей среды может оказывать значительный эффект на здоровье и продолжительность жизни, создается впечатление, что это не столь важно в случае долгожителей, особенно достигающих  $\geq 100$  лет. Исследование, в котором сравнивались люди с экстремальным долгожительством со своими современниками-недолгожителями, выявило, что долгожители, с той же частотой, что и люди с меньшей продолжительностью жизни, имели избыточную массу тела или ожирение [18]. Более того, пропорция долгожителей, которые курили, ежедневно употребляли алкоголь, не имели регулярной физической активности, не придерживались низкокалорийной диеты в среднем возрасте, была сопоставима с таковой в группе сравнения. Среди столетних 60% мужчин и 30% женщин были курильщиками. Иными словами, долгожители не вели более здоровый образ жизни по сравнению с недолгожителями.

В то же время, результаты исследования скрининговых метаболических ФР — общего холестерина, триглицеридов и глюкозы крови натощак, у долгожителей г. Саратова показывают, что люди с экстремальным долгожительством ( $\geq 100$  лет) характеризуются их достоверно меньшими значениями:  $176,4 \pm 30,6$  мг/дл,  $87,2 \pm 17,7$  мг/дл и  $4,8 \pm 2,2$  ммоль/л, соответственно, чем долгожители 90-99 лет:  $206,6 \pm 34,9$  мг/дл,  $113,6 \pm 44,6$  мг/дл и  $6,1 \pm 2,1$  ммоль/л, соответственно (для всех параметров  $p < 0,05$ ) [9].

В целом, приведенные данные поддерживают наблюдение, что люди с экстремальной продолжи-

тельностью жизни обладают некими генетическими факторами, которые либо защищают их от воздействия окружающей среды, и, по-видимому, являются определяющими для состояния их здоровья, либо проявляются некими “благоприятными” фенотипам.

#### **Генетические аспекты экстремального долгожительства**

В течение последнего десятилетия долгожители, в т.ч. люди, достигшие возраста  $\geq 100$  лет, являются объектом активного изучения в различных гетерогенных популяциях Северной и Южной Америки, а также некоторых гомогенных популяций мормонов, евреев-ашкеназов, жителей Исландии, Окинавы, Японии, Италии, Ирландии, Дании. Целью этих исследований была идентификация генов, ассоциированных с долгожительством и биологическими путями старения, приводящими к долгожительству. Эти исследования подразумевали как выявление геномных ассоциаций в крупных популяциях, так и анализ генов-кандидатов.

Напомним, что важным отличием исследований генома от исследований генов-кандидатов является низкая подверженность всякого рода искажающим влияниям. Ожидалось, что результаты таких исследований предоставят результаты о новых механизмах долгожительства, однако ни одно из них не дало значимых результатов после соответствующего статистического анализа [19, 20]. Единственным исключением стала находка APOE2 (аполипопротеин E2) генотипа, однако и к его идентификация следует относиться с осторожностью, поскольку аллель APOE4 (аполипопротеин E4), несущий более высокий риск развития деменции вследствие болезни Альцгеймера, редко встречается в популяции [21].

Существует несколько объяснений этим разочарывающим результатам [22]. Во-первых, принимая во внимание, что распространенность частых вариантных генов составляет от 5% до 49% в популяции, при исследовании такого редкого события, как экстремальное долгожительство (1 случай на 6-10 тыс.), могут быть упущены еще более редкие генотипы. Такой подход недооценивает необходимость полногеномного секвенирования или полного экзомного секвенирования для выявления редких мутаций. Во-вторых, глобальное исследование генома в генетически гетерогенных популяциях требует крупных когорт для выявления различий на уровне генома и идентификации относительно редких генетических вариантов. Это означает, что большинство исследований не достигают статистической силы для получения подобных результатов.

Не удивительно, что много важных генетических открытий было сделано в популяциях с относительно низким генетическим разнообразием. Примерами могут служить исландская популяция,

исходящая из небольшого числа основателей и насчитывающая ~500 тыс. человек, или более крупная популяция амишей или евреев-ашкеназов [23-26]. Преимущество изучения генетически гомогенных популяций было подтверждено в недавнем исследовании, которое показало, что дополнительное включение одного еврея-ашкеназа привносит в эту когорту по сравнению с добавлением одного европейца в когорту европейского происхождения идентичного размера [26].

Существует несколько причин, почему изучение генетически гомогенных популяций может быть более эффективным [22]. Во-первых, такие популяции могут характеризоваться большей частотой носителей определенного генотипа, ассоциированного с основным эффектом (например, рак груди у евреев-ашкеназов, вызываемый мутациями генов *BRCA*). Во-вторых, в гомогенных популяциях чаще встречаются варианты генов с однонуклеотидными полиморфизмами, которые могут быть редкими в общей популяции. В результате возникает возможность статистического анализа генетических данных, в т.ч. редких генотипов, ассоциированных с долгожительством. В-третьих, могут оказаться статистически значимыми полиморфизмы, не достигающие порога статистической значимости при геномных исследованиях. Наконец, возможно, что фенотип определяется комбинацией многочисленных полиморфных вариантов. Так например, был выявлен 281 полиморфизм, отличающий долгожителей от контроля [20].

Несмотря на то, что поиск генов, ассоциированных с долгожительством, сопряжен с многочисленными трудностями, удалось изучить ряд генов, ассоциированных с ФР сердечно-сосудистых заболеваний, болезнью Альцгеймера, СД-2 и другими возраст-ассоциированными заболеваниями. Привлекательна гипотеза, что у долгожителей не встречаются гены, ассоциированные с болезнями, и они обладают более “совершенным” геномом. Однако геномные исследования показали, что у долгожителей обнаруживают такое же количество генотипов, ассоциированных с болезнями, как и в контроле. Более того, полное геномное секвенирование 44 долгожителей выявило, что они являются носителями в общей сложности 227 ауtosомных и 7 сцепленных с X-хромосомой полиморфных вариантов, которые могут вызывать заболевания согласно базе данных ClinVar [27]. Среди этих вариантов были и ассоциированные с болезнью Паркинсона, болезнью Альцгеймера, нейродегенеративными, онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Несмотря на более чем 95-летнюю экспозицию к этим генам риска, никто из долгожителей не страдал заболеваниями, ассоциированными с генами, носителем которых он был. Эти наблюде-

ния привели к заключению, что существуют защитные ассоциированные с долгожительством гены, которые замедляют старение или защищают от манифестации специфических возраст-ассоциированных заболеваний.

Если геномный подход оказался не особенно полезным для того, чтобы идентифицировать гены, ассоциированные с долголетием, то некоторые исследования генов-кандидатов оказались успешными.

Для исследования были выбраны несколько генов, участвующих в старении, в отношении которых предполагалось, что некоторые полиморфизмы могут быть ассоциированы с долголетием. Эти гены включали *PON1* (paraoxonase 1, параоксоназа 1) [28-30], инсулиноподобного фактора роста-1 (*IGF-1*) [31, 32], гены цитокинов, гены, кодирующие ферменты с антиокислительной активностью (супероксид дисмутазы) [33] и компоненты липидного метаболизма [34]. Другие гены, вовлеченные в процессы старения человека, а не только ответственные за долгожительство, были отобраны на основании базы данных Aging Gene Database ([genomics.senescence.info/genes](http://genomics.senescence.info/genes)). Следует отметить, что далеко не все полученные результаты привели к улучшению понимания биологии старения и долголетия. Это может быть проиллюстрировано примером FOXO3a (forkhead box O3, белок, кодируемый геном *FOXO3*) — валидированного генотипа, воспроизводимо ассоциированного с долгожительством. Этот генотип достаточно часто встречается, идентифицированы его однонуклеотидные полиморфизмы с локализацией в интронной или некодирующей части, но, несмотря на изучение гена несколькими исследовательскими группами, пока не обнаружены его функциональные мутации, которые могли бы привести к нарушению функции синтезируемого белка [35]. Исследования клеток с различными вариантами генотипа FOXO3a также не выявили функциональных изменений. Наконец, пока не идентифицирован фенотип, связанный с генотипами FOXO3a, и для самих генотипов не установлено ассоциации с повышенным или, наоборот, сниженным риском заболеваний. Нет и единого мнения о том, каковы будут последствия, если лекарственный препарат переместит FOXO3a из ядра в цитоплазму: приведет ли это к долголетию или, наоборот, уменьшит продолжительность жизни [36].

Помимо традиционных проблем и недостатков ассоциативных исследований, особенно в современную эру “больших данных”, получаемых при полногеномном секвенировании [37], существует и другая проблема — выбор адекватной группы контроля для когорты с экстремальным долгожи-

тельством. Проблема заключается в том, что идеальная группа контроля — это люди того же срока рождения, что и долгожители, но не достигшие такого долгожительства, уже скончались. Один из подходов для преодоления этой проблемы — разработка исследований инновационного экспериментального дизайна, в которых потомки долгожителей, унаследовавшие половину своего генома от 100-летнего родителя, сравниваются со своими современниками соответствующего возраста без анамнеза долгожительства родителей [38].

## Заключение

Факторы, определяющие долгожительство, многообразны и нуждаются в дальнейшем изучении. Помимо факторов, представляющих фундаментальный научный интерес, общее старение населения и долгожительство тесно сопряжены с медико-социальными вопросами организации гериатрической помощи. В настоящее время глубина старения увеличивается наряду с продолжительностью жизни, это ведет к неизбежному “накоплению” возраст-ассоциированных заболеваний и сопряжено с необходимостью определения мишеней и поиска механизмов для увеличения здорового, активного, работоспособного периода жизни. Примером такого старения могут служить люди с замедленным фенотипом старения, долгожители, перешагнувшие столетний рубеж.

В части 2 этой работы будет продолжен анализ генетических и молекулярных механизмов старения, потенциальных терапевтических подходов к замедлению старения, освещена программа “100-летний гражданин” ([clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), NCT02876809), проводящаяся при взаимодействии ведущих научных учреждений РФ: ФГБОУ ВО “Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Министерства здравоохранения РФ ОСП “Российский геронтологический научно-клинический центр”, ФГБУ “Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства”, ФГБОУ ВО “Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ”, ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Министерства здравоохранения РФ при поддержке Департамента труда и социальной защиты населения города Москвы и благотворительных организаций (Фондом Елены и Геннадия Тимченко, Фондом “Артист”).

