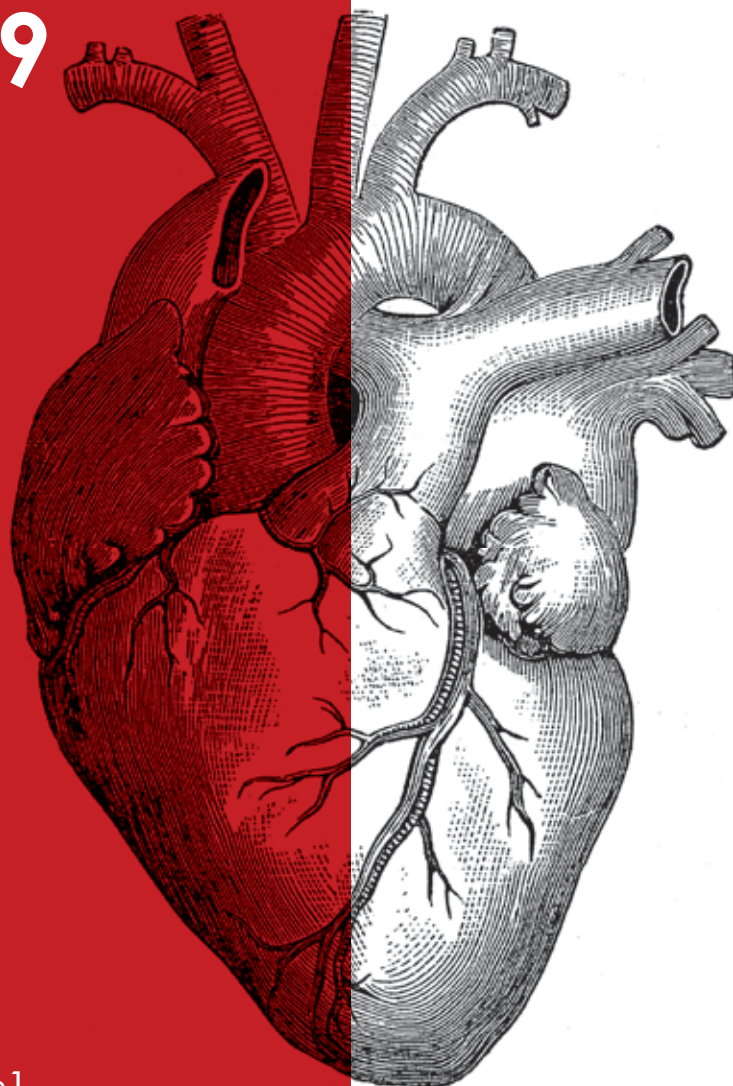


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№

9

ТОМ 15
2019


КАРДИОЛОГИЯ И АНГИОЛОГИЯ №1

Профессор
С.Ю. МАРЦЕВИЧ
о роли профилактики
сердечно-сосудистых
заболеваний
и сложностях
в ее реализации

6

Использование
пероральных
антикоагулянтов
прямого действия
у пожилых пациентов
с фибрилляцией
предсердий

14

Ведение коморбидного
больного с артериальной
гипертензией:
преимущество
фиксированных
комбинаций

54


umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



www.scardio.ru

VII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»

ФГБУ «НМИЦ ИМ. В.А. АЛМАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ
(САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, УЛ. АККУРАТОВА, Д. 2, СТ. МЕТРО «УДЕЛЬНАЯ»)

18–20 АПРЕЛЯ 2019 ГОДА | САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

СОВМЕСТНЫЙ ПРОЕКТ



20 АПРЕЛЯ 2019

Москва



«Если я видел дальше других, то потому,
что стоял на плечах гиганта»

Роберт Бёртон ©

V ЕЖЕГОДНАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ»

Организаторы



НАЦИОНАЛЬНОЕ
НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО
МОСКВЫ



При поддержке



МГМСУ



ТЕМЫ КОНГРЕССА

- Липидология и гиполипидемическая терапия (модерация НМИЦ кардиологии МЗ РФ и проекта «Липидология от А до Я»)
- Острый коронарный синдром (модерация Европейского общества кардиологов)
- Антитромботическая терапия (модерация Российского антитромботического форума)
- Антикоагулянтная терапия (модерация организаторов Форума АнтиКоагулянтной терапии (ФАКТ))
- Лабораторная диагностика в кардиологии (модерация главного специалиста по лабораторной медицине УДП РФ)
- Сахарный диабет и сердечно-сосудистая патология (модерация Общества эндокринных хирургов)
- Сердечно-сосудистые риски в ревматологической практике (модерация кафедры ревматологии ЕМС)
- Кардиопульмонология (модерация НИИ пульмонологии ФМБА РФ)
- Кардиоонкология (модерация кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ЦГМА УДП РФ)
- Инвазивная и консервативная аритмология (модерация — профессор Ардашев А.В.)



ЕВРАЗИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ КАРДИОЛОГОВ
АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО РАЗВИТИЮ
НОВЫХ НАПРАВЛЕНИЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

I ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

КАРДИОПУЛЬМОНОЛОГИЯ

МОСКВА, РОССИЯ
03 АПРЕЛЯ 2019 Г.

КОНГРЕСС-ЦЕНТР ЦЕНТРАЛЬНОГО ДОМА ЖУРНАЛИСТОВ,
МОСКВА, НИКИТСКИЙ БУЛЬВАР, Д. 8А (МЕТРО АРБАТСКАЯ)

8-495-414-62-70
INFO-CARDIO@CARDIO-EUA.ASIA

Реклама

WWW.CARDIO-EUR.ASIA

Эффективная фармакотерапия.
2019. Том 15. № 9.
Кардиология и ангиология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru
Руководитель отдела рекламы
В. ВОЙЛАКОВ
(v.voylakov@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2019.
Volume 15. Issue 9.
Cardiology and Angiology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru
Head of Advertising Department
V. VOYLAKOV
(v.voylakov@medforum-agency.ru)

Тираж 15 000 экз. Выходит 4 раза в год. Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*),
д.м.н. (Москва)

Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. ГОРЕЛОВ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.С. КОЗЛОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*),
MD, PhD (Moscow)

Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Mikhail R. BOGOMILSKY, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. VOROBYOVA, *MD, PhD (Moscow)*
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir S. KOZLOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

Редакционная коллегия

И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Г.А. БАРЫШНИКОВА
М.Г. БУБНОВА
Ж.Д. КОБАЛАВА
М.Ю. СИТНИКОВА
М.Д. СМIRНОВА
О.Н. ТКАЧЕВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС
Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА
Корректор Е. САМОЙЛОВА
Дизайнер Т. АФОНЬКИН
Фото съемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Editorial Board

Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

G.A. BARYSHNIKOVA
M.G. BUBNOVA
Zh.D. KOBALAVA
M.YU. SITNIKOVA
M.D. SMIRNOVA
O.N. TKACHEVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS
Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA
Corrector Ye. SAMOYLOVA
Art Designer T. AFONKIN
Photography I. LUKYANENKO

Содержание

Люди. События. Даты

- Профессор С.Ю. МАРЦЕВИЧ:
«Доказательная медицина дает возможность врачу
грамотно проводить диагностику и лечение
сердечно-сосудистых заболеваний» 6
- В Москве состоялся Национальный конгресс
«Сердечная недостаточность – 2018» 10

Обзор

- Н.М. ВОРОБЬЕВА, О.Н. ТКАЧЕВА
Пероральные антикоагулянты прямого действия
у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий:
фокус на ривароксабан 14

Ретроспективные исследования

- О.П. СОЛОВЬЕВ, П.Ю. ЛОПОТОВСКИЙ, М.Г. ГЛЕЗЕР
Применение комбинации алтеплазы и дабигатрана
при тромбозах ветвей легочной артерии 22

Экспертное мнение

- И.Ю. ТОРШИН, О.А. ГРОМОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА
Об ошибках метаанализов сердечно-сосудистых эффектов
омега-3 ПНЖК.
Часть 1. Фармакологические и клинические аспекты
доказательности в эпоху постгеномных исследований,
искусственного интеллекта и анализа больших данных 26
- И.Ю. ТОРШИН, О.А. ГРОМОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА
Об ошибках метаанализов сердечно-сосудистых эффектов
омега-3 ПНЖК.
Часть 2. Интеллектуальный анализ данных и метаанализ
клинически однородных исследований 36

Медицинский форум

- Комбинированная терапия в повседневной практике
участкового терапевта 46
- Ежедневная практика. Сложные вопросы ведения
коморбидного пациента 54
- Сложные и нерешенные вопросы кардиологии.
Мнения экспертов 64

Contents

People. Events. Dates

- Professor S.Yu. MARTSEVICH:
'Evidence-Based Medicine Enables a Doctor
to Diagnose and Treat Cardiovascular
Diseases Competently' 6
- The National Congress 'Heart Failure – 2018' Took Place
in Moscow 10

Review

- N.M. VOROBYEVA, O.N. TKACHEVA
Direct Effect Oral Anticoagulants in
Elderly Patients with Atrial Fibrillation:
Focus on Rivaroxaban 14

Retrospective Studies

- O.P. SOLOVYOV, P.Yu. LOPOTOVSKY, M.G. GLEZER
Application of a Combination of Alteplase and Dabigatran
in Pulmonary Artery Thromboembolism 22

Expert Opinion

- I.Yu. TORSHIN, O.A. GROMOVA, Zh.D. KOBALAVA
About Errors in Meta-Analyses of Cardiovascular Effects
of Omega-3 PUFA.
Part 1. Pharmacological and Clinical Aspects of Validity
in the Era of Post-Genomic Research, Artificial Intelligence
and Big Data Analysis 26
- I.Yu. TORSHIN, O.A. GROMOVA, Zh.D. KOBALAVA
About Errors in Meta-Analyses of Cardiovascular Effects
of Omega-3 PUFA.
Part 2. Intellectual Analysis and Meta-Analysis of Clinically
Homogeneous Studies 36

Medical Forum

- Combined Therapy in the Everyday Practice of the District
Therapist 46
- Daily Practice.
Difficult Issues of Comorbid Patient Management 54
- Hard and Unresolved Issues of Cardiology.
Experts' Opinion 64



Профессор С.Ю. МАРЦЕВИЧ: «Доказательная медицина дает возможность врачу грамотно проводить диагностику и лечение сердечно-сосудистых заболеваний»



По данным Всемирной организации здравоохранения, болезни системы кровообращения остаются одной из ведущих причин смертности населения. О показателях смертности в нашей стране, роли профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и трудностях в ее реализации, об актуальности внедрения достижений доказательной медицины в клиническую практику и многом другом – в интервью с руководителем отдела профилактической фармакотерапии Национального медицинского исследовательского центра профилактической медицины Минздрава России, кардиологом, доктором медицинских наук, профессором Сергеем Юрьевичем МАРЦЕВИЧЕМ.

– Сергей Юрьевич, наблюдается ли сегодня тенденция к снижению показателей смертности от сердечно-сосудистой патологии?

– Фактически в любой развитой стране мира, в том числе в России, сердечно-сосудистые заболевания занимают ведущее место в структуре причин смертности населения. Это подтвердили результаты масштабных, прежде всего эпидемиологических исследований, проведенных к середине XX в., а также Фремингемского исследования, инициированного Институтом сердца США в 1948 г. Полученные данные позволили четко структурировать причины смерти, оценить вклад заболеваний системы кровообращения в печальную статистику.