## Литература

- Goldman DP, Cutler D, Rowe JW, et al. Substantial health and economic returns from delayed aging may warrant a new focus for medical research. *Health Aff (Millwood)* 2013; 32(10): 1698-705.
- Martin GM. Genetic modulation of senescent phenotypes in *Homo sapiens*. *Cell* 2005; 120(4): 523-32.
- Andersen SL, Sebastiani P, Dworkis DA, et al. Health span approximates life span among many supercentenarians: compression of morbidity at the approximate limit of life span. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012; 67(4): 395-405.
- Sebastiani P, Sun FX, Andersen SL, et al. Families Enriched for Exceptional Longevity also have Increased Health-Span: Findings from the Long Life Family Study. *Front Public Health* 2013; 1: 38.
- Evans CJ, Ho Y, Daveson BA, et al. Place and cause of death in centenarians: a population-based observational study in England, 2001 to 2010. *PLoS Med* 2014; 11(6): e1001653.
- Ailshire JA, Beltran-Sanchez HEM, Crimmins, Becoming centenarians: disease and functioning trajectories of older US Adults as they survive to 100. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015; 70(2): 193-201.
- Pushkova ES, Lenskaya LV. Longevity in Saint-Petersburg. *Biomeditsinskiy Journal* 2003; 4(29): 32-4. Russian (Пушкова Э. С., Ленская Л. В., Долгожительство в Санкт-Петербурге. *Биомедицинский журнал* 2003; 4(29): 32-4).
- Shabalin AV, Voevoda MI, Chernih NI, et al. Longevity — the model for study of ageing. *Bulletin of SB RAMS* 2006; 4(122): 11-21. Russian (Шабалин А. В., Воевода М. И., Черных Н. И. и др. Долгожительство — модель изучения процесса старения. *Бюллетень СО РАМН* 2006; 4(122): 11-21).
- Denisova TP, Malinova LI, Cherevatova OM, et al. Age-dependent dynamics of screening metabolic parameters in long-livers and its biophysical estimation. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2015; 11(1): 28-31. Russian (Денисова Т. П., Малинова Л. И., Череватова О. М. Возраст-зависимая динамика скрининговых метаболических параметров у долгожителей и ее биофизическая оценка. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2015; 11(1): 28-31).
- Schoenmaker M, de Craen AJ, de Meijer PH, et al. Evidence of genetic enrichment for exceptional survival using a family approach: the Leiden Longevity Study. *Eur J Hum Genet* 2006; 14(1): 79-84.
- Westendorp RG, van Heemst D, Rozing MP, et al. Nonagenarian siblings and their offspring display lower risk of mortality and morbidity than sporadic nonagenarians: The Leiden Longevity Study. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57(9): 1634-7.
- Perls TT, Wilmoth J, Levenson R, et al. Life-long sustained mortality advantage of siblings of centenarians. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(12): 8442-7.
- Atzmon G, Schechter C, Greiner W, et al. Clinical phenotype of families with longevity. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52(2): 274-7.
- Adams ER, Nolan VG, Andersen SL, et al. Centenarian offspring: start healthier and stay healthier. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(11): 2089-92.
- Altmann-Schneider I, van der Grond J, Slagboom PE, et al. Lower susceptibility to cerebral small vessel disease in human familial longevity: the Leiden Longevity Study. *Stroke* 2013; 44(1): 9-14.
- Lipton RB, Hirsch J, Katz MJ, et al. Exceptional parental longevity associated with lower risk of Alzheimer's disease and memory decline. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58(6): 1043-9.
- Florez H, Ma Y, Crandall JP, et al. Parental longevity and diabetes risk in the Diabetes Prevention Program. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011; 66(11): 1211-7.
- Rajpathak SN, Liu Y, Ben-David O, et al. Lifestyle factors of people with exceptional longevity. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(8): 1509-12.
- Beekman M, Nederstigt C, Suchiman HE, et al. Genome-wide association study (GWAS)-identified disease risk alleles do not compromise human longevity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(42): 18046-9.
- Sebastiani P, Solovieff N, Dewan AT, et al. Genetic signatures of exceptional longevity in humans. *PLoS One* 2012; 7(1): e29848.
- Nebel A, Kleindorp R, Caliebe A, et al. A genome-wide association study confirms APOE as the major gene influencing survival in long-lived individuals. *Mech Ageing Dev* 2011; 132(6-7): 324-30.
- Milman S, Barzilai N. Dissecting the Mechanisms Underlying Unusually Successful Human Health Span and Life Span. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015; 6(1): a025098.
- Atzmon G, Pollin TI, Crandall J, et al. Adiponectin levels and genotype: a potential regulator of life span in humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63(5): 447-53.
- Atzmon G, Barzilai N, Surks MI, et al. Genetic predisposition to elevated serum thyrotropin is associated with exceptional longevity. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(12): 4768-75.
- Atzmon G, Cho M, Cawthon RM, et al. Evolution in health and medicine Sackler colloquium: Genetic variation in human telomerase is associated with telomere length in Ashkenazi centenarians. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107 Suppl 1: 1710-7.
- Carmi S, Hui KY, Kochav E, et al. Sequencing an Ashkenazi reference panel supports population-targeted personal genomics and illuminates Jewish and European origins. *Nat Commun* 2014; 5: 4835.
- Freudenberg-Hua Y, Freudenberg J, Vacic V, et al. Disease variants in genomes of 44 centenarians. *Mol Genet Genomic Med* 2014; 2(5): 438-50.
- Bonafe M, Marchegiani F, Cardelli M, et al. Genetic analysis of Paraoxonase (PON1) locus reveals an increased frequency of Arg192 allele in centenarians. *Eur J Hum Genet* 2002; 10(5): 292-6.
- Franceschi C, Olivieri F, Marchegiani F, et al. Genes involved in immune response/inflammation, IGF1/insulin pathway and response to oxidative stress play a major role in the genetics of human longevity: the lesson of centenarians. *Mech Ageing Dev* 2005; 126(2): 351-61.
- Marchegiani F, Marra M, Spazzafumo L, et al. Paraoxonase activity and genotype predispose to successful aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61(6): 541-6.
- Kojima T, Kamei H, Aizu T, et al. Association analysis between longevity in the Japanese population and polymorphic variants of genes involved in insulin and insulin-like growth factor 1 signaling pathways. *Exp Gerontol* 2004; 39(11-12): 1595-8.
- van Heemst D, Beekman M, Mooijaart SP, et al. Reduced insulin/IGF-1 signalling and human longevity. *Aging Cell* 2005; 4(2): 79-85.
- Mecocci P, Polidori MC, Troiano L, et al. Plasma antioxidants and longevity: a study on healthy centenarians. *Free Radic Biol Med* 2000; 28(8): 1243-8.
- Barzilai N, Atzmon G, Derby CA, et al. A genotype of exceptional longevity is associated with preservation of cognitive function. *Neurology* 2006; 67(12): 2170-5.
- Kahn AJ. FOXO3 and related transcription factors in development, aging, and exceptional longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015; 70(4): 421-5.
- Monsalve M, Olmos Y. The complex biology of FOXO. *Curr Drug Targets* 2011; 12(9): 1322-50.
- Lawrence RW, Evans DM, Cardon LR. Prospects and pitfalls in whole genome association studies. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2005; 360(1460): 1589-95.
- Barzilai N, Gabriely I, Gabriely M, et al. Offspring of centenarians have a favorable lipid profile. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49(1): 76-9.

## Роль нарушений углеводного обмена в старении сердца

Акашева Д. У.<sup>1</sup>, Покшубина И. А.<sup>2</sup>, Плохова Е. В.<sup>1</sup>, Ткачева О. Н.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ООО “Международный центр охраны здоровья”. Москва; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО “Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова” Министерства здравоохранения Российской Федерации — ОСП “Российский геронтологический научно-клинический центр”. Москва

Собственное старение сердца характеризуется структурно-функциональными изменениями, обусловленными только пожилым возрастом при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний. Нарушения углеводного обмена, в основе которых лежит инсулинорезистентность, часто встречаются у пожилых людей, и усугубляют процессы старения организма, в т.ч. сердца. Структурные изменения сердца при его старении характеризуются развитием концентрического ремоделирования миокарда левого желудочка, а функциональные — нарушением диастолической функции при сохранной систолической. В представленном обзоре описывается влияние старения и нарушений углеводного обмена на структуру и функцию миокарда, и обсуждается все более очевидный факт, что ран-

нее выявление, коррекция нарушений углеводного обмена и инсулинорезистентности могут предотвратить или задержать прогрессирование возраст-ассоциированной сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** старение сердца, диастолическая дисфункция, сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(3): 81–86  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-81-86>

Поступила 10/11-2016

Принята к публикации 02/12-2016

### Carbohydrate metabolism disorders in the heart ageing

Akasheva D. U.<sup>1</sup>, Pokshubina I. A.<sup>2</sup>, Plokhova E. V.<sup>1</sup>, Tkacheva O. N.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow; <sup>2</sup>LLC “International Center for Health Protection”. Moscow; <sup>3</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU) — SD “Russian Gerontological Scientific-Clinical Center”. Moscow, Russia

The heart itself ageing is characterized by structural and functional changes, determined just by older age, even in absence of cardiovascular pathology. Carbohydrate metabolism disorders, based upon the insulin resistance, are common in elderly, and worsen the processes of ageing, including the heart. Structural changes in the heart are characterized by development of concentric remodelling of the left ventricle myocardium, and functional — by diastolic function impairment, with saved systolic function. The review focuses on the influence of ageing and carbohydrate metabolism disorders on the

structure and function of myocardium, and the obvious fact is discussed, that earlier screening and correction of insulin resistance and glucose metabolism disorders might prevent or delay the progression of age-related heart failure.

**Key words:** heart ageing, diastolic dysfunction, diabetes type 2, insulin resistance.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(3): 81–86  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-81-86>

ИР — инсулинорезистентность, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ, ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, N-проМНП — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида.

С преклонным возрастом связано немало болезней, но главной причиной смерти в старости являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1]. Пожилой возраст — один из основных факторов риска (ФР) развития ССЗ. С одной стороны, возрастные изменения сердца усиливаются под влиянием других факторов сердечно-сосудистого риска, таких как артериальная гипертензия, курение, ожирение, сахарный диабет (СД) и гиперхолестеринемия, с другой, собственное старение сердца является независимым ФР развития ССЗ [2, 3]. Наруше-

ния структуры и функции сердца, связанные только с увеличением возраста человека при отсутствии других факторов сердечно-сосудистого риска, принято называть старением сердца. Существование последнего, учитывая его сходство с проявлениями возраст-ассоциированных ССЗ, подвергается иногда сомнению. Тем не менее, развитие собственного старения сердца было доказано в исследованиях у животных, для которых общепринятые для человека ФР ССЗ не характерны, например, у мушек рода *Drosophila* [4] и грызунов [5], а также у людей

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (903) 526-44-81

e-mail: dariga-akasheva@yandex.ru

[Акашева Д. У.\* — к. м. н., в. н. с. отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний, Покшубина И. А. — врач-кардиолог, Плохова Е. В. — к. м. н., н. с. отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний, Ткачева О. Н. — д. м. н., профессор, директор].

пожилого возраста без клинических проявлений ССЗ [6]. Связь нарушений углеводного обмена с возраст-ассоциированными изменениями сердца, по данным клинических исследований, явилась предметом обсуждения настоящего обзора.

#### **Структурно-функциональные изменения сердца с возрастом**

Одним из основных возрастных изменений сердца является гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ). Еще Фремингемское исследование ~30 лет назад показало, что у здоровых людей, не страдающих артериальной гипертензией, с возрастом толщина стенок ЛЖ действительно увеличивается [7]. Развитие гипертрофии миокарда ЛЖ с возрастом происходит за счет уменьшения числа кардиомиоцитов и увеличения степени выраженности интерстициального фиброза.

Значительные изменения с возрастом происходят в выносящем тракте ЛЖ — сдвиг аорты вправо, сужение угла между аортой и межжелудочковой перегородкой (МЖП), которые оказывают влияние на гемодинамику. Кроме того, у людей >65 лет имеется выпячивание в базальном сегменте МЖП — S-образный изгиб [8]. При асимметричном утолщении МЖП в базальном сегменте толщина свободной стенки ЛЖ изменяется мало [9, 10].

Если развитие возрастной гипертрофии миокарда не вызывает сомнений, то данные о связи возраста с массой миокарда ЛЖ (ММЛЖ) противоречивы. Результаты Фремингемского исследования показали, что, по результатам эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования, у пожилых людей индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) был гораздо выше, чем в группе молодых. Однако такая закономерность была выявлена в общей популяции, вероятно, за счет пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией миокарда, в то время как в группе людей без ССЗ такая тенденция отсутствовала [11]. Учитывая развитие с возрастом гипертрофии миокарда ЛЖ без увеличения массы миокарда, а также некоторое уменьшение размеров ЛЖ, у людей без ССЗ отмечается высокая распространенность концентрического ремоделирования миокарда ЛЖ.

Известно, что возрастные изменения миокарда также связаны с увеличением отложения коллагена, преимущественно в интерстициальном и периваскулярном пространствах [12]. Развитие коллагеновых волокон, или фиброз, приводит к снижению эластичности, уменьшению податливости, увеличению жесткости ЛЖ и развитию диастолической дисфункции у людей пожилого возраста.

Помимо увеличения числа коллагеновых волокон, в сердце пожилых людей отмечается отложение амилоида и кальция. У лиц >80 лет амилоид в левом предсердии был выявлен у >80%. Он накапливается в основном в интерстиции субэндокардиального слоя и в прилежащем миокарде [13]. Кальций

у пожилых людей откладывается, как правило, в проводящей системе сердца и клапанном аппарате, чаще митральном и аортальном, увеличивая вероятность развития соответствующих ССЗ [14].

К функциональным изменениям миокарда, связанным с пожилым возрастом, относят нарушения расслабления миокарда ЛЖ, которое характеризуется по данным ЭхоКГ, снижением раннего диастолического наполнения ЛЖ (пика Е). К 80-ти годам пик Е снижается на ~50% [15]. Снижение пика Е вызывает увеличение наполнения в конце диастолы за счет сокращения предсердия, приводя к увеличению пика А. Усиленное сокращение предсердий способствует гипертрофии предсердий, что увеличивает риск развития фибрилляции предсердий [15, 16]. Снижение раннего и увеличение позднего диастолического наполнения являются признаками диастолической дисфункции I типа и предикторами развития диастолической сердечной недостаточности [17].

В отличие от часто диагностируемой у пожилых людей диастолической дисфункции в покое, систолическая функция, определяемая по фракции выброса, длительно остается сохранной. Однако в ответ на стресс или физическую активность способность сердца к адекватному увеличению фракции выброса с возрастом уменьшается [18, 19].

#### **Инсулинорезистентность (ИР) и нарушения углеводного обмена**

Современное представление понятия нарушенного углеводного обмена предполагает два основных клинических состояния: предиабет, к которому относятся нарушенная толерантность к глюкозе и нарушенная гликемия натощак, и СД. Одним из основных механизмов развития этих состояний считают ИР.

Инсулин, взаимодействуя с рецепторами клеток, делает их проницаемыми для глюкозы. Чем больше уровень глюкозы в крови, тем больше инсулина выделяет поджелудочная железа. Основными инсулин-чувствительными тканями являются мышцы (60-70% захвата глюкозы), печень (~30%) и жировая ткань (до 10%). В состоянии ИР клетки этих тканей становятся менее чувствительными как к эндогенному, так и экзогенному инсулину. При этом нарушения метаболизма касаются не только углеводов, но жиров — увеличение липолиза в адипоцитах и белков — нарушение синтеза белка в мышцах, предрасполагающее к саркопении [20].