Приблизительно в 45–55% случаев сердечно-сосудистые заболевания становятся причиной летальных исходов. К сожалению, точную цифру назвать трудно. Объективно установить причину смерти пациента, особенно пожилого с несколькими заболеваниями, удастся далеко не всегда. У специалистов при постановке диагноза есть выбор, какому заболеванию отдать предпочтение. Следовательно, показателями сердечно-сосудистой смертности можно манипулировать. Не случайно в статистических отчетах присутствует большая доля субъективизма. Между тем совершенно очевидно, что сердечно-сосудистая патология, в первую очередь

ее осложнения в виде инфаркта миокарда и мозгового инсульта, – те болезни, которые являются основной причиной инвалидизации и смерти.

В нашей стране кривая смертности от сердечно-сосудистых заболеваний долгое время выглядела необычно. В частности, в 1986–1987 гг. она пошла вниз, что в определенной степени было обусловлено проводимой в то время антиалкогольной кампанией. В первые годы реформ 1991–1992 гг. отмечался подъем кривой смертности, затем снижение – вплоть до кризиса 1998 г., когда она резко взмыла вверх и продолжала удерживать высокие позиции до 2005–2007 гг. С 2007 г. наметилась

тенденция к стабилизации показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Сегодня можно констатировать, что показатели смертности стабилизировались. Тем не менее абсолютные показатели смертности в нашей стране как минимум в три-четыре раза выше, чем в западных странах и даже ряде стран с более низким по сравнению с Россией уровнем экономического развития.

– Чем это обусловлено – основными факторами риска или недостаточно развитой профилактикой заболеваний системы кровообращения в нашей стране?

– С научной точки зрения факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний одинаковы для всех. Из основных факторов риска выделяют артериальную гипертензию, курение, нарушение липидного обмена, неблагоприятную наследственность, малоподвижный образ жизни, ожирение. Благодаря политике государства, направленной на снижение показателей смертности, открываются центры здоровья, внедряются программы всеобщей диспансеризации и борьбы с курением. Однако полноценная реализация любого благого начинания упирается в определенные проблемы. Так, главная задача центров здоровья заключается в выявлении пациентов с факторами риска, в том числе сердечно-сосудистыми заболеваниями, и проведении профилактических мероприятий. Но, как показывает практика, зачастую они работают вхолостую. Чтобы не быть голословным, приведу пример. Мы создали госпитальный регистр острого инфаркта миокарда на территории Люберецкого района Московской области. На основании данного регистра было проведено исследование, в ходе которого пациентам, поступавшим в стационар с инфарктом миокарда, задавали вопрос, известно ли им о функционирующем в Люберецком районе центре здоровья. Оказалось,

что о существовании центра здоровья знали всего 30% больных, но никто из них его не посещал.

Мощным инструментом профилактической медицины считается диспансеризация. К сожалению, подобное профилактическое мероприятие реализуется не в должной мере. На диспансерное обследование граждан необходимо вызывать, причем в удобное для них время. К слову, за последние пять лет ни я, ни мои родственники или друзья приглашения на диспансеризацию не получали. Москва занимает одно из последних мест по качеству проведения диспансеризации, хотя на ее проведение и организацию центров здоровья государство выделяет значительные ресурсы.

Отдельная тема – борьба с курением. Думаю, из всех законов, принятых в последнее время, это самый важный закон. В его подготовке участвовали и специалисты нашего Центра профилактической медицины. К сожалению, положения закона соблюдаются не полностью. Кроме того, пропаганда не достигла своей цели. Одна из возможных причин – особенности российского менталитета. Наглядный пример. К появившейся на сигаретных пачках надписи «Курение убивает» большинство российских курильщиков равнодушно, а в западных странах, где к здоровью относятся иначе, такая надпись пугает. В России запретительные меры слабо действуют на людей. Надо уметь разговаривать с пациентами, а не запугивать их.

– Какое место в профилактике развития заболеваний системы кровообращения отводится фармакотерапии?

– Вопрос важный. Фармакотерапия может использоваться как в качестве первичной, так и вторичной профилактики. В первом случае она назначается пациентам с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, во втором – пациентам с уже перенесенным заболеванием, например инфарктом

миокарда, в целях предотвращения дальнейшего развития неблагоприятных событий и смерти. К лекарствам, которые могут использоваться в качестве средств первичной профилактики, относятся, в частности, препараты для борьбы с курением и ожирением.

Никотинзамещающая терапия представлена целым спектром лекарственных средств, содержащих никотин. Она достаточно эффективна, но не все знакомы с принципом ее действия. Курение – больше чем привычка, это вид наркомании. У курильщика, который пытается бросить курить, как и у наркомана, развивается синдром абстиненции. Справиться с ним помогает никотинзамещающая терапия, принцип действия которой основан на введении в организм чистого никотина без каких-либо вредных веществ и продуктов горения. Никотинзамещающих препаратов много, они безрецептурные и выпускаются в форме таблеток, пластырей, жевательных резинок. Важно, чтобы решение бросить курить было осознанным.

Антигипертензивные препараты тоже можно рассматривать в качестве средств первичной профилактики, если речь идет о гипертензии как факторе риска. В качестве вторичной профилактики они применяются при наличии гипертонической болезни. Лекарственных средств для лечения гипертензии много. Современный врач практически в 100% случаев имеет возможность контролировать ее.

– Однако, несмотря на наличие в арсенале кардиологов гипотензивных препаратов пяти классов, в нашей стране доля пациентов с контролируемым артериальным давлением невелика и даже имеет тенденцию к снижению. Возможно, назрела необходимость в новых инновационных лекарственных средствах?

– Приходится констатировать, что за последние 20 лет на рынке не появилось ни одного нового



Актуальное интервью

препарата для терапии артериальной гипертензии. Между тем, по словам известного американского кардиолога Нормана Каплана, изучавшего данную проблему, при грамотном применении имеющихся препаратов можно контролировать гипертензию практически у каждого пациента. Дело в том, что эти препараты не всегда правильно используют и врачи, и пациенты. И здесь уже имеет смысл говорить о проблеме приверженности, причем как врача, так и больного.

– Приверженность пациента лечению предполагает четкое выполнение рекомендаций врача. В чем заключается приверженность врача?

– Речь идет о приверженности врача соблюдению клинических рекомендаций. Клинические рекомендации разрабатываются на основе новейших достижений доказательной медицины и представляют собой алгоритм действий врача с учетом особенностей заболевания конкретного больного. Это позволяет активно внедрять научные достижения в реальную клиническую практику. Между тем врачи далеко не всегда следуют клиническим рекомендациям. В итоге лекарственные средства с доказанной эффективностью используются не в полной мере. Это не только российская, но и общемировая проблема. Подтверждение тому – результаты ряда международных исследований. Например, статины, польза которых сегодня ни у кого не вызывает сомнения, назначаются редко. Установлено, что практически все больные, перенесшие инфаркт, должны получать терапию статинами. Однако, по данным широкомасштабного международного многоцентрового исследования, средний показатель назначений составляет 5–10%.

О существовании клинических рекомендаций знают многие врачи, но немногие знакомы с их содержанием. Мы проводили опрос среди московских специалистов. Опрос-

ник содержал общие и конкретные вопросы. Так, на общий вопрос, используют ли клинические рекомендации в практической деятельности, около 70% врачей ответили положительно. Вместе с тем на конкретные вопросы и задачи, требующие фактического знания рекомендаций, лишь 30% респондентов дали правильные ответы.

Таким образом, зачастую врач знает о существовании клинических рекомендаций, но не считает нужным изучать и внедрять их в практику.

– Может, одна из причин такого противодействия в том, что пациенты в реальной кардиологической практике отличаются от тех, которые проходят тщательный отбор при включении в рандомизированные клинические исследования?

– Рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с широким спектром критериев включения пациентов достаточно много. В одних РКИ участвовали тяжелобольные пациенты, в других эффективность лекарственных средств оценивали по показателям смертности. Проблема в том, что врачи плохо знакомы с основами доказательной медицины, не способны правильно интерпретировать результаты РКИ и использовать их на практике. Врач, интересующийся результатами РКИ, прежде всего должен изучить характеристику больных, включенных в исследование.

К сожалению, разрыв между российскими врачами и их западными коллегами в отношении знаний доказательной медицины колоссальный. И в этом нет вины наших специалистов, этому плохо учат. Я, например, очень долго совмещал работу в Центре профилактической медицины с работой на кафедре доказательной медицины Московской медицинской академии. На кафедре преподаватели, аспиранты, научные сотрудники изучали основы доказательной медицины. Несколько лет назад кафедру закрыли. Теперь доказательную

медицину преподавателям медицинских вузов никто не преподает.

– Насколько негативно это сказывается на лечении больных?

– Кардиология как наука в плане доказательной медицины развивается очень активно, опережая другие области медицины. Пожалуй, сегодня соперничать с кардиологией может только онкология. Как известно, по степени доказательности лекарственные средства существенно различаются. Однако незнание доказательной медицины чревато назначением препаратов с малодоказанным действием, что может негативно сказаться на состоянии больного и долгосрочном прогнозе.

В неврологии, например, применяется множество препаратов, у которых отсутствует доказательная база. Популярны нейропротекторы имеют класс доказательности III. Их эффективность оценивали лишь в экспериментальных исследованиях. При этом исследования, результаты которых подтверждали бы, что эти препараты влияют на показатели смертности, не проводились. Тем не менее в структуре назначения доля подобных препаратов огромна.

– Что можно сказать о доступности качественных лекарственных средств? Относятся ли к таковым дженерики?

– Среди кардиологических препаратов на долю оригинальных приходится 5–10%, остальные – дженерики, более дешевые по цене. В настоящее время несколько российских компаний пытаются создавать качественные препараты. Они закупили высокотехнологичное оборудование, получили сертификат GMP (Good Manufacturing Practice). Я посещал некоторые заводы и могу сказать, что производство организовано очень грамотно. Вопрос в том, насколько полно дженерик воспроизводит оригинальный препарат. Например, эналаприл имеет более 100 дженериков как западного, так и оте-



Актуальное интервью

чественного производства. Как определить, какие из них качественные? Остается довериться производителю, утверждающему, что стандарт производства соблюден. Но это не снимает с практикующего врача обязанности интересоваться качеством произведенных лекарственных препаратов, доказанностью их действия.

– Насколько успешно этому способствует деятельность возглавляемого вами Национального общества доказательной фармакотерапии?

– Врач, который не знает доказательной медицины, вряд ли способен принимать адекватные решения. На сегодняшний день решать задачу внедрения доказательной медицины в рамках просветительской деятельности очень сложно хотя бы потому, что большинство мероприятий спонсируется фармацевтическими компаниями. Очевидно, что независимый семинар по доказательной медицине поддерживать никто не будет.

Мы используем различные площадки для выступлений, в том числе интернет-ресурс, участвуем в интернет-сессиях. Мы заключили соглашение о сотрудничестве с Российским научным медицинским обществом терапевтов (РНМОТ), что дает нам возможность на конференциях РНМОТ бесплатно проводить независимые симпозиумы, которые входят в систему непрерывного медицинского образования. Этого, конечно, недостаточно. Проблему можно было бы решить, если бы доказательная медицина преподавалась в вузах.