ИР тесно связана с ожирением, гипертензией, гипергликемией, синдромом поликистозных яичников и метаболическим синдромом. Как ключевой компонент последнего, ИР также связана с неалкогольной жировой болезнью печени. Вот несколько факторов, участвующих в ее патогенезе в условиях ИР: снижение антилипидного эффекта инсулина, способствующее синтезу триглицеридов,

повышенное высвобождение свободных жирных кислот, их накопление в виде эктопического жира, а также генетическая предрасположенность, условия окружающей среды и нарушения кишечной микробиоты [21]. ИР охватывает широкий спектр расстройств, таких как нарушения сигнальных инсулиновых путей и функции митохондрий [22], микросудистая дисфункция [23] и воспаление [24].

ИР является ФР развития СД и ССЗ. В основе снижения чувствительности к инсулину может лежать нарушение способности инсулина подавлять продукцию глюкозы в печени и/или стимулировать захват глюкозы периферическими тканями. Компенсаторная гиперинсулинемия постепенно переходит в гипоинсулинемию, что сопровождается клиническими признаками СД 2 типа. ИР приводит к усугублению таких ФР ССЗ, как артериальная гипертензия, высокий уровень триглицеридов, низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, и является независимым ФР развития ишемической болезни сердца. Кроме того, ИР увеличивает риск развития СД 2 типа, причем этот риск увеличивается с возрастом у мужчин и женщин.

Золотым стандартом измерения чувствительности тканей к инсулину является эугликемический гиперинсулинемический “клэмп”-тест. Однако методическая сложность проведения этого теста делает невозможным его применение в широкой практике: он используется только в научных исследованиях. С помощью “клэмп”-теста ИР определяют у 25% здоровых людей.

Как метод скрининга ИР наибольшее распространение в клинической практике получил пероральный глюкозо-толерантный тест (ПГТТ) — 2-часовой уровень глюкозы при его проведении. Было отмечено, что между тканевой ИР к инсулину, оцененной с помощью “клэмп”-теста, и инсулиновым ответом на нагрузку глюкозой существует достоверная связь. Действительно, ПГТТ определяет не чувствительность к инсулину, а наличие и степень выраженности гиперинсулинемии, являющейся центральным звеном в патогенезе метаболического синдрома. Поэтому, с клинической точки зрения, представляется более важным определение гиперинсулинемии, а не собственно ИР.

Другим методом оценки ИР является индекс ИР НОМА-IR (НОМеостазис Модел Ассессмент оф Инсулин Ресистанс), который рассчитывается исходя из концентрации иммунореактивного инсулина, определенного радиоиммунологическим методом, и глюкозы:  $\text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \cdot \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$ . Норма индекса НОМА-IR  $< 2,5$  [25]. СД 2 типа относится к состояниям хронической гипергликемии, обусловленной нарушением ИР и относительной инсулиновой недостаточностью. ИР выявляется в 85-90% случаев при диа-

гностике СД 2 типа. Тем не менее, даже при выраженной резистентности тканей к инсулину нарушение регуляции углеводного обмена может отсутствовать, пока не возникнут дефекты в компенсаторных механизмах повышения секреции инсулина. При наличии ИР со временем ресурсы  $\beta$ -клеток истощаются, причем этот процесс может ускоряться на фоне прогрессирующего нарушения метаболизма в тканях. Прогрессирующее повышение концентрации глюкозы в плазме, так называемая глюкозотоксичность, вызывает нечувствительность  $\beta$ -клеток к глюкозе, возможно, при участии реакций окислительного стресса. В состоянии гипергликемии значительный вклад в нарушение секреции инсулина вносит избыточная концентрация свободных жирных кислот — “липотоксичность”, что, в конечном итоге, приводит к функциональным нарушениям и усилению апоптоза.

#### **Влияние ИР на старение сердца**

В настоящее время признают существование “диабетической” кардиомиопатии, в развитии которой главную роль играет гипергликемия и ИР. Было показано, что “метаболическая” кардиомиопатия может предшествовать манифестации СД 2 типа. В шведском когортном исследовании с 9-летним периодом наблюдения и участием 1187 мужчин в возрасте  $\geq 70$  лет без патологии клапанов сердца и хронической сердечной недостаточности (ХСН) было доказано, что ИР является ФР развития декомпенсации сердечной недостаточности независимо от наличия СД 2 типа и обычных ФР ССЗ. ИР в данном исследовании оценивалась с помощью эугликемического “клэмп”-теста, что явилось его сильной стороной, несмотря на моноэтничность и моногендерность выборки пациентов. Сделано предположение, что развитие ХСН на фоне ожирения опосредовано через ИР [26].

В другом проспективном когортном исследовании — Cardiovascular Health Study — участвовало 4425 пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет после исключения у них сердечной недостаточности и СД 2 типа. Это исследование отличалось от предыдущего более широким кругом обследования: определялись уровень мозгового натрийуретического пептида, точнее, его N-концевого предшественника (N-проМНП), а также стандартные ЭхоКГ параметры и тип ХСН: ишемический и неишемический — правда, с ограничением, учитывая отсутствие коронароангиографии.

Это исследование отличал более длительный период наблюдения: средний — 12, максимальный — 19 лет. Таким образом, из 52690 пациенто-лет у 1216 пациентов, в т.ч. у 1103 без предшествующего инфаркта миокарда, развилась впервые ХСН. Развитие ХСН было прямо пропорционально связано с уровнем инсулина/ИР даже после поправки на ряд ФР развития ХСН: возраст, пол, раса, уровень физи-

ческой активности, курение, употребление алкоголя, объем талии, уровень артериального давления, общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности [27].

Данное исследование не только подтвердило прежние представления о связи ИР с риском развития ХСН, но и расширило их. Связь ИР с развитием ХСН у пациентов без перенесенного ИМ позволила пойти вразрез с точкой зрения о решающей роли коронарной болезни сердца в развитии ХСН.

Более высокий уровень инсулина натощак у участников был достоверно связан с большими размерами левого предсердия, ММЛЖ и окружности талии. Связь между уровнем инсулина и аномальными показателями ЭхоКГ — увеличение размера предсердий и массы миокарда, была ранее отмечена и другими исследователями [28, 29]. Но авторы, используя дополнительные статистические поправки, показали, что данные ЭхоКГ изменения не ослабили, а усилили связь ИР с развитием ХСН [27].

Что касается уровня N-проМНП, то он оказался вопреки ожиданиям, обратно пропорционально связанным с уровнем инсулина. Авторы объяснили эту находку связью высокого уровня инсулина с ожирением, ссылаясь на результаты исследования, в котором уровень N-проМНП был ниже у людей с ожирением в сравнении с лицами с нормальным весом [30].

Исследование Cardiovascular Health Study показало, что ПГТТ, в сравнении с другими показателями ИР, наиболее сильно отражает связь последней с развитием ХСН. По мнению авторов, неконтролируемая гипергликемия, которая появляется, когда уровень инсулина уже не в состоянии поддерживать эугликемию, может оказывать дополнительное влияние на развитие ХСН. Таким образом, пациенты с гипергликемией и ИР могут получить большую пользу от коррекции этого ФР. А вот соотношение триглицериды/холестерин липопротеидов высокой плотности, как показало исследование, менее связано с развитием ХСН и является суррогатным показателем ИР в отличие от более чувствительного маркера ИР — уровня инсулина крови.

В процессе старения в миокарде происходит два типа патологических изменений: гипертрофия кардиомиоцитов и интерстициальный фиброз. Гипертрофия миокарда ЛЖ коррелирует с ИР, а интерстициальный фиброз больше зависит от уровня гипергликемии [31, 32]. Интерстициальный фиброз увеличивает жесткость ЛЖ, что, в свою очередь, является одним из важных патологических механизмов развития диастолической дисфункции.

Взаимосвязь между ИР и гипертрофией миокарда ЛЖ изучалась в исследовании, проводившемся в течение 20 лет в Швеции, в котором принимали участие 475 мужчин >70 лет; 157 из них

страдали артериальной гипертензией. Продемонстрировано, что показатели ПГТТ коррелировали с ИММЛЖ, но, ни относительная толщина стенок ЛЖ, ни ИММЛЖ не были связаны с уровнем глюкозы и инсулина натощак, проинсулина — предшественника инсулина, при расщеплении которого образуется инсулин и С-пептид. Это же исследование показало, что проявления ИР различны при разных формах геометрии ЛЖ: нормальной, концентрическом ремоделировании и концентрической и эксцентрической гипертрофии ЛЖ. К примеру, уровень гликемии через 2 ч при ПГТТ, значение индекса ИР были достоверно выше при концентрическом ремоделировании миокарда ЛЖ, чем при нормальной его геометрии. Результаты исследования также показали, что ИР у пожилых людей в большей степени связана с концентрическим ремоделированием миокарда ЛЖ и в меньшей степени с его гипертрофией [29].

Влияние ИР на развитие диастолической дисфункции, важного признака старения сердца, было продемонстрировано в других работах. В одномомментном исследовании 1063 пациентов, средний возраст которых составил 62 года, было доказано, что ИР связана с диастолической дисфункцией ЛЖ независимо от возраста, артериального давления и индекса массы тела. Наибольшая разница в параметрах диастолической функции ЛЖ наблюдалась между людьми с метаболическим синдромом и без него. Снижение диастолической функции диагностировалось до развития СД 2 типа, и ассоциировалось с ИР, а не только с устойчиво сохраняющейся гипергликемией. В работе было показано, что люди с более выраженной ИР имели более высокий риск развития диастолической ХСН вне зависимости от других факторов, определяющих диастолическую функцию. А у пациентов с СД 2 типа наблюдалась наиболее выраженная диастолическая дисфункция ЛЖ [33].

Результаты других исследований продемонстрировали прогрессирующее ухудшение параметров диастолической функции ЛЖ в зависимости от количества критериев метаболического синдрома, в развитии которого, как известно, лежит ИР [34, 35]. У 57 пациентов с атеросклеротическим поражением аортального клапана и не страдавших СД 2 типа, изучали связь между ИР и функцией миокарда ЛЖ. Причем исследование последней проводили с использованием метода отслеживания пятнистых структур (“спекл-трекинга”) ЭхоКГ. Авторы пришли к выводу, что данная методика является более чувствительной для оценки субклинических изменений как систолической, так и диастолической функции ЛЖ, чем стандартная ЭхоКГ. А ИР является важным предиктором субклинической кардиомиопатии, независимым от сопутству-

ющего абдоминального ожирения и гипертрофии миокарда ЛЖ [36].

Несколько патофизиологических механизмов могут объяснять влияние ИР на развитие диастолической дисфункции ЛЖ. Инсулин стимулирует усвоение глюкозы и процессы окисления, что увеличивает поглощение клетками свободных жирных кислот. В то же время выработка инсулина тормозит их использование для образования энергии. Таким образом, проявления ИР заключаются в уменьшении энергоснабжения миокарда за счет изменения источника энергии с глюкозы на свободные жирные кислоты [37, 38]. К другим патофизиологическим механизмам влияния ИР относят увеличение интерстициального фиброза в миокарде, активацию симпатической нервной системы, увеличение постнагрузки на сердце за счет повышения артериальной жесткости, усиление окислительного стресса [39, 40].

#### **Гипергликемия и старение сердца**

СД 2 типа является независимым ФР развития ХСН. Это было доказано еще несколько десятилетий назад в Фремингемском исследовании [41]. В недавней публикации 2015г было показано, что у людей, страдающих СД 2 типа, риск развития ХСН в 2 раза выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена. С 1993г по 1996г в это исследование были включены 1296 пациентов с СД 2 типа. Наблюдение продолжалось 12 лет. Было доказано, что у пациентов с СД 2 типа при одинаковых ФР развития ССЗ симптомы ХСН возникали на 4-5 лет раньше, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена, а смерть таких пациентов наступала на 4 года раньше, чем в общей популяции. Но, в целом, распространенность ХСН у людей, страдающих СД 2 типа, снизилась в сравнении с ранее проводимыми исследованиями, скорее всего, вследствие лучшего контроля за лечением СД 2 типа [42].

Большинство проведенных ЭхоКГ исследований у пациентов, страдающих СД 2 типа, показало, что независимо от возраста, индекса массы тела и наличия артериальной гипертензии для них характерно увеличение толщины стенок ЛЖ без увеличения ММЛЖ, что соответствует концентрическому ремоделированию миокарда ЛЖ [43, 44]. Увеличение размеров левого предсердия было обнаружено у пациентов с СД 2 типа независимо от ИММЛЖ и пола [45].

Влияние СД 2 типа на структуру и функцию миокарда ЛЖ трудно дифференцировать с пораже-

нием сердца на фоне атеросклероза коронарных артерий, артериальной гипертензии и возрастных изменений из-за сходства их проявлений, суть которых в нарушении диастолической функции миокарда ЛЖ. Тем не менее, в настоящее время признается существование специфической диабетической кардиомиопатии.

В патогенезе диабетической кардиомиопатии, помимо ИР, важную роль играет устойчивая гипергликемия, способствующая усилению гликирования интерстициальных белков таких как коллаген, и сохранению конечных продуктов гликирования во внеклеточном матриксе [46], что приводит к дальнейшему увеличению жесткости миокарда.

СД 2 типа является возможной причиной кардиомиопатии, которая изначально расценивается как первичная. По результатам эпидемиологического исследования, включавшего 90 тыс. пациентов, средний возраст которых составил 66 лет, СД 2 типа наиболее часто был диагностирован у больных, госпитализированных с диагнозом идиопатической кардиомиопатии [47].

СД 2 типа оказывает влияние как на миокард ЛЖ, так и на сосудистую стенку, т.е. усиление жесткости миокарда из-за повышенной постнагрузки на сердце возможно за счет увеличения жесткости сосудов. Таким образом, структурные изменения миокарда, возникающие при СД 2 типа, могут быть опосредованы влиянием нарушенного углеводного обмена на сосудистую стенку.

#### **Заключение**

Влияние нарушений углеводного обмена на старение миокарда начинается уже на стадии ИР, что подтверждают результаты многочисленных исследований. ИР нередко предшествует развитию ХСН — структурным и функциональным изменениям в сердце, в т.ч. возраст-ассоциированным. Масштабные клинические исследования по таргетной терапии ИР у лиц с риском развития ХСН до настоящего времени не проводились. Тем не менее, следует полагать, что известные на сегодня меры, направленные на коррекцию ИР: снижение веса с помощью соблюдения диеты и физической активности, а также медикаментозная сенсбилизация инсулина, — могут предотвратить или задержать прогрессирование ХСН, привести к снижению расходов на ее лечение. Раннее выявление и коррекция нарушений углеводного обмена, как ФР развития ХСН, могут стать одним из возможных способов замедления преждевременного старения сердца.

## Литература

- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125: 188-97.
- Ferrari AU, Radaelli A, Centola M. Invited review: aging and the cardiovascular system. *J Appl Physiol* 2003; 95: 2591-7.
- Lakatta EG. Heart aging: a fly in the ointment? *Circ Res* 2001; 88: 984-6.
- Paternostro G, Vignola C, Bartsch DU, et al. Age-associated cardiac dysfunction in *Drosophila melanogaster*. *Circ Res* 2001; 88: 1053.
- Inuzuka Y, Okuda J, Kawashima T, et al. Suppression of phosphoinositide 3-kinase prevents cardiac aging in mice. *Circulation* 2009; 120: 1695-703.
- Lakatta EG. Cardiovascular aging in health. *Clin Geriatr Med* 2000; 16: 419-44.
- Levy D. Left ventricular hypertrophy. Epidemiological insights from the Framingham Heart Study. *Drugs* 1988; 35 (Suppl 5): 1-5.
- Swinne CJ, Shapiro EP, Jamart J, et al. Age-associated changes in left ventricular outflow tract geometry in normal subjects. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1070-3.
- Leibowitz D, Gilon D. Echocardiography and the Aging Heart. *Current Cardiovascular Imaging Reports* 2012; 5(6): 501-6.
- Kawel N, Turkbey EB, Carr JJ, et al. Normal left ventricular myocardial thickness for middle aged and older subjects with SSFP cardiac MR: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5(4): 500-8.
- Khoury MG, Maurer MS, El-Khoury Rumbarger L. Assessment of age-related changes in left ventricular structure and function by freehand three-dimensional echocardiography. *Am J Geriatr Cardiol* 2005; 14(3): 118-25.
- Horn MA, Graham HK, Richards MA, et al. Age-related divergent remodeling of the cardiac extracellular matrix in heart failure: collagen accumulation in the young and loss in the aged. *J Mol Cell Cardiol* 2012; 53: 82-90.
- Steiner I, Hájková P. Patterns of isolated atrial amyloid: a study of 100 hearts on autopsy. *Cardiovasc Pathol* 2006; 15(5): 287-90.
- Barasch E, Gottdiener JS, Larsen EK, et al. Clinical significance of calcification of the fibrous skeleton of the heart and atherosclerosis in community dwelling elderly. The Cardiovascular Health Study (CHS). *Am Heart J* 2006; 151: 39-47.
- Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: the aging heart in health: links to heart disease. *Circulation* 2003; 107: 346-54.
- Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation* 2003; 107: 139-46.
- Chinnaiyan KM, Alexander D, Maddens M, McCullough PA. Curriculum in cardiology: integrated diagnosis and management of diastolic heart failure. *Am Heart J* 2007; 153: 189-200.
- Correia LC, Lakatta EG, O'Connor FC, et al. Attenuated cardiovascular reserve during prolonged submaximal cycle exercise in healthy older subjects. *JACC* 2002; 40: 1290-7.
- Dannenberg AL, Levy D, Garrison RJ. Impact of age on echocardiographic left ventricular mass in a healthy population (the Framingham Study). *Am J Cardiol* 1989; 64: 1066-8.
- Laakso M, Kuusisto J. Insulin resistance and hyperglycaemia in cardiovascular disease development. *Nature Reviews Endocrinology* 2014; 10: 293-302.
- Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients* 2013; 5: 1544-60.
- Ahn J, Lee H, Im SW, et al. Allyl isothiocyanate ameliorates insulin resistance through the regulation of mitochondrial function. *The J Nutr Biochem* 2014; 25: 1026-34.
- Karaca U, Schram MT, Houben AJHM, et al. Microvascular dysfunction as a link between obesity, insulin resistance and hypertension. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2014; 103: 382-7.
- Li Chen, Rui Chen, HuaWang, Fengxia Liang. Mechanisms Linking Inflammation to Insulin Resistance. *International J Endocrinol* 2015; Article ID 508409, 9 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/508409>.
- Kalogeropoulos A, Georgiopoulos V, Harris TB, et al. Glycemic status and incident heart failure in elderly without history of diabetes mellitus: the health, aging, and body composition study. *J Card Fail* 2009; 15:593-9.
- Ingelsson E, Sundström J, Arnlöv J, et al. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2005; 294: 334-41.
- Banerjee D, Biggs ML, Mercer L, et al. Insulin Resistance and Risk of Incident Heart Failure. *Cardiovascular Health Study. Circ Heart Fail* 2013; 6: 364-70.
- Page A, Dumesnil JG, Clavel MA, et al. ASTRONOMER Investigators. Metabolic syndrome is associated with more pronounced impairment of left ventricle geometry and function in patients with calcific aortic stenosis: a substudy of the ASTRONOMER (Aortic Stenosis Progression Observation Measuring Effects of Rosuvastatin). *JACC* 2010; 55: 1867-74.
- Sundström J, Lind L, Nyström N, et al. Left ventricular concentric remodeling rather than left ventricular hypertrophy is related to the insulin resistance syndrome in elderly men. *Circulation* 2000; 101: 2595-600.
- Das SR, Drazner MH, Dries DL, et al. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 2163-8.
- Solang L, Malmberg K, Ryden L. Diabetes mellitus and congestive heart failure. *Eur Heart J* 1999; 20: 789-95.
- Candido R, Forbes JM, Thomas MC, et al. A breaker of advanced glycation end products attenuates diabetes-induced myocardial structural changes. *Circ Res* 2003; 92: 785-92.
- Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett Jr JC, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289: 194-202.
- Delas Fuentes L, Brown AL, Mathews SJ, et al. Metabolic syndrome is associated with abnormal left ventricular diastolic function independent of left ventricular mass. *Eur Heart J* 2007; 28: 553-9.
- Ayalon N, Gopal DM, Mooney DM, et al. Preclinical left ventricular diastolic dysfunction in metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2014; 114: 838-42.
- Utsunomiya H, Yamamoto H, Kunita E, et al. Insulin resistance and subclinical abnormalities of global and regional left ventricular function in patients with aortic valve sclerosis. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 86.
- Abel ED, O'Shea KM, Ramasamy R. Insulin resistance: metabolic mechanisms and consequences in the heart. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 2068-76.
- Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation* 2007; 115: 3213-23.
- Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, et al. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 1991; 87: 2246-52.
- Park JS, Nam JS, Cho MH, et al. Insulin resistance independently influences arterial stiffness in normoglycemic normotensive postmenopausal women. *Menopause* 2010; 17: 779-84.
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979; 24: 2035-8.
- Davis T, Davis WA. Predictors and outcome of heart failure complicating type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *American Diabetes Association 2015 Scientific Sessions*; June 7, 2015; Boston, MA.
- Bell DS. Diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 2949-51.
- Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function. The strong heart study. *Circulation* 2000; 101: 2271-6.
- Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, et al. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function. *Circulation* 2003; 107: 448-54.
- Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation* 2006; 114: 597-605.
- Bertoni AG, Tsai A, Kasper EK, Brancati FL. Diabetes and idiopathic cardiomyopathy. A nationwide case-control study. *Diabetes Care* 2003; 26: 2791-5.

## Артериальная гипертензия у очень пожилых: значение биологического возраста

Котовская Ю. В.<sup>1,2</sup>, Ткачева О. Н.<sup>1</sup>, Рунихина Н. К.<sup>1</sup>, Остапенко В. С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова” Министерства здравоохранения Российской Федерации — ОСП “Российский геронтологический научно-клинический центр”. Москва; <sup>2</sup>ФГАУ ВО “Российский университет дружбы народов” Министерства образования и науки Российской Федерации. Москва, Россия

Популяция пожилых людей гетерогенна, и люди с одинаковым хронологическим возрастом значительно различаются по состоянию здоровья и функциональному статусу. Планирование терапевтических вмешательств у людей старческого возраста невозможно без учета их влияния на физические и когнитивные функции человека. Несмотря на убедительную доказанность неблагоприятного прогностического значения повышенного артериального давления (АД) у людей среднего возраста, его влияние на прогноз у очень пожилых продолжает обсуждаться, равно как и вопрос, следует ли лечить артериальную гипертензию (АГ) в старческом возрасте, и если да, то насколько интенсивно. В статье представлены результаты наблюдательных и рандомизированных клинических исследований, которые позволяют судить о том, что не хронологический, а биологический возраст становится важным критерием для принятия решения о тактике лечения АГ у пожилых людей. В статье под-

робно обсуждаются механизмы, участвующие в регуляции АД, а также влияние АД на риск заболеваемости и смертности у пациентов старческого возраста. Приводятся выдержки из существующих рекомендации по антигипертензивной терапии, а также обсуждаются вопросы лечения АГ у пациентов старшего возраста, требующие дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ортостатическая гипотония, очень пожилые, старческая астения, биологический возраст.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(3): 87–96  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-87-96>

Поступила 18/04-2017

Принята к публикации 12/05-2017

### Arterial hypertension in a very old: significance of the biological age

Kotovskaya Yu. V.<sup>1,2</sup>, Tkacheva O. N.<sup>1</sup>, Rukikhina N. K.<sup>1</sup>, Ostapenko V. S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU) — SD “Russian Gerontological Scientific-Clinical Center”. Moscow; <sup>2</sup>Peoples’ Friendship University of Russia. Moscow, Russia

Elderly population is heterogenic, and persons with the same chronological age differ greatly by their physical and cognitive functioning. Regardless the convincing witness on the adverse influence of raised blood pressure (BP) in a middle age persons, its influence on the prognosis of a very old is still debatable, as the question, whether to treat arterial hypertension (AH) in elderly, and if so, how intensively. The article focuses on the results of observational and randomized clinical studies that make it to decide that not the chronological, but biological age is an important criteria for decision on AH management in elderly. The article presents in details

mechanisms interacting in BP regulation, and influence of BP on the risk of morbidity and mortality in elderly. Also, the current guidelines are cited, on antihypertension treatment, as the issues discussed on AH treatment in elderly, that require further investigation.

**Key words:** arterial hypertension, orthostatic hypotension, a very old, frailty, biological age.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(3): 87–96  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-87-96>

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИСАГ — изолированная систолическая артериальная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ОГ — ортостатическая гипотония, ОЦК — объем циркулирующей крови, ПД — пульсовое давление, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, β-АБ — бета-адреноблокаторы.

*Женщина 88 лет с длительным анамнезом артериальной гипертензии (АГ) пришла на амбулаторный прием к гериатру. Около 20 лет она получает тиазидный диуретик в низкой дозе, к которому 5 лет назад был добавлен ингибитор ангиотензин-превращающего фермента. После возможной транзиторной ишемиче-*

*ской атаки 10 лет принимает аспирин, омега-3 и симвастатин. Имеются известные стабильные незначительные когнитивные нарушения — 25 баллов по Mini-mental state examination, легкая депрессия, по поводу которой был назначен флуоксетин. В анамнезе 2 падения в течение последних 2 лет. В связи*

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (916) 634-67-35

e-mail: kotovskaya@bk.ru

[Котовская Ю. В.\* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и персонализированной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников медицинского института, <sup>2</sup>зав. лабораторией сердечно-сосудистого старения, Ткачева О. Н. — д.м.н., профессор, директор, Рунихина Н. К. — д.м.н., заместитель директора, Остапенко В. С. — ассистент кафедры болезней старения, врач-гериатр].