– Насколько повышению уровня специалистов кардиологического профиля способствует внедрение концепции непрерывного профессионального образования врачей?

– Концепция непрерывного образования находится в стадии апробации, она пока не внедрена, и говорить о ее эффективности преждевременно.

– Как вы оцениваете качество оказания помощи кардиологическим больным на современном этапе?

– В последнее время в клинической практике активно используются актуальные алгоритмы лечения и препараты с доказанным действием. Улучшилась ситуация с назначением статинов, антикоагулянтов. Это подтверждают данные регистров, результаты наших исследований.

– Как вы думаете, смогут ли практические врачи, пользуясь результатами доказательной медицины, постепенно перейти от рутинного метода лечения к индивидуализированному?

– Хочется в это верить. Во всяком случае сегодня доказательная медицина предоставляет врачам возможность грамотно проводить диагностику и лечение пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Нужно только активно использовать в клинической практике данные доказательной медицины. ☺



• конференции • выставки • семинары •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для ВРАЧЕЙ различных специальностей, ПРОВИЗОРОВ и ФАРМАЦЕВТОВ. Мы работаем ПО ВСЕЙ РОССИИ!

• Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
• Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
• Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

**Организация профессиональных медицинских форумов
для врачей, провизоров и фармацевтов.
Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!**

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru



В Москве состоялся Национальный конгресс «Сердечная недостаточность – 2018»



В Москве в Международном выставочном центре «Крокус Экспо» 14–15 декабря 2018 г. состоялся Национальный конгресс «Сердечная недостаточность – 2018», организованный Обществом специалистов по сердечной недостаточности при поддержке Российского кардиологического общества. В работе конгресса приняли участие ведущие российские ученые, кардиологи, терапевты, врачи общей практики, специалисты в области функциональной диагностики. Они рассмотрели актуальные проблемы эпидемиологии, диагностики и терапии сердечной недостаточности и ассоциированных заболеваний и состояний. Особое место в программе мероприятия было отведено сессиям, посвященным тактике ведения больных в особых клинических случаях, обобщению мирового и отечественного практического опыта.

С приветственным словом к участникам конгресса обратились академик Российской академии наук (РАН), член президиума Российского кардиологического общества (РКО), директор Клиники госпитальной терапии им. А.А. Остроумова, президент Общества специалистов по сердечной недостаточности

(ОССН), профессор, д.м.н. Юрий Никитич БЕЛЕНКОВ и академик РАН, президент РКО, директор Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, профессор, д.м.н. Евгений Владимирович ШЛЯХТО. Академик Ю.Н. Беленков подчеркнул важность и актуальность освещения вопросов сердечной

недостаточности, поблагодарил делегатов конгресса за участие в мероприятии, а также пожелал им успешной и плодотворной работы на конгрессе.

С отчетным докладом о перспективах реализации национального проекта «Здравоохранение» в области болезней системы кровообращения выступил академик Е.В. Шляхто. По его словам, сердечно-сосудистые заболевания занимают ведущее место в структуре смертности населения нашей страны. Не случайно целью национального проекта в области болезней системы кровообращения прежде всего является снижение смертности от сердечно-сосудистых событий. Решить эту задачу сегодня можно только за счет смещения парадигмы в здравоохранении на пациент-ориентированную медицину, реализуемую на всех этапах – от профилактики болезней системы кровообращения до реабилитации, независимо от плотности населения и транспортной доступности медицинской помощи. При этом учреждения науки, российские вузы и профессиональные общественные организации должны осуществлять научно-методическое сопровождение данного проекта на всех этапах его реализации.

На данном этапе необходимо определить основные принципы формирования мероприятий по реализации программы, прежде всего сконцентрировать внимание на основных заболеваниях, которые вносят заметный вклад в структуру риска. Кроме того, следует обозначить мероприя-



Здравоохранение сегодня



Академик РАН, профессор, д.м.н.
Ю.Н. Беленков



Академик РАН, профессор, д.м.н.
Е.В. Шляхто



Профессор, д.м.н.
В.Ю. Мареев

тия, способные дать массовый, быстрый и экономически обоснованный результат и направленные на ведущие факторы риска, рентабельные методы диагностики и лечения, относящиеся к первичному звену. Важные составляющие – нацеленность на интегративную помощь и учет региональных особенностей эпидемиологии и организации медицинской помощи.

Успех реализации проекта по снижению смертности от болезней системы кровообращения зависит не только от модернизации материально-технической базы, но и выбора целевых групп, методов воздействия, оценки эффекта (информатизация, регистры, мониторинг), стоимости и оснащения, а также подготовки кадров и инфраструктуры.

Академик Е.В. Шляхто отметил, что этапы реализации программы по снижению смертности от болезней системы кровообращения требуют научно обоснованного подхода и участия профессиональных общественных организаций. Особое значение имеют выбор целевых групп и эффективных методов проведения вмешательств, расчет потребности в них, анализ демографической и экономической ситуации, мониторинг программы и оценка результативности ее мероприятий.

Цикл оказания помощи должен включать все мероприятия, в том

числе первичную профилактику, реабилитацию и диспансерное наблюдение, вторичную профилактику, неотложную помощь, скрининг заболеваний в целевых группах.

Акцент должен быть сделан на недоучтенных целевых группах высокого риска, требующих особого внимания в плане мероприятий по снижению смертности. Речь идет о пациентах с нарушением ритма, хронической сердечной недостаточностью, заболеваниями периферических артерий, аневризмой аорты и патологией клапанов сердца, когнитивными нарушениями, а также с сочетанной патологией и тромбоэмболией легочной артерии.

Необходим дифференцированный подход к реализации программы в зависимости от целевой группы. У молодых лиц (младше 50 лет) основное внимание следует уделять воздействию на факторы риска (профилактические осмотры), у пожилых (старше 65 лет) и инвалидов – выявлению коморбидности, приверженности лечению, реабилитации и патронажу.

Среди задач профессиональных сообществ по реализации национальной программы «Здравоохранение» особое место отводится научно-практическим направлениям, требующим исследований и разработок. Это развитие цифрового здравоохранения, включа-

ющего регистры, системы поддержки принятия решений (СППР), аналитику, предсказательное и прескриптивное моделирование, телемедицину. Не менее актуальные направления – разработка и внедрение инноваций, таких как маркеры риска, устройства и приборы, лекарственные препараты, персонализированная медицина, новые технологии. Перед научным сообществом стоят задачи по организации медицинской помощи за счет создания и внедрения клинических рекомендаций и протоколов лечения, разработки маршрутизации, интегративных команд и управления качеством медицинской помощи.

В рамках национальной программы необходимо реализовывать пилотные проекты для новых организационных моделей, касающихся ценностной или пациент-ориентированной, интегративной помощи либо помощи полного цикла.

На сегодняшний день эксперты РКО успешно внедряют системы мониторинга, регистры, позволяющие оценить и проанализировать данные о распространенности сердечной недостаточности в нашей стране. С целью снижения смертности, госпитализаций и повышения качества лечения в ряде российских городов (Нижегород, Санкт-Петербург, Москве) вводится система интегративной помощи больным

кардиология и ангиология



хронической сердечной недостаточностью. В практику ведения пациентов с сердечной недостаточностью интегрируются методы цифрового здравоохранения с использованием информационных технологий, СППР, проводится обучение врачей и пациентов, осуществляется экспертный контроль качества амбулаторной и стационарной помощи. Резюмируя сказанное, академик Е.В. Шляхто подчеркнул важную роль подготовки квалифицированных кадров в реализации национального проекта в области болезней системы кровообращения.

Председатель правления ОССН, главный научный сотрудник МНОЦ Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, д.м.н., профессор Вячеслав Юрьевич МАРЕЕВ подвел итоги деятельности ОССН за 2018 г. Он отметил, что сейчас в состав ОССН входит 2850 человек (50 региональных отделений). Созданы и функционируют три рабочие группы по направлениям «высокие технологии», «образование пациентов», «кардиоонкология». В 2018 г. общество в тесном сотрудничестве с Минздравом России и в соответствии с программой непрерывного медицинского образования организовало и провело 95 школ.

Кроме того, в прошлом году ОССН выпустило 24 номера журнала «Кардиология». Из них 12 номеров было посвящено сердечной недостаточности.

В последние годы под эгидой ОССН проводится дополнительный региональный конгресс «Сердечная недостаточность». В 2018 г. он состоялся в Южном федеральном округе в Ростове-на-Дону. Научная программа конгресса включала актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности. В марте 2019 г. региональный конгресс по сердечной недостаточности запланирован в Приволжском федеральном округе в Нижнем Новгороде. В рамках мероприятия будет рассмотрен широкий круг вопросов, связанных с ведением пациентов с сердечной недостаточностью.

Профессор В.Ю. Мареев порекомендовал участникам конгресса чаще посещать сайт ОССН, на котором в открытом доступе размещено свыше 160 лекций и докладов лучших лекторов, прозвучавших на научных съездах, конференциях, семинарах. На закрытом образовательном канале в YouTube размещаются материалы о проведенных исследованиях, результаты которых были представлены на конгрессах и опубликованы в ведущих мировых кардиологических журналах. На сайте ОССН также можно узнать мнения экспертов о последних событиях в мире кардиологии, новости общества, а также подать заявку на участие в днях знаний о сердечной недостаточности или членство в одной из ра-

бочих групп, обратиться с предложением о размещении статьи в журнале «Кардиология».

Дни знаний о сердечной недостаточности ежегодно проводятся ОССН с целью повышения осведомленности населения и медицинских работников о симптомах, современных методах диагностики, профилактики и лечения данного заболевания. В 2018 г. в европейских днях знаний о сердечной недостаточности приняли участие специалисты из 31 города России. В рамках акции состоялись школы для пациентов, реабилитационные и образовательные мероприятия. На церемонии открытия по традиции был объявлен победитель, наиболее активно участвовавший в днях знаний о сердечной недостаточности. В 2018 г. почетный диплом и денежная премия за активное участие в проведении европейского дня знаний о сердечной недостаточности были вручены Жанне Антоновне Шлосберг из Пскова, которая не только работает в созданной ею школе сердечной недостаточности, но и проводит тренировки на природе, активно сотрудничает со средствами массовой информации.

В рамках Национального конгресса «Сердечная недостаточность – 2018» делегаты рассмотрели важнейшие междисциплинарные вопросы организации помощи больным с сердечной недостаточностью, обменялись клиническим опытом, узнали мнения экспертов мирового уровня.