с остеопорозом принимает препарат кальция/витамина D и алендроновую кислоту. При физическом осмотре скорость ходьбы нормальная, без признаков гемипареза. АД, сидя, 165/75 мм рт.ст., непосредственно после перехода в вертикальное положение чувствует головокружение в течение 10 сек, но через 1 и 3 мин ортостатическая гипотония (ОГ) не регистрируется. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Какое решение должно быть принято относительно антигипертензивной терапии (АГТ): усилена, не изменена, снижена?

Люди в возрасте  $\geq 80$  лет в ближайшие 40 лет будут наиболее быстро растущей когортой популяции. К 2050г среди людей  $>65$  лет четверть мужчин и женщин будет относиться к этой возрастной категории в западных странах, при этом в России наблюдается аналогичная тенденция [1]. Несмотря на увеличение ожидаемой продолжительности жизни, с возрастом растет распространенность хронических заболеваний и функциональных нарушений. В результате популяция пожилых людей зачастую очень гетерогенна, и люди с одинаковым хронологическим возрастом значительно различаются по состоянию здоровья и функциональному статусу, т.е. биологическому возрасту. Тех пожилых людей, которые характеризуются большим биологическим возрастом — выраженным разрывом между хронологическим и биологическим возрастом, называют “хрупкими”, или имеющими признаки старческой астении. Систолическое артериальное давление (САД) повышается с возрастом, и  $\sim 80\%$  людей пожилого возраста имеют артериальную гипертензию (АГ), наиболее часто — изолированную систолическую (ИСАГ), вследствие повышения САД при нормальном или даже сниженном диастолическом АД (ДАД) [2, 3]. Увеличение пульсового давления (ПД) — разницы между САД и ДАД — отражает высокую артериальную ригидность.

Несмотря на убедительную доказанность неблагоприятного прогностического значения повышенного АД у людей среднего возраста, его влияние на прогноз у очень пожилых продолжает обсуждаться, равно как и вопрос, следует ли лечить АГ в старческом возрасте, и если да, то насколько интенсивно. Важно отметить, что категория пожилых людей в целом стала той особой группой, в отношении которой произошел отказ от положения “чем ниже, тем лучше” в современных международных рекомендациях по АГ [4], опубликованных после знаменитого “Пересмотра” 2009г [5]. В отношении пациентов очень пожилого возраста, точнее  $\geq 80$  лет, подход “чем ниже, тем лучше” в принципе не существовал, дилемма скорее была “лечить или не лечить?” Накопленные данные наблюдательных и рандомизированных, клинических исследований (РКИ) позволяют судить о том, что не хронологический, а именно биологический возраст (старческая астения) становится важным

критерием для принятия решения о тактике лечения АГ у пожилых людей.

#### Регуляция АД в старческом возрасте

У пациентов очень пожилого возраста АГ может быть длительно существующим состоянием, но нередко она манифестирует и *de novo*. Результаты Фремингемского исследования показывают, что большинство пациентов, у которых развивается ИСАГ, не имели ранее повышенного ДАД [6]. Это позволяет предположить иной патогенез ИСАГ по сравнению с пациентами с классической систоло-диастолической АГ. Типичным для ИСАГ является увеличение ПД, отражающее возрастное ремоделирование артериального русла с доминирующим повышением ригидности аорты и крупных артерий. Вовлеченные механизмы включают фиброз, гиперплазию и гипертрофию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, накопление коллагена, фрагментацию эластических волокон, дисфункцию эндотелия и кальцификацию артериальной стенки. Описанные сосудистые изменения модифицируют характеристики центральной пульсовой волны в аорте, которая состоит из прямой (ударной) волны, генерируемой сокращением левого желудочка (ЛЖ), и обратной волны, возникающей вследствие отражения от периферических отделов артериального русла. Повышение ригидности аорты с возрастом приводит к увеличению скорости пульсовых волн, в т.ч. движению прямой и обратной волны навстречу друг другу, в результате чего происходит аугментация (повышение, прирост) систолического давления в аорте. Повышается пульсатильность кровотока вследствие утраты буферизирующей функции аорты из-за снижения эластичности ее стенки. Повышенная пульсатильность оказывает повреждающее действие на органы-мишени, включая дальнейшее нарушение функции сосудов. Порочный круг артериального ремоделирования замыкается. Осцилляция кровотока повышается, систолический пик становится более выраженным, равно как и стаз или даже обратный ток в диастолу. Возникает локальная турбулентность кровотока, способствующая нарушению напряжения сдвига, что приводит к дисфункции эндотелия, проявляющейся нарушением синтеза оксида азота и повышенной регуляцией провоспалительных и проатерогенных факторов, окислительным стрессом и вазоконстрикцией. Высокая систолическая нагрузка на сердце способствует развитию гипертрофии ЛЖ, повышению его жесткости, нарушению его способности к расслаблению и диастолической дисфункции — развивается сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса. Поскольку диастолическое наполнение ЛЖ зависит от сокращения левого предсердия, повышение конечного диастолического давления в ЛЖ приводит к гипертрофии, а затем и дилатации левого предсердия, что, в свою очередь, создает

условия для развития фибрилляции предсердий — частого нарушения сердечного ритма у пожилых.

В пожилом возрасте нарушается способность организма регулировать уровень АД ввиду нарушения функции барорефлекса и связанного с возрастом снижения функции почек. Однако, несмотря на то, что чувствительность барорефлекса снижается с возрастом; у здоровых людей >80 лет она существенно не отличается от таковой в среднем возрасте [7]. При наличии АГ функция барорефлекса значительно снижается. Поскольку барорецепторы прямо не отвечают на изменения давления внутри сосуда, а реагируют на деформацию сосудистой стенки, повышение артериальной ригидности и кальцификация ассоциируются со снижением чувствительности барорефлекса [8-10].

В большинстве исследований чувствительность барорефлекса оценивалась по взаимосвязи изменений САД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) во время различных проб: проба Вальсальвы, фармакологические пробы с введением вазоактивных субстанций. Такой подход позволяет оценить кардиовагальный компонент системы барорефлекса. Однако снижение чувствительности кардиовагального барорефлекса может быть связано не только со специфическими нервными путями, но и функцией  $\beta$ -адренорецепторов, которая также снижается в пожилом возрасте. Относительно недавно при изучении активности мышечных симпатических нервов было показано, что у пожилых пациентов (средний возраст 69 лет) нарушается симпатический компонент барорефлекса [11], при этом симпатическая чувствительность барорефлекса обратно коррелировала с жесткостью сонной артерии и, в меньшей степени, ригидностью аорты. Эти данные предоставляют дополнительные объяснения высокой распространенности АГ у пожилых. Снижение чувствительности барорефлекса может также вносить вклад в повышение вариабельности АД и объяснять такие феномены, как “скрытая АГ” и “гипертония белого халата” в этой популяции [12]. Снижение чувствительности барорефлекса в пожилом возрасте может быть причиной отсутствия ночного снижения АД, более выраженного его утреннего подъема, а также ортостатической (ОГ) и постпрандиальной гипотонии [13-15]. ОГ, определяемая как снижение САД  $\geq 20$  мм рт.ст. или снижение ДАД  $\geq 10$  мм рт.ст. в течение 3 мин после перехода в вертикальное положение, наблюдалась у 8% пациентов, включенных в исследование HYPET (Hypertension in the Very Elderly Trial) [16], однако в “неотобранных” популяциях пациентов с АГ этого возраста описана более высокая распространенность этого феномена [17]. Несколько исследований показали, что непереносимость ортостаза чаще встречается на фоне лечения  $\beta$ -адреноблокаторами ( $\beta$ -АБ) [18, 19]. Это указывает на роль нейрогенных факторов как основного механизма,

ответственного за избыточное ортостатическое снижение АД, по крайней мере, у относительно стабильных пациентов. Однако ретроспективный анализ популяции с высокой вероятностью наличия старческой астении — ветеранов, посещающих гериатрическую клинику, показал, что ОГ чаще встречалась при назначении гидрохлоротиазида [20]. Клинический опыт подсказывает, что риск ОГ выше при снижении объема циркулирующей крови (ОЦК) или в случае острых заболеваний. Следовательно, все антигипертензивные препараты (АГП) могут вызывать или усиливать ОГ в зависимости от клинического состояния пациента. Но следует отметить, что надежных данных по этому вопросу недостаточно, поскольку пациентов с острыми состояниями обычно в эти исследования не включали.

Функция почек прогрессивно снижается с возрастом, особенно при наличии АГ. Как результат снижения кортикального кровотока — 10% на каждые 10 лет жизни, и последующей атрофии коркового слоя почек, число функционирующих клубочков значительно уменьшается. При этом скорость клубочковой фильтрации (СКФ) поддерживается достаточно долгий период времени за счет повышения фильтрационной фракции — отношение СКФ и перфузии. Экспериментальные данные позволяют предполагать, что это достигается благодаря повышению внутриклубочкового давления, что, в свою очередь, может привести к повреждению клубочков. Эпидемиологические исследования показывают, что скорость снижения функции почек с возрастом повышена у пациентов с АГ [21], а у пациентов  $\geq 80$  лет АГ — наиболее сильная детерминанта снижения СКФ, рассчитанной по цистатину С [22].

Одной из функциональных характеристик стареющей почки является нарушение способности адаптироваться к изменению потребления соли. После резкого уменьшения потребления поваренной соли пожилым пациентам требуется больше времени для достижения баланса на новом уровне, и они теряют натрия больше, чем более молодые люди. Наряду с возраст-ассоциированным нарушением реабсорбции натрия в восходящей части петли Генле, этот фактор предрасполагает пожилых людей с АГ к развитию гипонатриемии при низкосолевого диете. Это делает их очень чувствительными к снижению ОЦК, что особенно неблагоприятно в виду того, что при АГ уже имеется тенденция к снижению объема плазмы и внеклеточной жидкости. Низкий уровень ренина и альдостерона еще больше усугубляет тенденцию к снижению ОЦК, и способствует повышению концентрации калия. Старение само по себе ассоциировано с прогрессивным снижением ренина, а высокое АД еще больше усугубляет эту тенденцию. Только в случае развития ишемии почки, ренин может повыситься вновь. Следует отметить, что патофизиологических исследований

у людей пожилого и старческого возрастов очень мало, поэтому представления о механизмах АГ в этих возрастных группах являются экстраполяцией знаний, полученных у людей молодого/среднего возраста. Таким образом, пациенты  $\geq 80$  лет с АГ в меньшей степени способны поддерживать стабильный уровень АД, во многом вследствие нарушения регуляторной функции нервной системы и склонности к снижению ОЦК при острых заболеваниях, снижении потребления соли и воды. Насколько снижение функции почек и контроль ОЦК вносят вклад в нарушение гемодинамики в очень пожилом возрасте изучено недостаточно.

**АД, риск заболеваемости и смертности в старческом возрасте**

**Риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности**

Взаимосвязь между АД, сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью изучена в многочисленных исследованиях, по результатам которых сделано три убедительных вывода:

- в общей популяции АГ ассоциирована с повышением сердечно-сосудистого риска,
- нет доказательств четкой связи АГ с не сердечно-сосудистой смертностью, кроме терминальной почечной недостаточности,
- еще менее ясно, отличается ли от описанной ассоциация АД с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью в старческом возрасте, и если да, то каковы детерминанты таких различий.