Национальный конгресс «Сердечная недостаточность» за 19-летнюю историю стал значимым научно-практическим событием в жизни медицинской общности, повышенный интерес к нему проявляют врачи разных специальностей, причем не только из России, но и из-за рубежа. Обширная и интересная научная программа конгресса включает актуальные вопросы организации кардиологической помощи и способствует повышению уровня знаний специалистов. ☺

ЕВРАЗИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ КАРДИОЛОГОВ
АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО РАЗВИТИЮ
НОВЫХ НАПРАВЛЕНИЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ



I ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ КАРДИОЭНДОКРИНОЛОГИЯ

24 АПРЕЛЯ 2019 Г.
МОСКВА, РОССИЯ

КОНГРЕСС-ЦЕНТР ЦЕНТРАЛЬНОГО ДОМА ЖУРНАЛИСТОВ,
МОСКВА, НИКИТСКИЙ БУЛЬВАР, Д. 8А (МЕТРО АРБАТСКАЯ)

8-495-414-62-70
INFO-CARDIO@CARDIO-EUA.ASIA
WWW.CARDIO-EUR.ASIA

Пероральные антикоагулянты прямого действия у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий: фокус на ривароксабан

Н.М. Воробьева, д.м.н., О.Н. Ткачева, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Наталья Михайловна Воробьева, natalyavorobjeva@mail.ru

Для цитирования: Н.М. Воробьева, О.Н. Ткачева «Пероральные антикоагулянты прямого действия у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий: фокус на ривароксабан» // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. Вып. 9. Кардиология и ангиология. № 1. С. 14–21.
DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-9-14-21

В обзорной статье обсуждаются вопросы использования пероральных антикоагулянтов прямого действия (дабигатрана этексилата, ривароксабана и апиксабана) у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий. Рассмотрены результаты субанализов рандомизированных контролируемых исследований RE-LY, ROCKET-AF и ARISTOTLE у пациентов старше 75 лет. Самая большая пропорция (44%) пожилых пациентов была в исследовании ROCKET-AF с ривароксабаном, также в нем участвовали пациенты с более тяжелым течением заболевания, а их характеристики в наибольшей степени соответствовали «портрету» российского пациента с фибрилляцией предсердий. Проанализирована проблема применения антикоагулянтов у пожилых пациентов с синдромом старческой астении или «хрупкости», а также рассмотрено влияние данного синдрома на риски тромбоза, кровотечения и смерти. Приведены результаты наблюдательного исследования В.К. Martinez и соавт., которое показало, что в условиях реальной клинической практики через два года наблюдения у «хрупких» пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий из трех пероральных антикоагулянтов прямого действия только терапия ривароксабаном снижала риск ишемического инсульта/системных эмболий на 32% и отдельно ишемического инсульта на 31% по сравнению с варфарином.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, пероральные антикоагулянты, пожилой пациент, старческая астения, «хрупкость», ривароксабан

Фибрилляция предсердий (ФП) – самое частое нарушение сердечного ритма, которое ассоциируется с повышенным риском заболеваемости и смертности от инсульта и/или системных эмболий (СЭ). Одним из значимых факторов риска возникновения ФП является пожилой возраст. Так, по некоторым данным [1, 2], распространенность

ФП составляет менее 0,1% у лиц в возрасте до 55 лет и 9–10% – у пациентов старше 80 лет. По собственным данным, частота встречаемости ФП среди 283 пациентов в возрасте 75–98 лет (средний возраст 87 лет; 25% мужчин), проживающих в Москве и Московской области, была 27%. По результатам проспективного наблюдения, пятилетняя смертность от любых

причин у больных ФП (n = 76) составила 58%, при этом ни один из них не получал пероральных антикоагулянтов (период включения в исследование – 2011–2013 гг.). Многофакторный анализ продемонстрировал, что ФП, наряду с возрастом ≥ 85 лет и хронической анемией, является независимым предиктором пятилетней смертности у пациентов ≥ 75 лет и увеличивает риск смерти почти в три раза (относительный риск (ОР) 2,87; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,94–4,26; p < 0,001).

Для профилактики инсульта/СЭ при ФП используют пероральные антикоагулянты: антагонист витамина К варфарин и пероральные антикоагулянты прямого действия (ППОАК), к которым относят четыре препарата: дабигатрана этексилат (далее – дабигатран), ривароксабан, апиксабан и эдоксабан (последний в нашей стране не зарегистрирован). Несмотря на то что антикоагулянтная терапия приводит к существенному снижению риска инсульта/СЭ и смерти при ФП, многие пожилые пациенты тем не менее не получают антикоагулянтов даже в отсутствие явных противопоказаний. Основной причиной отказа от назначения антикоагулянтов пожилым пациентам считается неблагоприятное соотношение «риск/польза», поскольку среди врачей бытует мнение, что эффект антикоагулянтов в отношении профилактики ин-

сульта/СЭ нивелируется высоким риском кровотечений.

Возможности использования ППОАК при ФП были изучены в трех рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) III фазы: дабигатран – в RE-LY [3], ривароксабан – в ROCKET-AF [4], апиксабан – в ARISTOTLE [5], в которых каждый из ППОАК сравнили с варфарином. В целом исследования показали, что эффективность ППОАК в предотвращении инсульта/СЭ либо не уступает, либо превосходит таковую варфарина, а риск большого кровотечения сопоставим или ниже, чем при лечении варфарином, при этом все ППОАК снижали риск геморрагического инсульта и внутричерепного кровоизлияния.

В каждом из РКИ участвовало значительное количество пожилых пациентов, доля которых варьировала от 31 до 44% общего числа участников, а суммарная численность превышала 19 000 человек. В каждом исследовании исходно был запланирован анализ эффективности и безопасности ППОАК в зависимости от возраста. Во всех РКИ [6] у пациентов старше 75 лет частота инсульта/СЭ и большого кровотечения была выше, чем у больных в возрасте < 75 лет (табл. 1).

В исследовании RE-LY [3] включили 18 113 пациентов (средний возраст 71,5 года; средний балл по шкале CHADS₂ 2,2), в том числе 7258 (40%) старше 75 лет. Две дозы дабигатрана (110 или 150 мг два раза в день) сравнили с индивидуально подобранными дозами варфарина (целевые значения международного нормализованного отношения 2,0–3,0) и между собой. У всех больных дабигатран 150 мг два раза в день снижал риск инсульта/СЭ на 34% (ОР 0,66; 95% ДИ 0,53–0,82; $p < 0,001$) при сопоставимом с варфарином риске большого кровотечения (ОР 0,93; 95% ДИ 0,81–1,07; $p = 0,31$). В подгруппе больных в возрасте ≥ 75 лет дабигатран 150 мг два раза в день подтвердил свою эффективность и снижал риск инсульта/СЭ на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,49–0,90) по сравнению с варфарином; дабигатран в дозе 110 мг был не менее эффек-

тивен, чем варфарин (ОР 0,88; 95% ДИ 0,66–1,17). Было обнаружено взаимодействие между возрастом и риском большого кровотечения. У пациентов в возрасте < 75 лет лечение дабигатраном 150 мг два раза в день было ассоциировано со снижением риска большого кровотечения на 30% (ОР 0,70; 95% ДИ 0,57–0,86) по сравнению с варфарином, тогда как у пациентов старше 75 лет, напротив, имела тенденция к повышению риска на 18% (ОР 1,18; 95% ДИ 0,98–1,42; p для взаимодействия < 0,001). Среди пациентов, принимавших дабигатран в дозе 110 мг, по сравнению с варфарином риск большого кровотечения оказался ниже у пациентов в возрасте < 75 лет и практически таким же у пациентов старше 75 лет.

В исследовании ROCKET-AF [4] участвовали 14 264 пациента (средний возраст 73 года; средний балл по шкале CHADS₂ 3,5), в том числе 6229 (44%) старше 75 лет. У всех больных ривароксабан (20 мг один раз в день; 15 мг один раз в день при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин) снижал риск инсульта/СЭ на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,66–0,96; $p < 0,001$) при подобном риске большого или клинически значимого малого кровотечения (ОР 1,03; 95% ДИ 0,96–1,11; $p = 0,44$) по сравнению с варфарином. В подгруппе больных ≥ 75 лет ривароксабан продемонстрировал тенденцию к снижению риска инсульта/СЭ на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,63–1,02) по сравнению с варфарином. В отличие от исследования RE-LY, в ROCKET-AF в качестве первичной конечной точки безопасности оценивали риск большого или клинически

значимого малого кровотечения, который не зависел от возраста. Так, ОР большого или клинически значимого малого кровотечения составил 0,96 (95% ДИ 0,78–1,19) у пациентов < 75 лет и 1,11 (95% ДИ 0,92–1,34) у пациентов старше 75 лет (p для взаимодействия = 0,34) по сравнению с варфарином [4, 7].

В исследовании ARISTOTLE [5] включили 18 201 пациента (средний возраст 70 лет; средний балл по шкале CHADS₂ 2,1), в том числе 5678 (31%) старше 75 лет. Апиксабан применяли в дозе 5 мг два раза в день; сниженную дозу 2,5 мг два раза в день назначали при наличии любых двух из трех критериев: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин сыворотки $\geq 1,5$ мг/дл (≥ 133 мкмоль/л). У всех больных лечение апиксабаном было ассоциировано со снижением риска инсульта/СЭ на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,66–0,95; $p = 0,01$) и большого кровотечения на 31% (ОР 0,69; 95% ДИ 0,60–0,80; $p < 0,001$) по сравнению с варфарином. У больных в возрасте ≥ 75 лет апиксабан оказался столь же эффективен и снижал риск инсульта/СЭ на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,53–0,95) по сравнению с варфарином. Риск большого кровотечения на фоне приема апиксабана был ниже в обеих подгруппах пациентов: у пациентов < 75 лет на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,56–0,89) и у больных старше 75 лет на 36% (ОР 0,64; 95% ДИ 0,52–0,79), чем у леченных варфарином [5, 8, 9]. Таким образом, анализ подгрупп трех РКИ продемонстрировал, что у пациентов в возрасте ≥ 75 лет дабигатран в дозе 150 мг эффек-

Таблица 1. Частота инсульта/СЭ и больших кровотечений у пациентов с ФП в зависимости от возраста [6]

РКИ	Инсульт/СЭ, %/год		Большие кровотечения, %/год	
	65–74 года	≥ 75 лет	65–74 года	≥ 75 лет
RE-LY				
▪ дабигатран 150 мг	0,9	1,4	2,1	5,1
▪ варфарин	1,4	2,1	3,0	4,4
ROCKET-AF				
▪ ривароксабан	2,0	2,3	2,7	4,9
▪ варфарин	2,1	2,9	2,8	4,4
ARISTOTLE				
▪ апиксабан	1,2	1,6	2,0	3,3
▪ варфарин	1,7	2,2	2,8	5,2

тивнее варфарина, но с тенденцией к повышению риска большого кровотечения; дабигатран в дозе 110 мг и ривароксабан имели схожие с варфарином показатели эффективности и безопасности; апиксабан же превосходил варфарин и по эффективности, и по безопасности.

Однако при интерпретации результатов РКИ важно понимать, что, во-первых, прямых сравнений ППОАК друг с другом не проводили и в каждом из исследований ППОАК сравнивали с варфарином, поэтому суждения о преимуществах или недостатках какого-либо из препаратов по отношению к другим ППОАК являются некорректными. Во-вторых, исследования имели различный дизайн. В-третьих, исследуемые популяции пациентов с ФП различались между РКИ по ряду характеристик (табл. 2).

Из таблицы 2 видно, что характеристики пациентов с ФП, включенных в RE-LY и ARISTOTLE, были довольно схожи, тогда как участники ROCKET-AF отличались более тяжелым течением заболевания. Так, средний балл по шкале CHADS₂ составил 3,5 в ROCKET-AF против 2,2 и 2,1 в RE-LY и ARISTOTLE соответственно. Если доля больных артериальной гипертензией была примерно одинаковой во всех трех РКИ, то пропорция пациентов с хронической сердеч-

ной недостаточностью, сахарным диабетом и инсультом в анамнезе оказалась ощутимо больше в ROCKET-AF. Риск кровотечений по шкале HAS-BLED тоже был выше в ROCKET-AF по сравнению с ARISTOTLE: 0–1 балл – 7,5 против 41%, 2 балла – 30,7 против 36%, ≥ 3 баллов – 61,7 против 23% [10]. Среди трех РКИ наибольшая пропорция (44%) пациентов в возрасте ≥ 75 лет также оказалась в ROCKET-AF. Подавляющее большинство (77%) участников ROCKET-AF были пожилыми, то есть старше 65 лет. При этом средний возраст пациентов в ROCKET-AF составил 73 года, а в RE-LY и ARISTOTLE – 71,5 и 70 лет соответственно (табл. 2). Как и все пациенты в целом, подгруппа лиц в возрасте ≥ 75 лет в ROCKET-AF также была более «тяжелой», чем пациенты того же возраста в ARISTOTLE (данные по пожилым пациентам в RE-LY не представлены). Средний балл по шкале CHADS₂ составил 3,7 в ROCKET-AF и 2,7 – в ARISTOTLE. При этом в ROCKET-AF только 8,8% пожилых людей имели 2 балла по шкале CHADS₂, тогда как остальные 91,2% – 3 и более баллов. В исследовании ARISTOTLE 10,1% пациентов набрали 1 балл по CHADS₂, 41,4% – 2 балла и 45,8% – 3 балла и более. Поэтому вполне объяснимо, что в исследовании ROCKET-AF у полиморбидных пожилых пациентов

с более высоким риском инсульта и кровотечения ежегодная частота инсульта/СЭ оказалась несколько выше, чем в RE-LY и ARISTOTLE (2,3 против 1,4 и 1,6% соответственно) (табл. 1).

Учитывая, что в РКИ обычно включают тщательно отобранных пациентов, их характеристики подчас могут существенно отличаться от таковых пациентов реальной клинической практики, так как в реальной практике врач, как правило, имеет дело с более «тяжелыми» пациентами, которым свойственны более высокая распространенность факторов риска, хронических заболеваний и повышенный риск осложнений. Исходя из вышеизложенного, неудивительно, что именно характеристики пациентов из исследования ROCKET-AF в наибольшей степени соответствуют «портрету» российского пациента с ФП в реальной клинической практике.

Об этом свидетельствуют результаты российского исследования, выполненного С.Ю. Марцевичем и соавт. в 2015 г. [11]. Авторы поставили перед собой задачу оценить, насколько больные с ФП из РКИ RE-LY, ROCKET-AF и ARISTOTLE соответствуют российским пациентам, и тем самым определить, будут ли результаты трех РКИ воспроизводимы у пациентов с ФП в нашей стране. Для исследования были отобраны шесть регистров: РЕКВАЗА-Рязань, РЕКВАЗА-Ярославль, ЛИС-1, ЛИС-2, ПРОФИЛЬ и регистр на базе ПМГМУ (Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова), из которых два регистра были амбулаторными (РЕКВАЗА-Рязань, РЕКВАЗА-Ярославль), два регистра специализированных отделений стационаров (ПРОФИЛЬ и регистр на базе ПМГМУ), а также два регистра пациентов с острым инфарктом миокарда (ЛИС-1) и инсультом (ЛИС-2). В регистрах ПМГМУ и РЕКВАЗА-Ярославль 100% пациентов имели ФП, в остальных регистрах частота ФП варьировала от 7,8 до 26,8%. Больные с наи-

Таблица 2. Характеристики пациентов с ФП в рандомизированных контролируемых исследованиях [3–5]

Характеристики	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
РКИ	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE
Количество пациентов, абс.	18 113	14 264	18 201
Период наблюдения, годы	2	1,9	1,8
Возраст, лет*	71,5 ± 8,7	73 (65–78)	70 (63–76)
Мужчины, %	63,6	60,3	64,5
Сумма баллов по шкале CHADS ₂ **	2,2	3,5	2,1
Возраст ≥ 75 лет, %	40	44	31
Артериальная гипертензия, %	79	91	87
Хроническая сердечная недостаточность, %	32	63	35
Сахарный диабет, %	23	40	25
Инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе	20	55	19

* Результаты представлены как M ± SD или Me (25–75%).

** Представлены средние значения.

более тяжелым течением заболевания были включены в регистры РЕКВАЗА-Рязань и РЕКВАЗА-Ярославль. Именно эти пациенты по своим характеристикам были более всего похожи на пациентов, участвовавших в ROCKET-AF, хотя по ряду показателей, отражающих тяжесть течения заболевания, даже превосходили пациентов из ROCKET-AF. Пациенты, включенные в регистры ПМГМУ и ПРОФИЛЬ, в большей степени соответствовали участникам PKI RE-LY и ARISTOTLE. Авторы сделали вывод, что российские пациенты с ФП отличаются более тяжелым течением заболевания, а их характеристики в основном схожи с таковыми пациентов из исследования ROCKET-AF.

Одной из значимых особенностей пожилого возраста, которую обязательно следует учитывать при назначении антикоагулянтов пожилым пациентам, является синдром старческой астении (СА) или «хрупкости» (англ. frailty – «хрупкость»). Основными клиническими проявлениями синдрома СА являются общая слабость, снижение физической активности, медлительность и/или непреднамеренная потеря веса. Для него также характерны утрата способности к самообслуживанию, развитие зависимости от посторонней помощи в повседневной жизни и ухудшение прогноза. В Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра СА имеет код R54. Согласно фенотипической модели «хрупкости» L. Fried [12, 13], диагностическими критериями синдрома «хрупкости» считаются пять компонентов: потеря веса, снижение мышечной силы, истощение, низкая скорость ходьбы и низкий уровень физической активности. При наличии трех и более критериев диагностируют синдром СА, присутствие одного-двух критериев рассматривают как преастию или «прехрупкость». Исследования [14, 15] показали, что наличие синдрома СА у лиц пожилого и старческого возраста повышает риск заболеваемости

Таблица 3. Содержание в крови маркеров воспаления и тромбинемии в зависимости от статуса «хрупкости» у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний [17]

Показатель*	«Крепкие» пациенты (n = 2289)	«Прехрупкие» пациенты (n = 2147)	«Хрупкие» пациенты (n = 299)	p
C-реактивный белок, мг/л	2,5	3,0	5,1	0,001
Фибриноген, мг/дл	31,070	31,870	33,260	0,001
Фактор VIII, мг/дл	11,590	11,840	13,280	0,001
D-димер, нг/мл	299,44	272,75	715,83	0,010

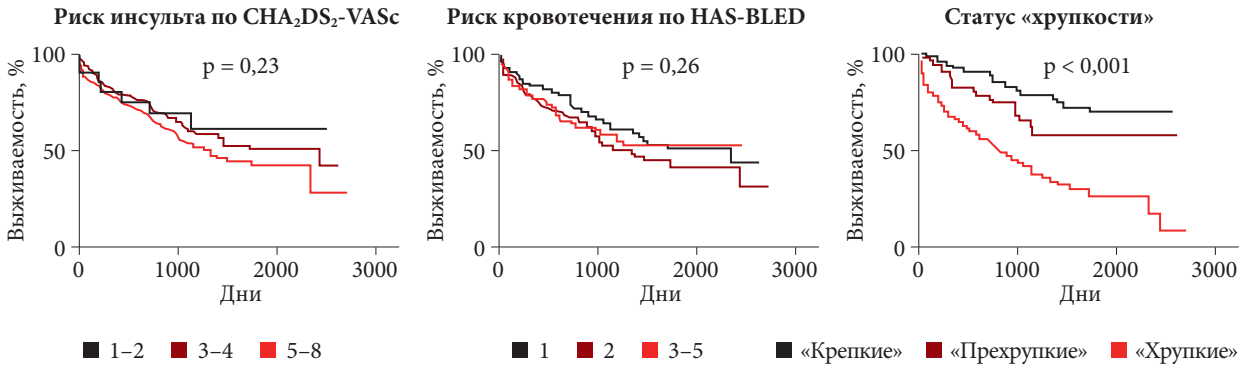
* Приведены средние значения.

и смертности. Кроме того, синдром СА, подобно возрасту, увеличивает риск развития как тромбоза, так и кровотечения [16]. Физиологической основой данного синдрома является длительная активация системы гемостаза и провоспалительный статус. Так, в одном из исследований [17] с участием 4735 человек в возрасте ≥ 65 лет без сердечно-сосудистых заболеваний было показано, что синдром СА ассоциируется с повышенным содержанием в крови C-реактивного белка, фибриногена, фактора VIII и D-димера (табл. 3).

В 2017 г. были опубликованы результаты ретроспективного исследования [18] по оценке клинических проявлений статуса «хрупкости» у 365 пациентов с ФП в возрасте ≥ 65 лет. Всем пациентам была выполнена комплексная гериатрическая оценка с расчетом индекса «хрупкости». Только треть пациентов (33,2%) оказались «крепкими», преастиия была выявлена у 18,6% больных, почти половина обследуемых (48,2%) были «хрупкими». Пероральные антикоагулянты получал лишь каждый третий пациент (34,2%), половина больных (49,9%) принимали антиагреганты, а каждый шестой (15,9%) пациент вообще не получал антитромботического лечения. При этом обследуемые пациенты принимали большое количество других лекарственных препаратов: 16,7% пациентов – 0–4 препарата, 49% пациентов – 5–9, 34,3% пациентов – 10 и более (включая антитромботические препараты). Были обнаружены прямые взаимосвязи между статусом «хрупкости» и рисками инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc и кровотечения

по шкале HAS-BLED (рис. 1). Медиана длительности наблюдения за пациентами составила 23 месяца; за это время умерло 38,6% больных. Интересно, что показатели общей смертности не зависели от риска инсульта и кровотечения, но оказались значительно выше у «хрупких» пациентов по сравнению с «крепкими» и «прехрупкими». Сердечно-сосудистая смертность закономерно зависела от риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc и оказалась ожидаемо выше у пациентов с суммой баллов 5–6 по сравнению с пациентами с суммой баллов 1–2 и 3–4. Риск кровотечения по шкале HAS-BLED не оказывал влияния на сердечно-сосудистую смертность. Наиболее высокая частота сердечно-сосудистой смертности была зафиксирована у «хрупких» пациентов, при этом показатели смертности «крепких» и «прехрупких» пациентов оказались существенно ниже и практически не различались между собой. В одном из более ранних исследований [19] с участием 207 пациентов с ФП, 130 из которых были «хрупкими» и 77 – «крепкими», были получены похожие результаты. Проспективное шестимесячное наблюдение за этими пациентами показало, что у «хрупких» пациентов риск смерти был выше почти в три раза (ОР 2,8; 95% ДИ 1,2–6,5; p = 0,01), а кардиоэмболического инсульта – в 3,5 раза (ОР 3,5; 95% ДИ 1,0–12,0; p < 0,05) по сравнению с «крепкими» пациентами при сопоставимом риске больших кровотечений (ОР 1,35; p = 0,34). Таким образом, результаты этих исследований свидетельствуют о том, что синдром СА существенно увеличивает риск кардио-