В целом, прямая связь между АД и риском существует и в продвинутом возрасте, однако эта взаимосвязь утрачивается или даже становится обратной у пожилых людей со старческой астенией. Проспективные когортные исследования и их мета-анализ убедительно доказали ассоциацию между АД, заболеваемостью и смертностью. Наиболее полный мета-анализ, опубликованный в 2002г, основан на данных 1 млн взрослых людей без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при включении в 61 проспективное исследование с кумулятивной длительностью 12,7 млн человеко-лет и  $>55$  тыс. сердечно-сосудистыми смертями [23]. Заключение проведенного мета-анализа — по мере увеличения возраста уровни САД и ДАД остаются прямо взаимосвязанными с риском инсульта и ишемической болезни сердца; эта ассоциация менее выражена в наиболее старших возрастных категориях без признаков изменения прямого характера взаимосвязи. Тем не менее, существует значительное расхождение результатов этого мета-анализа, выполненного на высоком уровне с учетом многочисленных факторов, с другими проспективными когортными исследованиями не менее высокого качества, в которых отмечено значительное ослабление вплоть до появления обратной взаимосвязи между уровнем АД и исходами у людей очень пожи-

лого возраста [24–29]. Возраст, в котором эта ассоциация меняет свое направление, варьирует от исследования к исследованию, но приходится на диапазон 75–85 лет. Кроме того, J-образная взаимосвязь уровня ДАД со смертностью выявляется у пациентов с ССЗ, что позволяет говорить о том, что следует избегать избыточного снижения ДАД у этих пациентов [30]. В чем причина расхождений между данными качественных исследований? В определенной мере ответ на этот вопрос дает анализ потенциального влияния старческой астении на ассоциацию между уровнем АД и смертностью. У 2340 человек  $\geq 65$  лет когорты исследования NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), в качестве признака старческой астении оценивалась скорость ходьбы на дистанции 20 футов (~6 м). Этот показатель был использован в качестве стратифицирующего при изучении ассоциации АГ со смертностью [31]. Результаты показали, что среди людей с наибольшей скоростью ходьбы повышенное САД ( $>140$  мм рт.ст.) было ассоциировано с повышением смертности, как это наблюдается и в общей популяции. У тех же, кто был не в состоянии пройти тест с ходьбой, ассоциация между повышенным АД и смертностью была обратной, и оставалась таковой после поправки на потенциально влияющие факторы. Таким образом, результаты исследования NHANES позволяют предполагать, что старческая астения, или биологический возраст, в большей мере, чем хронологический, определяет ассоциацию между АД и смертностью. Такая же тенденция продемонстрирована для риска инсульта [32].

Гипотеза, что биологический возраст/старческая астения является основным фактором, модифицирующим взаимосвязь между АД и риском, весьма привлекательна, но ряд вопросов, по-прежнему, требуют изучения.

Во-первых, очевидно, что в среднем общее состояние здоровья пожилых людей, включенных в мета-анализ [23], было лучше, чем людей, включенных в отдельные когортные исследования, которые обнаружили обратную ассоциацию между АД и риском. Действительно, последние, как правило, включали пожилых пациентов с большей коморбидностью, более выраженными зависимостью в повседневной жизни или когнитивными нарушениями [24–29]. Более того, ни одно из исследований, включенных в упомянутый выше и другие, ему подобные мета-анализы, не было адресовано вопросу влияния общего состояния здоровья на риск.

Второй вопрос, требующий ответа, — каков оптимальный метод оценки старческой астении в данном контексте? Старческая астения — это состояние повышенной уязвимости и, как следствие, кумулятивного угасания функционирования

многих взаимосвязанных физиологических систем [33]. Разработаны валидные модели старческой астении. Однако по-прежнему не хватает методов выявления старческой астении и оценки ее тяжести в рутинной клинической практике. Так называемый “индекс хрупкости” — клинически привлекательный способ оценки старческой астении, поскольку позволяет ее граadirовать, а не только судить о ее наличии или отсутствии [34], но в настоящее время отсутствует единый подход к его определению.

Наконец, в исследовании NHANES в качестве конечной точки оценивалась общая смертность. При этом важно знать, влияет ли эффект старческой астении на общую смертность повышением сердечно-сосудистой смертности или другими причинами, например, падениями, костными переломами — бедренной кости и др.

Отдельного внимания заслуживают ДАД, ПД и ОГ. В обсужденном выше мета-анализе пациенты с ДАД <70 мм рт.ст. отдельно не анализировались, но есть результаты нескольких исследований, которые позволяют заключить, что уровень ДАД ниже этой границы ассоциирован с особенно значимым повышением риска смерти [30]. ПД в мета-анализе также не уделено внимания, но существует достаточно много убедительных данных, что этот показатель является сильным и независимым предиктором риска исходов у пожилых [35, 36]. Существует также информация о том, что низкое ДАД утрачивает свое прогностическое значение после коррекции по ПД [36]. Следует отметить, что подобного рода анализ влияния ДАД и ПД на исходы, весьма сложен со статистической точки зрения из-за сильной коллинеарности показателей, но важен для понимания их ассоциации с риском событий. Диастолическая гипотония независимо ассоциирована с повышением риска исходов, нарушением перфузии жизненно важных органов, особенно сердца [37]. Если же низкое ДАД утратит предсказывающее значение после коррекции по ПД, повышенный риск, ассоциированный с низким ДАД, будет скорее обусловлен повышенной артериальной жесткостью, т.е. далеко зашедшим сосудистым повреждением. В то же время, эти ассоциации не являются взаимоисключающими, поскольку повышенная артериальная ригидность вносит вклад как повышение ПД, так и в снижение ДАД.

ОГ — как симптомная, так и бессимптомная, — доказанный независимый ФР сердечно-сосудистых событий и смерти у пожилых людей [34, 38]. Однако эта ассоциация утрачивает достоверность, если при анализе принимается во внимание старческая астения, и это указывает на более важное значение последней для прогноза жизни [39].

#### ***Риск функциональной зависимости***

Сохранение физической и когнитивной независимости — важнейшая задача общественного

здравоохранения в свете стремительного нарастания числа пожилых людей. Утрата способности к решению физических и когнитивных задач означает серьезное снижение функционального здоровья и ведет за собой повышение риска госпитализации и смерти [40, 41].

Как обсуждалось выше, старческая астения — снижение функциональных способностей, — может модифицировать взаимосвязь между АД и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. Однако нарушение функционирования может быть результатом высокого АД и возможным последствием ССЗ и цереброваскулярных заболеваний, например, инсульта, повреждения белого вещества головного мозга [42-45]. Это ставит функциональные нарушения в сложное положение: они могут быть и следствием АГ, и модифицировать взаимосвязь между АГ и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью.

В отношении когнитивных функций большинство длительных наблюдательных исследований указывают на то, что АГ в середине жизни повышает риск когнитивных нарушений в более поздний период [46-49]. Суммарные результаты свидетельствуют о том, что АГ в среднем возрасте ассоциирована с повышением риска деменции на 60% [50]. Эффект же уровня АД в позднем периоде жизни на когнитивные функции сложен и менее ясен [47, 51]. Несколько исследований, особенно у пациентов очень пожилого возраста, позволяют предполагать, что низкое АД или его снижение способствует более быстрому прогрессированию когнитивных нарушений и развитию более тяжелой деменции [52, 53]. Возраст, в котором характер ассоциации между АД и когнитивными нарушениями меняется, составляет ~75 лет [54]. В то же время, низкое АД может быть последствием нейродегенеративных заболеваний, вызывающих нарушение ауторегуляции АД или поведенческие нарушения, приводящие к изменению характера питания или снижению массы тела [55].

АГ в середине жизни оказывает отрицательное влияние на физическое функционирование — количество лет независимой жизни в более поздний период [56]. Однако взаимосвязь между АД в позднем периоде жизни и физическим функционированием менее понятна. Поперечные исследования у пожилых людей продемонстрировали связь между высоким АД и низким физическим функционированием и физической зависимостью по критериям скорости ходьбы, трудностям в повседневной активности и снижения функций нижних конечностей [57-59]. Результаты проспективных наблюдений неоднозначны: у пациентов с сохранным функционированием в возрасте 70-80 лет высокое АД сопряжено со снижением физических функций — замедлением ходьбы [57, 60] и зависимостью [61],

в то время как у очень пожилых людей со снижением функционирования и меньшей силой рук при динамометрии, связано, напротив, низкое АД [52, 62, 63].

Суммарно накопленные данные о взаимосвязи АД и функционирования свидетельствуют о ее зависимости от возраста: АГ в среднем возрасте приводит к когнитивным и физическим нарушениям в более позднем периоде жизни, но эта ассоциация инвертирована в определенных подгруппах биологически более старых пациентов [47, 64].

Как определять этих биологически более старых людей? В исследовании NHANES [31] проспективная оценка в группе очень пожилых людей показала, что взаимосвязь низкого АД и снижения когнитивных функций наиболее отчетлива у людей со значительным снижением физических функций [48]. Исследования в более молодой популяции со средним возрастом 60 лет с проявлениями ССЗ показали, что низкое АД, особенно ДАД, ассоциировано с прогрессированием атрофии мозга и худшим функциональным статусом [65, 66]. Такие результаты предполагают, что низкое системное АД у определенных групп биологически старых людей в связи с дисфункцией сердечно-сосудистой системы может приводить к нарушению перфузии жизненно важных органов, включая головной мозг. Следствием этого может быть утрата ткани мозга и снижение когнитивного и физического функционирования [67, 68]. Несмотря на ограниченность информации в пользу этого предположения; имеются результаты исследований, которые показали, что пациенты, у которых низкое АД сочетается с церебральной гипоперфузией, обладают меньшим объемом головного мозга, чем те, у которых имеются либо низкое АД, либо признаки гипоперфузии мозга [69].

ОГ не только ассоциирована со смертностью и сердечно-сосудистыми исходами, но также связана с падениями и когнитивными нарушениями [70]. Хотя взаимосвязь между ОГ и риском падений показана в нескольких исследованиях [70-73], информация о ее взаимосвязи с когнитивными нарушениями не настолько убедительна, а причинно-следственные взаимосвязи не известны [37, 74]. Не ясно, существуют ли различия между симптомной и бессимптомной ОГ в отношении функциональных нарушений, и это требует дальнейшего изучения [37]. Более того, следует учитывать факт, что исследования значения ОГ проводились в популяциях пациентов с АГ, в связи с чем необходимо изучение роли АГТ. Необходимы также исследования для определения оптимального метода оценки ОГ. Например, есть данные о том, что начальное, в пределах <1 мин после перехода в вертикальное положение, ортостатическое снижение АД потенциально более значимый феномен, чем традици-

онно оцениваемое снижение в интервале 1-3 мин, особенно в отношении жалоб, риска падений и старческой астении [75]. При этом ассоциация ОГ с риском сердечно-сосудистых событий обусловлена более отсроченным ортостатическим снижением АД [38].

Итак, большое количество доказательств предполагает, что повышение САД и ДАД ассоциировано с повышением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Картина менее ясна для пациентов старческого возраста, со старческой астенией, определенной, например, по скорости ходьбы или коморбидности. У таких людей ассоциация между АД и риском может быть обратной. Почему высокое АД может быть хорошим признаком у людей  $\geq 80$  лет? Значительная часть людей очень пожилого возраста с физическими нарушениями имеет распространенные сосудистые нарушения от атеросклероза и артериальной ригидности до микрососудистого разрежения. При низком уровне АД регуляторные механизмы сохранения перфузии жизненно важных органов могут не работать. Имеются данные о том, что АД постепенно снижается в течение 3 лет перед смертью у людей очень пожилого возраста, предполагая, что низкий уровень АД является индикатором риска, обусловленного коморбидностью [76, 77]. Таким образом, высокое АД может быть компенсаторным механизмом поддержания перфузии органов, и тем самым предотвращает заболеваемость и функциональные нарушения. Роль низкого ДАД, высокого ПД и ОГ очень сложна, необходимые дальнейшие исследования для того, чтобы установить, являются ли они независимыми предикторами риска и модифицируется ли их ассоциация с риском событий и признаками старческой астении так же, как в случае с САД. Необходимы и дальнейшие исследования для того, чтобы определить, является ли старческая астения/биологический возраст подходящим инструментом для отбора пациентов для АГТ, и если это так, то какой специфический индикатор биологического возраста оптимален для этого.

#### **АГТ у пациентов старческого возраста**

Современные рекомендации осторожно оптимистичны в отношении лечения АГ у пациентов старческого возраста, включая людей  $\geq 60$  лет (таблица 1) [4]. Важно отметить, что все исследования у людей этой возрастной группы включали пациентов с САД  $\geq 160$  мм рт.ст. и предоставили очень мало данных о пользе снижения САД <140 мм рт.ст. по сравнению с достижением уровня 140-150 мм рт.ст.

Доказательства пользы АГТ у сохраненных пациентов  $\geq 80$  лет базируются на результатах мета-анализа РКИ [78] с включением относительно небольшого числа наблюдений <7 тыс. пациентов (с учетом исследования HUYET) [16]. Перенос результатов этого мета-анализа в клиническую практику сопря-

Таблица 1

## Рекомендации по АГТ у пациентов пожилого и старческого возрастов

- Пациентам  $\geq 80$  лет в хорошем физическом и психическом состоянии, без старческой астении, назначение медикаментозной АГТ рекомендуется при САД  $\geq 160$  мм рт.ст. с достижением уровня САД 140-150 мм рт.ст. [Класс рекомендаций I, уровень доказанности A].
- Начало АГТ у пациентов  $< 80$  лет без старческой астении может быть рассмотрено при САД  $\geq 140$  мм рт.ст. с достижением целевого уровня  $< 140$  мм рт.ст. при условии хорошей переносимости лечения. [Класс рекомендаций IIb, уровень доказанности C].
- У пациентов  $\geq 80$  лет в хорошем физическом и психическом состоянии, без старческой астении, при исходном САД  $\geq 160$  мм рт.ст. рекомендуется достижение уровня САД 140-150 мм рт.ст. [Класс рекомендаций I, уровень доказанности B].
- У пациентов со старческой астенией решение об АГТ принимается лечащим врачом, основываясь на мониторинговании клинических эффектов лечения и с адаптацией его в соответствии с индивидуальной переносимостью. [Класс рекомендаций I, уровень доказанности C].
- При достижении пациентом 80-летнего возраста следует рассмотреть продолжение предшествующей АГТ при условии ее хорошей переносимости. [Класс рекомендаций IIa, уровень доказанности C].
- Все основные классы АГП могут быть использованы для лечения АГ у пациентов пожилого и старческого возрастов. Тиазидные диуретики и антагонисты кальция могут быть предпочтительны при лечении ИСАГ. [Класс рекомендаций I, уровень доказанности A].