ОБЩАЯ СМЕРТНОСТЬ



СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СМЕРТНОСТЬ

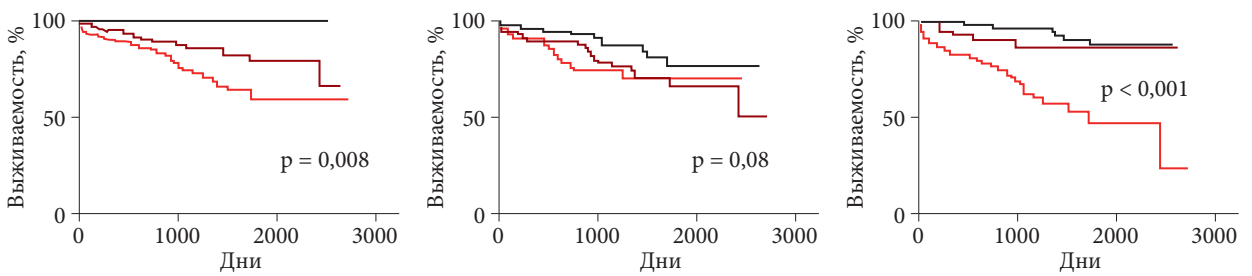


Рис. 1. Общая и сердечно-сосудистая смертность у пожилых пациентов с ФП в зависимости от риска инсульта и кровотечения и статуса «хрупкости»

эмболического инсульта и смерти, но при этом не является значимым фактором риска больших кровотечений. Поэтому наличие синдрома СА не должно являться противопоказанием для назначения антикоагулянтов, но требует более строгого контроля над терапией, а также коррекции или устранения факторов риска геморрагических осложнений. Учитывая более высокий риск инсульта и смерти, уместно предположить, что «хрупкие» пациенты с ФП с большей вероятностью извлекут пользу от антикоагулянтной терапии, чем «крепкие» пациенты.

Однако, несмотря на это, имеются данные, что «хрупким» пациентам с ФП антикоагулянты назначают значительно реже, чем «крепким», на что указывают, например, результаты ретроспективного исследования [20], среди 419 участников которого 51,3% пациентов с ФП при госпитализации в стационар не получали антикоагулянтов. Пациенты, не получавшие антикоагулянтов (n = 215), были старше больных, принимавших антикоагулянты (n = 204): средний возраст составил 87 против

83 лет (p < 0,001). У пациентов без антикоагулянтов также оказался выше риск инсульта (средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc – 5 против 4; p = 0,01) и частота выявления вероятного синдрома «хрупкости» (81,4 против 52,5%; p < 0,001). Проведенный анализ идентифицировал ряд факторов, оказывающих влияние на вероятность назначения антикоагулянтов пожилым пациентам с ФП. Так, сам по себе пожилой возраст снижал вероятность назначения антикоагулянтов всего на 2% (ОР 0,98; 95% ДИ 0,97–0,98; p < 0,001), риск кровотечений – на 15% (ОР 0,85; 95% ДИ 0,74–0,97; p = 0,02). Но самым значимым фактором неназначения антикоагулянтов оказался синдром «хрупкости», при наличии которого вероятность назначения антикоагулянтов была на 23% ниже (ОР 0,77; 95% ДИ 0,70–0,85; p < 0,001), чем у «крепких» пациентов.

В повседневной жизни «хрупкие» пациенты, как правило, маломобильны и зависят от посторонней помощи, а также нередко имеют когнитивные нарушения вплоть до деменции, поэтому их участие в клинических исследованиях весьма затруднительно.

К сожалению, ни в одном из РКИ с ППОАК данные об участии «хрупких» пациентов с ФП не представлены, так как субанализ у данной категории пациентов не проводился. Поэтому в отсутствие доказательной базы, полученной в РКИ, очень актуальны и востребованы наблюдательные исследования реальной клинической практики.

В одном из таких исследований [21], результаты которого опубликованы в 2018 г., В.К. Martinez и соавт. ретроспективно проанализировали базу данных US MarketScan и отобрали «хрупких» пациентов с ФП в возрасте ≥ 65 лет, не получавших пероральных антикоагулянтов в течение последних 12 месяцев. Для верификации синдрома СА использовали диагностический алгоритм Johns Hopkins Claims-based Frailty Indicator; пациентов считали «хрупкими» при индексе ≥ 0,20. Пациентам назначали либо варфарин, либо один из трех ППОАК, при этом каждому пациенту из группы дабигатрана (n = 1350), ривароксабана (n = 2635) и апиксабана (n = 1392) была подобрана соответствующая

Выбирая Ксарелто® сегодня, вы можете защитить ваших пациентов с фибрилляцией предсердий завтра^{1, #}



Подтвержденный профиль эффективности в профилактике инсульта и снижение риска жизнеугрожающих кровотечений даже у пожилых и коморбидных пациентов^{*, **, †, 1}



Только Ксарелто® подтвердил значимое снижение риска ИМ/ОКС среди ПОАК по данным крупного мета-анализа РКИ^{2, †}



Выбор дозы Ксарелто® основан на одном надежном показателе – клиренсе креатинина, что позволяет снизить вероятность ошибки при назначении препарата^{3, 3, 4}



Однократный режим дозирования способствует высокой приверженности к терапии Ксарелто^{†, 5, 6}

Реклама

*В сравнении с варфарином; **Высокий риск инсульта (по шкале CHADS₂ ≥ 3 балла) и кровотечений (по шкале HAS-BLED ≥ 3 балла); # Препарат Ксарелто® изучен и зарегистрирован по показанию «Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения»; † При КЛКр 30–49 мл/мин доза Ксарелто® 15 мг 1 р/д, при КЛКр ≥ 50 мл/мин доза Ксарелто® 20 мг 1 р/д; † Имеются ограничения, указанные в первоисточнике. Полные результаты исследований приведены в первоисточниках. ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; РКИ – рандомизированные клинические исследования; КЛКр – клиренс креатинина.

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения), повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (адекватность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КЛКр < 15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе). При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КЛКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КЛКр 15–29 мл/мин); У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические

средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КЛКр 15–29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор^a, диарея, рвота^a, кожный зуд (включая частые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях^a, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию^b), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины^b), лихорадка^a, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности «печеночных» трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.

^a наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

^b наблюдались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин в возрасте < 55 лет.

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

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ И ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: Байер АГ, Германия.

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

1. Patel M.R. et al. N Engl J Med. 2011 Sep 8; 365(10): 883–91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. 2. Mak K-H. BMJ Open 2012; e001592. doi:10.1136/bmjopen-2012-001592. 3. Fox K.A. et al. N Engl J Med. 2011 Sep 8; 365(10): 883–91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018. 5. McHorney C.A. et al. Curr Med Res Opin. 2015 Dec; 31(12): 2167–73. doi: 10.1185/03007995.2015.1096242. 6. Kirchhof et al. Journal of the American College of Cardiology Jul 2018. 72 (2) 141–153; DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.058.

«пара» из группы варфарина по показателю предрасположенности, то есть выполнена псевдорандомизация. Таким образом, всего в исследовании принимали участие 10 754 «хрупких» пациента с ФП. Через два года наблюдения из трех ППОАК только терапия ривароксабаном сопровождалась значимым снижением риска инсульта/системной эмболии на 32% (ОР 0,68; 95% ДИ 0,49–0,95) и отдельно ишемического инсульта на 31% (ОР 0,69; 95% ДИ 0,48–0,99) при сопоставимом с варфарином риске большого кровотечения (ОР 1,04; 95% ДИ 0,81–1,32) и геморрагического инсульта (ОР 0,74; 95% ДИ 0,31–1,75) (рис. 2). Таким образом, результаты исследования В.К. Martinez и соавт. указывают на то, что в условиях реальной клинической практики у «хрупких» пожилых пациентов с ФП ривароксабан имеет наиболее благоприятный профиль эффективности и безопасности по сравнению с варфарином.

Заключение

Пожилым пациентам с ФП следует обязательно назначать пероральные антикоагулянты, при этом ППОАК являются эффективной и безопасной альтернативой варфарину у данной категории пациентов. Результаты трех РКИ с участием ППОАК, включая анализ подгрупп у пациентов ≥ 75 лет, свидетельствуют о том, что в целом их эффективность в предотвращении инсульта/СЭ либо не уступает, либо превосходит таковую варфарина, а риск большого кровотечения сопоставим или ниже, чем при лечении варфарином, при этом все ППОАК снижают риск геморрагического инсульта и внутричерепного кровоизлияния. Однако при интерпретации результатов РКИ важно учитывать характеристики пациентов и осо-

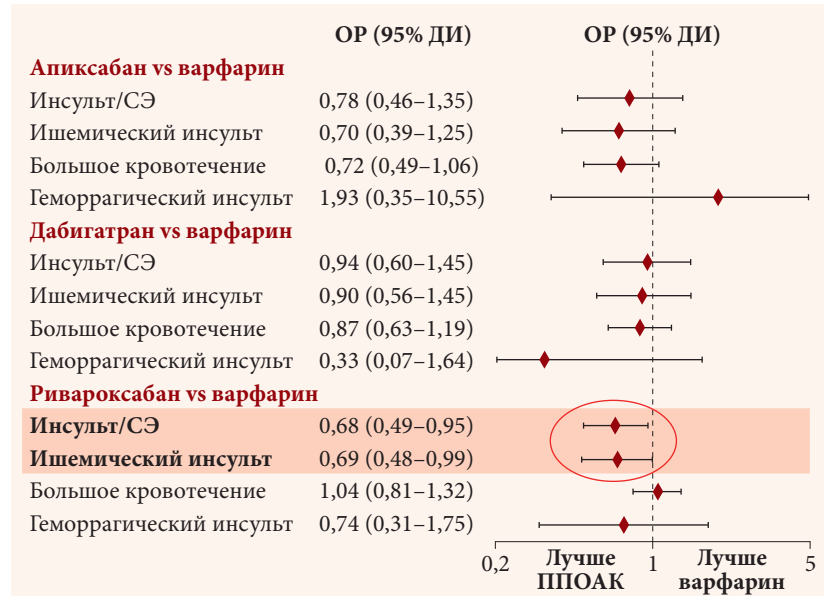


Рис. 2. Эффективность и безопасность ППОАК в сравнении с варфарином у «хрупких» пациентов с ФП через два года наблюдения в условиях реальной клинической практики

бенности исследуемой популяции. В исследовании ROCKET-AF участвовали пациенты с более тяжелым течением заболевания, при этом их характеристики в наибольшей степени соответствовали «портрету» российского пациента с ФП. Отдельной, чрезвычайно значимой, но пока малоизученной проблемой является назначение антикоагулянтов «хрупким» пожилым пациентам. Данные об участии «хрупких» пациентов в клинических исследованиях очень ограничены, а клинические рекомендации, регламентирующие назначение антикоагулянтов таким пациентам, в настоящее время отсутствуют. При этом имеются сведения, что «хрупким» пациентам с ФП антикоагулянты чаще не назначают, чем назначают, а синдром СА является одной из самых веских причин неназначения антикоагулянтов. Однако важно понимать, что синдром СА не является про-

тивоказанием для назначения антикоагулянтов. Более того, учитывая более высокий риск инсульта и смерти у «хрупких» пациентов с ФП, они с большей вероятностью извлекут пользу от антикоагулянтной терапии, чем «крепкие» пациенты. Результаты наблюдательного исследования В.К. Martinez и соавт. показали, что в условиях реальной клинической практики у «хрупких» пациентов с ФП из трех ППОАК ривароксабан имеет наиболее благоприятный профиль эффективности и безопасности по сравнению с варфарином. Также необходимо отметить, что возможности использования ППОАК у «хрупких» пациентов с ФП требуют дальнейшего изучения. ☺

Публикация подготовлена при поддержке компании АО «БАЙЕР». PP-XAR-RU-0082-1

Литература

1. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study // JAMA. 2001. Vol. 285. № 18. P. 2370–2375.
2. Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P. et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study // Circulation. 2004. Vol. 110. № 9. P. 1042–1046.
3. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. № 12. P. 1139–1151.
4. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. № 10. P. 883–891.

5. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. № 11. P. 981–992.
6. Turagam M.K., Velagapudi P., Flaker G.C. Stroke prevention in the elderly atrial fibrillation patient with comorbid conditions: focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants // *Clin. Interv. Aging.* 2015. Vol. 10. P. 1431–1444.
7. Halperin J.L., Hankey G.J., Wojdyla D.M. et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in 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) // *Circulation.* 2014. Vol. 130. № 2. P. 138–146.
8. 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. Vol. 35. № 28. P. 1864–1872.
9. Lopes R.D., Al-Khatib S.M., Wallentin L. et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial // *Lancet.* 2012. Vol. 380. № 9855. P. 1749–1758.
10. Diener H.-C., Aisenberg J., Ansell J. et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2 // *Eur. Heart J.* 2017. Vol. 38. № 12. P. 860–868.
11. Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Захарова Н.А., Лукьянов М.М. Новые оральные антикоагулянты: можно ли результаты международных контролируемых исследований с этими препаратами переносить на российских больных? // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2015. Т. 14. № 5. С. 48–52.
12. Fried L.P., Borhani N.O., Enright P. et al. The Cardiovascular Health Study: design and rationale // *Ann. Epidemiol.* 1991. Vol. 1. № 3. P. 263–276.
13. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2001. Vol. 56. № 3. P. 146–156.
14. Fried L.P., 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. Vol. 59. № 3. P. 255–263.
15. Bales C.W., Ritchie C.S. Sarcopenia, weight loss, and nutritional frailty in the elderly // *Annu. Rev. Nutr.* 2002. Vol. 22. P. 309–323.
16. Hubbard R.E., Andrew M.K., Rockwood K. Effect of parental age at birth on the accumulation of deficits, frailty and survival in older adults // *Age Ageing.* 2009. Vol. 38. № 4. P. 380–385.
17. Walston J., McBurnie M.A., Newman A. et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study // *Arch. Intern. Med.* 2002. Vol. 162. № 20. P. 2333–2341.
18. Kim S.W., Yoon S.J., Choi J.Y. et al. Clinical implication of frailty assessment in older patients with atrial fibrillation // *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2017. Vol. 70. P. 1–7.
19. Perera V., Bajorek B.V., Matthews S., Hilmer S.N. The impact of frailty on the utilisation of antithrombotic therapy in older patients with atrial fibrillation // *Age Ageing.* 2009. Vol. 38. № 2. P. 156–162.
20. Induruwa I., Evans N.R., Aziz A. et al. Clinical frailty is independently associated with non-prescription of anticoagulants in older patients with atrial fibrillation // *Geriatr. Gerontol. Int.* 2017. Vol. 17. № 11. P. 2178–2183.
21. Martinez B.K., Sood N.A., Bunz T.J., Coleman C.I. Effectiveness and safety of apixaban, dabigatran, and rivaroxaban versus warfarin in frail patients with nonvalvular atrial fibrillation // *J. Am. Heart Assoc.* 2018. Vol. 7. № 8. pii: e008643.

Direct Effect Oral Anticoagulants in Elderly Patients with Atrial Fibrillation: Focus on Rivaroxaban

N.M. Vorobyeva, DM, O.N. Tkacheva, DM, Prof.

Russian Gerontological Scientific Clinical Center of Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Natalya Mikhaylovna Vorobyeva, natalyavorobjeva@mail.ru

The article discusses the use of direct-acting oral anticoagulants (dabigatran etexilate, rivaroxaban and apixaban) in elderly patients with atrial fibrillation. The results of sub analysis of randomized controlled trials of RE-LY, ROCKET-AF and ARISTOTLE involving patients of older than 75 years were analyzed. The largest proportion of elderly patients took place in the study ROCKET-AF with rivaroxaban. It also involved patients with the most severe course of the disease, and their features were corresponded to the 'portrait' of the Russian patient with atrial fibrillation. The problem of anticoagulants use in elderly patients with the syndrome of senile asthenia or 'fragility', as well as the impact of this syndrome on the risks of thrombosis, bleeding and death. Presented the results of the observational study by V.K. Martinez et al., demonstrated that in the real clinical practice in two years' observation in 'fragile' elderly patients with atrial fibrillation among three oral anticoagulants of direct action only rivaroxaban therapy reduced the risk of ischemic stroke/systemic embolism by 32% and separately ischemic stroke by 31% compared with warfarin.

Key words: atrial fibrillation, oral anticoagulants, elderly patient, senile asthenia, fragility, rivaroxaban



Региональный
сосудистый центр
Красногорской
городской
больницы № 1

Применение комбинации алтеплазы и дабигатрана при тромбозах ветвей легочной артерии

О.П. Соловьев, к.м.н., П.Ю. Лопотовский, к.м.н., М.Г. Глезер, д.м.н.

Адрес для переписки: Олег Петрович Соловьев, solgo22@yandex.ru

Для цитирования: О.П. Соловьев, П.Ю. Лопотовский, М.Г. Глезер «Применение комбинации алтеплазы и дабигатрана при тромбозах ветвей легочной артерии» // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. Вып. 9. Кардиология и ангиология. № 1. С. 22–24.
DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-9-22-24

Результаты исследования подтвердили эффективность и безопасность системной тромболитической терапии алтеплазой с последующим применением дабигатрана без предшествующей гепаринотерапии у пациентов с тромбозом ветвей легочной артерии. Такая комбинация может рассматриваться как метод лечения и профилактики данного заболевания.

Ключевые слова: тромбоз ветвей легочной артерии, системная тромболитическая терапия, алтеплаза, дабигатран

на в отсутствие предшествующей гепаринотерапии в целях профилактики рецидивов тромбоза после системной тромболитической терапии алтеплазой (исследование off-label); 3) проанализировать эффективность комбинации алтеплазы и дабигатрана в лечении и профилактике тромбоза ветвей легочной артерии.

Тромбоз ветвей легочной артерии (ТЭЛА) является одним из самых распространенных острых заболеваний сердечно-сосудистой системы. Частота регистрации ТЭЛА составляет 0,5–2,0 на 1000 населения в год. У лиц старше 75 лет этот показатель достигает 1 на 100 в год [1]. Диагностика ТЭЛА нередко вызывает затруднения, и заболевание остается нераспознанным. Так, метаанализ 12 исследований аутопсийного материала показал, что даже массивная ТЭЛА в половине случаев не диагностируется клиницистами [2]. Показатель смертности при нелеченой ТЭЛА составляет 25–30%. В случае адекватного лечения антикоагулянтами данный показатель снижается до 3–8% [3]. При этом у 67% больных с фатальным исходом заболевания смерть наступает в течение первого часа после появления симптомов эмболии [4]. Истинные показатели заболеваемости и смертности от тромбоза ветвей легочной артерии в России установить невозможно, поскольку при кодировании за-

ключительного диагноза код ТЭЛА по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (I 26) заносится только в раздел «Осложнения основного заболевания». Таким образом, в основном диагнозе может быть любая патология как терапевтического, так и хирургического профиля, послужившая пусковым механизмом развития ТЭЛА (собственное наблюдение). Тромбоз ветвей легочной артерии не учитывается при составлении регистров.

Целью данного исследования стала оценка эффективности и безопасности системной тромболитической терапии алтеплазой с последующим назначением дабигатрана при тромбозе ветвей легочной артерии.

Задачи исследования

Перед исследователями стояли три задачи:

- 1) изучить эффективность и безопасность алтеплазы в качестве фибринолитического средства при тромбозе ветвей легочной артерии;
- 2) оценить эффективность и безопасность применения дабигатра-

Научная новизна

Использование гепаринотерапии перед назначением дабигатрана началось с исследования RE-COVER, в котором сравнивали эффективность дабигатрана и варфарина при лечении и профилактике тромбоза ветвей легочной артерии [5]. Для этих препаратов были смоделированы одинаковые условия назначения. Однако в отличие от варфарина дабигатран лишен кумулятивного эффекта, пик его концентрации в плазме отмечается уже через 0,5–2 часа после приема. Мы впервые изучили системную тромболитическую терапию алтеплазой с последующим назначением дабигатрана без предшествующей гепаринотерапии.

Материал и методы

Ретроспективно проанализированы результаты лечения пациентов с острой ТЭЛА, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии регионального сосудистого центра Красногорской городской больницы № 1. С 2015 по 2017 г. были госпитализированы 223 пациента с по-



следующей верификацией острой ТЭЛА. 74 пациента были переведены из других отделений нашего стационара с подозрением на ТЭЛА, 149 пациентов доставлены бригадами скорой медицинской помощи с направительными диагнозами ТЭЛА, острого коронарного синдрома, гипотонии неясного генеза, острого нарушения мозгового кровообращения.

Всем пациентам выполнены общеклинические лабораторные исследования, определены показатели гемостаза, концентрация Д-димера, проведены электрокардиография, трансторакальная эхокардиография и мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием (МСКТ).

Для более точной стратификации риска 30-дневной летальности при ТЭЛА использовали индекс PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) – шкалу, позволяющую распределить пациентов по группам риска (пять групп). Применение шкалы подразумевает анализ ряда характеристик (табл. 1 и 2).

Алгоритм выбора лечебной тактики при тромбоэмболии легочных артерий в соответствии с Американскими рекомендациями по диагностике и лечению ТЭЛА (Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism) представлен на рисунке [6].

После визуальной верификации ТЭЛА (после проведения МСКТ) при наличии показаний и отсутствии противопоказаний 60 (26,9%) больным была проведена системная тромболитическая терапия алтеплазой. Эти пациенты (в частности, 38 (63,3%) мужчин) и стали участниками нашего исследования. Средний возраст больных составил $48,3 \pm 6,5$ года. Заболевания вен нижних конечностей в анамнезе зафиксированы у восьми (11,3%) пациентов, заболевания сердечно-сосудистой системы – у семи (11,7%), заболевания дыхательной системы – у десяти (16,7%) больных.