Таблица 2

Некоторые вопросы лечения АГ у людей  $\geq 80$  лет, требующие дальнейших исследований

- Является ли целевое снижение САД, например, на 10-20 мм рт.ст., более предпочтительным, чем достижение целевого САД, например, 140-150 мм рт.ст. или ДАД, например, 70-75 мм рт.ст.?
- Безопасно ли и эффективно ли использование  $> 2$  АГП у пациентов без старческой астении?
- Предпочтительные АГП первой и второй линии?
- Существуют ли суррогатные конечные точки, надежно предсказывающие пользу АГТ?
- Какие факторы, связанные со старческой астенией или биологическим возрастом, могут наиболее точно предсказывать недостаточную клиническую пользу АГТ?
- Каковы характеристики пациентов старческого возраста, у которых высокое АД полезно?
- Является ли значительно сниженная СКФ аргументом в пользу терапии с целью снижения риска терминальной почечной недостаточности или против медикаментозной АГТ во избежание нежелательных явлений?
- Почему АГТ не приводит к улучшению исходов у пациентов со старческой астенией?
- Полезно ли уменьшение или отмена АГТ у пациентов со старческой астенией, полипрагмазией, пациентов с ДАД  $< 70$  мм рт.ст. или ОГ?
- Следует ли уменьшить или отменить АГТ при ухудшении функции почек во время лечения — например, снижении СКФ на  $> 10$ -20%?
- Какие параметры ОГ наиболее сильно связаны с клиническими исходами?
- Является ли краткосрочная вариабельность АД по данным суточного мониторингования или долгосрочная вариабельность АД, например, от визита к визиту, фактором риска у пациентов старческого возраста?

жен с рядом ограничений. Например, в HUYET не включали пациентов с сердечной недостаточностью, креатинином сыворотки  $> 150$  мкмоль/л, деменцией, находящиеся в домах престарелых, с уровнем САД в положении стоя  $< 140$  мм рт.ст. АГТ была ограничена 2 препаратами в низких дозах. Имеются данные о том, что более интенсивная терапия, т.е. назначение  $> 2$  АГП или снижение САД более чем на 15-20 мм рт.ст., ассоциировалась с большей смертностью [78]. У врача это вызывает несколько вопросов при ведении пациентов старческого возраста: на какой уровень целевого АД следует ориентироваться: 140-150 мм рт.ст. или 150-160 мм рт.ст.? Каково максимально возможное число АГП — 2 или 3? Следует ли ориентироваться на целевую величину снижения САД, например, на 10-20 мм рт.ст. от исходного, а не на целевой уровень АД?

Сохранение физических и когнитивных функций — важнейший специфический исход при терапевтических вмешательствах в популяции людей старческого возраста. Лечение АГ у сохранных

людей пожилого и старческого возрастов предотвращает сердечно-сосудистые события, потенциально ведущие к зависимости — инсульт, инфаркт миокарда, сердечную недостаточность. Однако эффективность лечения именно в отношении функционального статуса изучена в меньшей степени, и даже положительный эффект снижения АД в отношении профилактики цереброваскулярных событий не очень заметно отражается на сохранении физического и когнитивного функционирования [47, 63, 79]. Данные по оценке когнитивных функций в исследовании HUYET и других РКИ указывают на пограничное снижение риска деменции, ассоциированное с АГТ [79]. Систематические обзоры и мета-анализы РКИ также не обнаружили убедительных доказательств того, что АГТ может снизить риск деменции [80, 81].

Учитывая эту неопределенность, современные рекомендации подчеркивают важность клинической оценки конкретного пациента при принятии решения об АГТ (таблица 1), но не указывают, какие специфич-

ческие факторы должны приниматься врачом во внимание за исключением переносимости лечения.

В одном из исследований у пациентов, получающих активную терапию, общая смертность была выше у пациентов с более низким уровнем САД и ДАД на фоне лечения, при этом эти пациенты характеризовались снижением массы тела и гемоглобина, т.е. показателей, отражающих общее состояние здоровья [82].

Остается открытым вопрос, влияет ли старческая астения/общее физическое и когнитивное функционирование на эффективность АГТ в той же мере, как на ассоциацию между уровнем АД и исходами. Другими словами, можно ли использовать те же параметры, которые важны для оценки эффектов АГ на риск у пациентов пожилого возраста, для отбора пациентов с целью определения необходимости АГТ и ее интенсивности. Стратификация популяций исследований по признакам старческой астении или ее суррогатам (например, полипрагмазии) может пролить определенный свет на этот вопрос, и такой анализ соответствующих исследований был бы полезен.

На современном этапе наиболее важная проблема — недостаточность данных для определенных клинических рекомендаций, основанных на доказанном, и большое количество вопросов, нуждающихся в дальнейшем изучении (таблица 2).

Основываясь на имеющихся данных, представляется обоснованным не использовать  $>2$  АГП даже у сохраненных пациентов с АГ в возрасте  $\geq 80$  лет, поскольку безопасность и эффективность такого режима не установлена [83, 84]. Возможно, исключением может быть тяжелая АГ с САД  $>180$  мм рт.ст. Следует помнить о том, что АГТ вносит важный вклад в полипрагмазию, т.е. одновременное назначение  $\geq 5$  лекарств для длительного применения. Полипрагмазия чрезвычайно распространена у пациентов старческого возраста, и сопряжена со значительным увеличением риска нежелательных побочных реакций и связанных с ними госпитализаций, снижает качество жизни, самостоятельность и когнитивное функционирование. Представляется логичным рассматривать возможность уменьшения интенсивности АГТ у пациентов, получающих  $\geq 3$  АГП, если САД снижается ниже 130 мм рт.ст. [83, 84]. Видимо не следует начинать АГТ у пациентов  $>80$  лет со старческой астенией, поскольку результаты когортных исследований указывают на то, что высокое АД может быть не ассоциировано с ССЗ у пациентов со старческой астенией. Кроме того, отсутствует информация о том, что АГТ снижает риск сердечно-сосудистых событий у пациентов со старческой астенией, но гораздо больше сведений о том, что она небезопасна у этой категории популяции. Представляется логичным рассмотреть возможность отмены АГТ при развитии старческой астении у ранее сохраненного пациента. Однако, безопасность такого подхода в настоящее

время не ясна. Отмена АГП у пациентов старческого возраста, не обязательно в контексте старческой астении или полипрагмазии, обычно ассоциировалась с возвратом АГ без увеличения частоты сердечно-сосудистых событий [85-89]. Однако в этих исследованиях использовались либеральные правила возобновления АГТ, и они не обладали достаточной статистической силой для однозначных выводов. Отмена диуретиков может быть ассоциирована с повышением риска развития сердечной недостаточности, особенно в первые 4 нед. после прекращения их приема [89], поэтому отмена диуретиков должно производиться под тщательным мониторингом.

Возможно, АГТ должна быть пересмотрена или ослаблена у пациентов  $\geq 80$  лет, особенно при развитии старческой астении, в случае достижения низкого ДАД  $<60-70$  мм рт.ст., или развития ОГ — снижение САД на  $\geq 20$  мм рт.ст. и снижении САД  $<140$  мм рт.ст. при переходе в вертикальное положение, независимо от симптомов.

Следует еще раз подчеркнуть, что рекомендации выше не основаны на твердых доказательствах. Приведенные критерии не должны использоваться по принципу “есть/нет”, поскольку по своей сути они могут изменять во времени, но должны приниматься во внимание при решении вопроса о назначении АГТ у людей очень пожилого возраста.

## Заключение

Современные рекомендации по АГ отказались от принципа “чем ниже, тем лучше” при лечении пациентов пожилого возраста. Необходима разработка специфических рекомендаций по лечению АГ в старческом возрасте, основанных на биологическом возрасте и наличии старческой астении. Доступные в настоящее время данные не отвечают на многие ключевые вопросы ведения этой категории пациентов (таблица 2). Повышение осведомленности врачей о разделении пожилых пациентов, основываясь на их биологическом, а не паспортном возрасте может способствовать персонификации подходов к их лечению и использованию пациент-ориентированных стратегий взамен болезнь-ориентированных [90]. Маркеры биологического возраста или старческой астении, такие как скорость ходьбы, полипрагмазия, коморбидность, комбинированный “индекс хрупкости” могут использоваться для понимания сложной взаимосвязи между АД в позднем периоде жизни и риском клинических исходов и идентифицировать пожилых пациентов, у которых АГТ может быть полезна, а у кого нет. Необходимы простые, точные и надежные методы для оценки биологического возраста у пожилых людей. На чем они должны быть основаны — на комплексной гериатрической оценке, простой оценке скорости ходьбы или интуиции клинициста, — в настоящее время не ясно, и требует дальнейших исследований.

## Литература

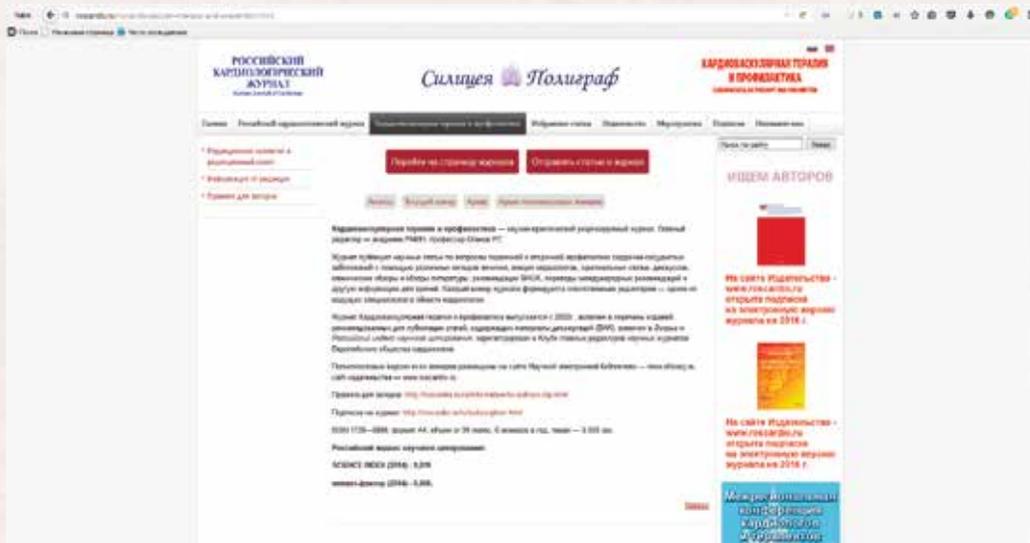
1. Nikolich-Zugich J, Goldman DP, Cohen PR, et al. Preparing for an Aging World: Engaging Biogerontologists, Geriatricians, and the Society. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016; 71(4): 435-4.
2. Fields LE, Burt VL, Cutler JA, et al. The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000: a rising tide. *Hypertension* 2004; 44: 398-404.
3. Boytsov SA, Balanova YA, 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; 13(4): 4-14. Russian (Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13(4): 4-14).
4. 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.
5. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of the European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121-58.
6. Franklin SS, Pio JR, Wong ND, et al. Predictors of new-onset diastolic and systolic hypertension: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 111: 1121-7.
7. Piccirillo G, Cacciafa M, Viola E, et al. Influence of aging on cardiac baroreflex sensitivity determined non-invasively by power spectral analysis. *Clin Sci (Lond)* 2001; 100: 267-74.
8. Chesterton LJ, Sigrist MK, Bennett T, et al. Reduced baroreflex sensitivity is associated with increased vascular calcification and arterial stiffness. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1140-7.
9. Monahan KD, Dinunno FA, Seals DR, et al. Age-associated changes in cardiovascular baroreflex sensitivity are related to central arterial compliance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281: H284-9.
10. Okada Y, Galbreath M, Jarvis SS, et al. Response to creatine kinase and pressor response to orthostatic tolerance. *Hypertension* 2013; 61: e24.
11. Okada Y, Galbreath MM, Shibata S, et al. Q. Relationship between sympathetic baroreflex sensitivity and arterial stiffness in elderly men and women. *Hypertension* 2012; 59: 98-104.
12. Franklin SS. Elderly hypertensives: how are they different? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14: 779-86.
13. James MA, Potter JF. Orthostatic blood pressure changes and arterial baroreflex sensitivity in elderly subjects. *Age Ageing* 1999; 28: 522-30.
14. Bertinieri G, Grassi G, Rossi P, et al. 24-hour blood pressure profile in centenarians. *J Hypertens* 2002; 20: 1765-9.
15. Vioet LC, Pel-Little RE, Jansen PA, Jansen RW. High prevalence of postprandial and orthostatic hypotension among geriatric patients admitted to Dutch hospitals. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 1271-7.
16. 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: 1887-98.
17. Feldstein C, Weder AB. Orthostatic hypotension: a common, serious and underrecognized problem in hospitalized patients. *J Am Soc Hypertens* 2012; 6: 27-39.
18. Kamaruzzaman S, Watt H, Carson C, Ebrahim S. The association between orthostatic hypotension and medication use in the British Women's Heart and Health Study. *Age Ageing* 2010; 39: 51-6.
19. Valbusa F, Labat C, Salvi P, et al.; PARTAGE Investigators. Orthostatic hypotension in very old individuals living in nursing homes: the PARTAGE study. *J Hypertens* 2012; 30: 53-60.
20. Poon IO, Braun U. High prevalence of orthostatic hypotension and its correlation with potentially causative medications among elderly veterans. *J Clin Pharm Ther* 2005; 30: 173-8.
21. Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW. Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. *Kidney Int* 1984; 26: 861-8.
22. Odden MC, Tager IB, Gansevoort RT, et al. Hypertension and low HDL cholesterol were associated with reduced kidney function across the age spectrum: a collaborative study. *Ann Epidemiol* 2013; 23: 106-11.
23. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al.; Prospective Studies Collaboration. 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: 1903-13.
24. Clarke R, Shipley M, Lewington S, et al. Underestimation of risk associations due to regression dilution in long-term follow-up of prospective studies. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 341-53.
25. van Bemmel T, Gussekloo J, Westendorp RG, Blauw GJ. In a population-based prospective study, no association between high blood pressure and mortality after age 85 years. *J Hypertens* 2006; 24: 287-92.
26. Poortvliet RK, Blom JW, de Craen AJ, et al. Low blood pressure predicts increased mortality in very old age even without heart failure: the Leiden 85-plus Study. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 528-33.
27. 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.
28. Mattila K, Haavisto M, Rajala S, Heikinheimo R. Blood pressure and five year survival in the very old. *BMJ (Clin Res Ed)* 1988; 296: 887-9.
29. Satish S, Freeman DH Jr, Ray L, Goodwin JS. The relationship between blood pressure and mortality in the oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 367-74.
30. Dorrestein JA, van der Graaf Y, Spiering W, et al. Secondary Manifestations of Arterial Disease Study Group. Relation between blood pressure and vascular events and mortality in patients with manifest vascular disease: J-curve revisited. *Hypertension* 2012; 59: 14-21.
31. Odden MC, Peralta CA, Haan MN, Covinsky KE. Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults: the impact of frailty. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1162-8.
32. Sabayan B, van Vliet P, de Ruijter W, et al. High blood pressure, physical and cognitive function, and risk of stroke in the oldest old: the Leiden 85-plus Study. *Stroke* 2013; 44: 15-20.
33. Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013; 381: 752-62.
34. Benvenuto LJ, Krakoff LR. Morbidity and mortality of orthostatic hypotension: implications for management of cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 2011; 24: 135-44.
35. Glynn RJ, Chae CU, Guralnik JM, et al. Pulse pressure and mortality in older people. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2765-72.
36. Pastor-Barriuso R, Banegas JR, Damin J, et al. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure: an evaluation of their joint effect on mortality. *Ann Intern Med* 2003; 139: 731-9.
37. Luukinen H, Koski K, Laippala P, Kiveld SL. Prognosis of diastolic and systolic orthostatic hypotension in older persons. *Arch Intern Med* 1999; 159: 273-80.
38. Fagard RH, De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than nighttime reverse dipping in elderly. *Hypertension* 2010; 56: 56-61.
39. Rockwood MR, Howlett SE, Rockwood K. Orthostatic hypotension (OH) and mortality in relation to age, blood pressure and frailty. *Arch Gerontol Geriatr* 2012; 54: e255-60.
40. Penninx BW, Ferrucci L, Leveille SG, et al. Lower extremity performance in nondisabled older persons as a predictor of subsequent hospitalization. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55: M691-7.
41. Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, et al. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55: M221-31.
42. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003; 348: 1215-22.
43. Rosano C, Brach J, Longstreth Jr WT, Newman AB. Quantitative measures of gait characteristics indicate prevalence of underlying subclinical structural brain abnormalities in high-functioning older adults. *Neuroepidemiology* 2006; 26: 52-60.
44. Baezner H, Blahak C, Poggesi A, et al. LADIS Study Group. Association of gait and balance disorders with age-related white matter changes: the LADIS study. *Neurology* 2008; 70: 935-42.
45. Hajjar I, Quach L, Yang F, et al. Hypertension, white matter hyperintensities, and concurrent impairments in mobility, cognition, and mood: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2011; 123: 858-65.
46. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, et al. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA* 1995; 274: 1846-51.
47. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005; 4: 487-99.
48. Korf ES, White LR, Scheltens P, Launer LJ. Midlife blood pressure and the risk of hippocampal atrophy: the Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension* 2004; 44: 29-34.
49. Debetto S, Seshadri S, Beiser A, et al. Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. *Neurology* 2011; 77: 461-8.
50. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol* 2011; 10: 819-28.
51. Skoog I. Highs and lows of blood pressure: a cause of Alzheimer's disease? *Lancet Neurol* 2003; 2: 334.
52. 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.
53. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. Low diastolic pressure and risk of dementia in very old people: a longitudinal study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009; 28: 213-9.
54. Euser SM, van Bemmel T, Schram MT, et al. The effect of age on the association between blood pressure and cognitive function later in life. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 1232-7.

55. Feldstein CA. Association between chronic blood pressure changes and development of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2012; 32: 753-63.
56. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A; International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008; 371: 1513-8.
57. Dumurgier J, Elbaz A, Dufouil C, et al. Hypertension and lower walking speed in the elderly: the Three-City study. *J Hypertens* 2010; 28: 1506-14.
58. Newman AB, Arnold AM, Sachs MC, et al. Long-term function in an older cohort—the cardiovascular health study all stars study. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 432-40.
59. Shah RC, Wilson RS, Bienias JL, et al. Blood pressure and lower limb function in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 839-43.
60. Rosano C, Longstreth WT Jr, Bourdreau R, et al. High blood pressure accelerates gait slowing in wellfunctioning older adults over 18-years of follow-up. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 390-7.
61. Hajjar I, Lackland DT, Cupples LA, Lipsitz LA. Association between concurrent and remote blood pressure and disability in older adults. *Hypertension* 2007; 50: 1026-32.
62. Richmond R, Law J, Kay-Lambkin F. Higher blood pressure associated with higher cognition and functionality among centenarians in Australia. *Am J Hypertens* 2011; 24: 299-303.
63. 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.
64. Viswanathan A, Rocca WA, Tzourio C. Vascular risk factors and dementia: how to move forward? *Neurology* 2009; 72: 368-74.
65. Jochemsen HM, Muller M, Visseren FL, et al.; SMART Study Group. Blood pressure and progression of brain atrophy: the SMART-MR Study. *JAMA Neurol* 2013; 70: 1046-53.
66. Muller M, Jochemsen HM, Visseren FL, et al; SMART-Study Group. Low blood pressure and antihypertensive treatment are independently associated with physical and mental health status in patients with arterial disease: the SMART study. *J Intern Med* 2013; 274: 241-51.
67. Iadecola C, Davisson RL. Hypertension and cerebrovascular dysfunction. *Cell Metab* 2008; 7: 476-84.
68. Strandgaard S, Paulson OB. Cerebrovascular consequences of hypertension. *Lancet* 1994; 344: 519-21.
69. Muller M, van der Graaf Y, Visseren FL, et al. SMART Study Group. Blood pressure, cerebral blood flow, and brain volumes. The SMART-MR study. *J Hypertens* 2010; 28: 1498-505.
70. 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: 383-9.
71. Rutan GH, Hermanson B, Bild DE, et al. Orthostatic hypotension in older adults. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Hypertension* 1992; 19(6 Pt 1): 508-19.
72. Ooi WL, Hossain M, Lipsitz LA. The association between orthostatic hypotension and recurrent falls in nursing home residents. *Am J Med* 2000; 108: 106-11.
73. Graafmans WC, Ooms ME, Hofstee HM, et al. Falls in the elderly: a prospective study of risk factors and risk profiles. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 1129-36.
74. Mehrabian S, Duron E, Labouree F, et al. Relationship between orthostatic hypotension and cognitive impairment in the elderly. *J Neurol Sci* 2010; 299: 45-8.
75. Romero-Ortuno R, Cogan L, Foran T, et al. Continuous noninvasive orthostatic blood pressure measurements and their relationship with orthostatic intolerance, falls, and frailty in older people. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 655-65.
76. Diehr P, Williamson J, Burke GL, Psaty BM. The aging and dying processes and the health of older adults. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 269-78.
77. van Bemmel T, Holman ER, Gussekloo J, et al. Low blood pressure in the very old, a consequence of imminent heart failure: the Leiden 85-plus Study. *J Hum Hypertens* 2009; 23: 27-32.
78. Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2010; 28: 1366-72.
79. Peters R, Beckett N, Forette F, et al. HVET Investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 683-9.
80. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD004034.
81. Staessen JA, Thijs L, Richart T, et al. Placebocontrolled trials of blood pressure-lowering therapies for primary prevention of dementia. *Hypertension* 2011; 57: e6-7.
82. Staessen J, Bulpitt C, Clement D, et al. Relation between mortality and treated blood pressure in elderly patients with hypertension: report of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. *BMJ* 1989; 298: 1552-6.
83. 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: 820-5.
84. Tkacheva ON, Runikhina NK, Kotovskaya YV, et al. Arterial hypertension management in patients aged older than 80 years and patients with the senile asthenia. Consensus experts of Russian Association of Gerontologists and Geriatrics, Gerontological Society of the Russian Academy of Sciences, Russian Medical Society of Arterial Hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2017; 16(1): 8-21. Russian (Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В. и др. Лечение артериальной гипертонии 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 гипертонии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017; 16(1): 8-21).
85. Kostis JB, Espeland MA, Appel L, et al. Does withdrawal of antihypertensive medication increase the risk of cardiovascular events? Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE) Cooperative Research Group. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1501-8.
86. Langford HG, Blaufox MD, Oberman A, et al. Dietary therapy slows the return of hypertension after stopping prolonged medication. *JAMA* 1985; 253: 657-64.
87. Ekblom T, Lindholm LH, Odon A, et al. A 5-year prospective, observational study of the withdrawal of antihypertensive treatment in elderly people. *J Intern Med* 1994; 235: 581-8.
88. Walma EP, Hoes AW, van Dooren C, et al. Withdrawal of long-term diuretic medication in elderly patients: a double blind randomised trial. *BMJ* 1997; 315: 464-8.
89. Grinstead WC, Francis MJ, Marks GF, et al. Discontinuation of chronic diuretic therapy in stable congestive heart failure secondary to coronary artery disease or to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994; 73: 881-6.
90. Reuben DB, Tinetti ME. Goal-oriented patient care—an alternative health outcomes paradigm. *N Engl J Med* 2012; 366: 777-9.

2007г	2007г	2007г	2007г
12,0	12,8	21,4	
66,0	65,0	67,1	61,4
0,0	32,0	20,0	12,1

Уважаемые читатели!

Представляем Вам новый сайт журнала, созданный для работы с новой редакторской платформой.



Сайт Издательства с панелью перехода на новый сайт:  
<http://roscardio.ru/ru/cardiovascular-therapy-and-prevention.html>



Новый сайт журнала, созданный на базе специализированной редакторской платформы:  
<http://cardiovascular.elpub.ru/jour/index>

<http://roscardio.ru/ru/subscription.html>

### Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017

Электронная версия

(зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)

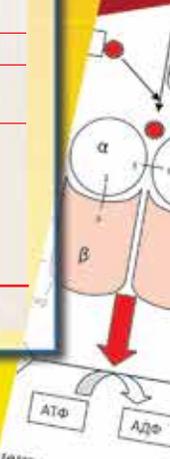
6 номеров

(годовая подписка)

600-00 руб

#### ЭЛЕКТРОННАЯ ПОДПИСКА ЭТО:

- Доступ к последнему номеру журнала до его выхода из печати
- Постатейный доступ к содержанию
- Скачивание в формате PDF, распечатка и копирование
- Возможность формировать ссылки для цитирования



# РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, КОНГРЕССНО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР  
«ЭКСПОФОРУМ» (ПЕТЕРБУРГСКОЕ ШОССЕ, 64)

24–27 ОКТЯБРЯ, 2017



[www.scardio.ru](http://www.scardio.ru)