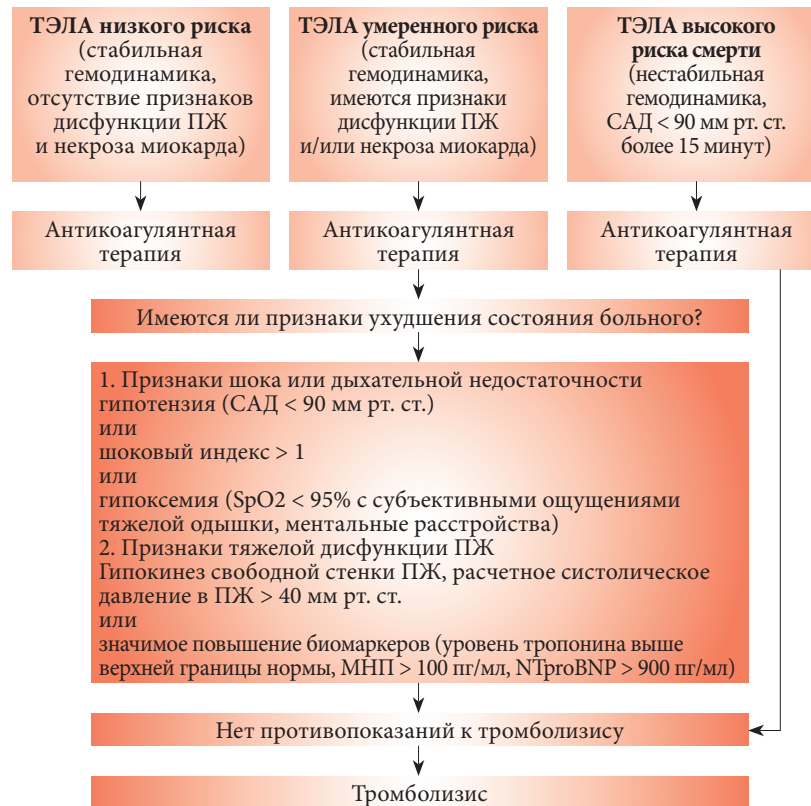
Участники исследования получили системную тромболитическую терапию алтеплазой по двухчасовой схеме. По завершении терапии был назначен дабигатран 110/150 мг два

Таблица 1. Индекс оценки тяжести ТЭЛА по PESI

Признак	Балл
Демографические характеристики: ■ возраст ■ мужской пол	Балл равен числу лет + 10
Сопутствующие заболевания: ■ злокачественные новообразования ■ сердечная недостаточность ■ хронические заболевания легких	+ 30 + 10 + 10
Клинические симптомы: ■ частота сердечных сокращений ≥ 110 уд/мин ■ систолическое артериальное давление < 100 мм рт. ст. ■ частота дыхательных движений ≥ 30 в минуту ■ температура тела $< 36,0$ °C ■ ментальные нарушения ■ сатурация кислорода $< 90\%$	+ 20 + 30 + 20 + 20 + 60 + 20

Таблица 2. Вероятность 30-дневной смерти в зависимости от класса риска

Класс	Количество баллов	Риск 30-дневной смерти, %
I (очень низкий риск)	≤ 65	0,8
II (низкий риск)	66–85	2,5
III (умеренный риск)	86–105	4,3
IV (высокий риск)	106–125	9,9
V (очень высокий риск)	> 125	27,1



ПЖ – правый желудочек.

САД – систолическое артериальное давление.

МНП – мозговой натрийуретический пептид.

Алгоритм выбора лечебной тактики при тромбоэмболии легочных артерий



раза в день (доза препарата определялась по показаниям).

Результаты и их обсуждение

У 59 (98,3%) пациентов отмечалась положительная динамика: уменьшение тахикардии (в среднем на $26,4 \pm 6,1$ уд/мин), тахипноэ (в среднем на $7,4 \pm 1,3$ дыхательного движения в минуту), давления в легочной артерии (в среднем на $18,2 \pm 4,8$ мм рт. ст.). Признаки рецидивирования ТЭЛА у этих пациентов на стационарном этапе отсутствовали. В одном (1,75%) случае имел место летальный исход (из-за внутричерепного кровоизлияния). Поскольку осложнения возможны при использовании как алтеплазы, так и дабигатрана, развитие осложнений мы рассматривали в комплексе комбинированного применения алтеплазы и дабигатрана. Ни одного случая развития аллергических реакций не зарегистрировано, что может служить критерием безопасности используемого метода лечения. Утверждать это было бы неправомерно ввиду незначительного объема выборки.

Внутричерепные кровоизлияния, имевшие место в одном (1,7%) случае, привели к летальному исходу. Среди неблагоприятных событий наблюдались малые кровотечения, купирование которых не потребовало коррекции проводимой терапии. Макрогематурия, зафиксированная в двух (3,4%) случаях, наблюдалась после установки мочевого катетера. Ее развитие могло быть спровоцировано травматизацией уретры при катетеризации мочевого пузыря. У двух (3,4%) пациентов отмечалась кровоточивость десен в течение одного-двух дней, скорее всего обусловленная проводимой системной тромболитической терапией. Через три месяца после первичной госпитализации был проведен телефонный опрос 36 пациентов, получивших в нашем центре лечение по поводу ТЭЛА. Как показали результаты опроса, рецидивы тромбоза ветвей легочной артерии отсутствовали. Не зарегистрировано ни одного случая развития побочных эффектов дабигатрана, потребовавших его отмены.

32 (88,8%) пациента отмечали дальнейшее уменьшение явлений дыхательной недостаточности, а также отсутствие показаний для повторных госпитализаций. У четырех больных повторные госпитализации были связаны с развитием рецидивирующей пневмонии.

Выводы

Применение алтеплазы в качестве системной тромболитической терапии при ТЭЛА является эффективным и безопасным методом лечения.

Дабигатран, назначаемый после системной тромболитической терапии в отсутствие предшествующей гепаринотерапии, эффективен и безопасен в целях профилактики рецидивов ТЭЛА.

Рекомендации

Системная тромболитическая терапия алтеплазой с последующим применением дабигатрана без предшествующей гепаринотерапии может рассматриваться как метод лечения и профилактики тромбоза ветвей легочной артерии. ☺

Литература

- Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale // *Thromb. Haemost.* 2000. Vol. 83. № 5. P. 657–660.
- Morpurgo M., Schmid C., Mandelli V. Factors influencing the clinical diagnosis of pulmonary embolism: analysis of 229 postmortem cases // *Int. J. Cardiol.* 1998. Vol. 65. Suppl. 1. P. S79–82.
- Goldhaber S.Z., Morpurgo M. Diagnosis, treatment, and prevention of pulmonary embolism. Report of the WHO/International Society and Federation of Cardiology Task Force // *JAMA.* 1992. Vol. 268. № 13. P. 1727–1733.
- Layish D.T., Tapson V.F. Pharmacologic hemodynamic support in massive pulmonary embolism // *Chest.* 1997. Vol. 111. № 1. P. 218–224.
- Goldhaber S.Z., Eriksson H., Kakkar A. et al. Efficacy of dabigatran versus warfarin in patients with acute venous thromboembolism in the presence of thrombophilia: Findings from RE-COVER®, RE-COVER™ II, and RE-MEDY™ // *Vasc. Med.* 2016. Vol. 21. № 6. P. 506–514.
- Jaff M.R., McMurry M.S., Archer S.L. et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation.* 2011. Vol. 123. № 16. P. 1788–1830.

Application of a Combination of Alteplase and Dabigatran in Pulmonary Artery Thromboembolism

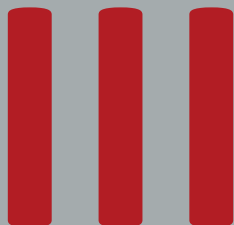
O.P. Solovyov, PhD, P.Yu. Lopotovsky, PhD, M.G. Glezer, PhD

Regional Vascular Center of Krasnogorsk City Hospital № 1

Contact person: Oleg Petrovich Solovyov, solgo22@yandex.ru

The results of this study confirmed the efficacy and safety of systemic thrombolytic therapy with alteplase followed by dabigatran without previous heparin therapy in patients with pulmonary artery thromboembolism. This combination can be considered as a method of treatment and prevention of this disease.

Key words: pulmonary artery thromboembolism, systemic thrombolytic therapy, alteplase, dabigatran



Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной» Всероссийская конференция молодых терапевтов

28–29 мая 2019 года

Москва, здание правительства Москвы
(Новый Арбат, дом 36)

- обзорные лекции ведущих специалистов
- клинические разборы
- мастер-классы
- встречи с экспертами
- дебаты pro и contra
- клинические исследования и регистры
- конкурс на лучшую научную работу
- конкурс на лучший клинический случай
- непрерывное медицинское образование
- ассамблея молодых терапевтов
- секция электронных постеров

Подробнее на сайте www.mt.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева 30/1, стр. 2
телефон: +7 (495) 419-08-68
электронная почта: therapy@kstinterforum.ru



¹ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Институт фармакоинформатики

² Центр технологий хранения и анализа больших данных, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

³ Факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

Об ошибках метаанализов сердечно-сосудистых эффектов омега-3 ПНЖК

Часть 1. Фармакологические и клинические аспекты доказательности в эпоху постгеномных исследований, искусственного интеллекта и анализа больших данных

И.Ю. Торшин, к.ф.-м.н.,^{1,2}, О.А. Громова, д.м.н., проф.^{1,2}, Ж.Д. Кобалава, д.м.н., проф.³

Адрес для переписки: Ольга Алексеевна Громова, unesco.gromova@gmail.com

Для цитирования: И.Ю. Торшин, О.А. Громова, Ж.Д. Кобалава «Об ошибках метаанализов сердечно-сосудистых эффектов омега-3 ПНЖК. Часть 1. Фармакологические и клинические аспекты доказательности в эпоху постгеномных исследований, искусственного интеллекта и анализа больших данных» // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. Вып. 9. Кардиология и ангиология. № 1. С. 26–34. DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-9-26-34

Цель. В первой части статьи проанализированы ошибки клинического, фармакологического и аналитического характера, выявленные в кохрейновском метаанализе CD003177.

Материал и методы. Проведена экспертная и компьютерная оценка метаанализа CD003177.

Результаты. Установлены конфликт интересов авторов публикации CD003177, их очевидное предвзятое отношение к вопросу использования омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в целях сердечно-сосудистой профилактики, сокрытие авторами методологии проведения метаанализа и реально обрабатываемых данных, высочайшая клиническая неоднородность исследований, включенных в метаанализ, беспрецедентная путаница в фармакологии и биохимии омега-3 ПНЖК, повсеместное использование манипулятивных формулировок, намеренно скрывающих научные факты, применение неадекватных критериев однородности/неоднородности клинических исследований.

Заключение. Публикация CD003177, размещенная в Cochrane Database of Systematic Reviews, содержит многочисленные ошибки, связанные со сбором и анализом данных, и роняет престиж метаанализа, а значит, доказательной медицины.

Ключевые слова: омега-3 ПНЖК, доказательная медицина, сердечно-сосудистая смертность, конфликт интересов, интеллектуальный анализ данных

Работа проведена при поддержке грантов РФФИ 18-07-01022, 18-07-00944, 19-07-00356, 17-07-00935, 18-07-00929

Введение

Доказательная медицина (evidence-based medicine) предполагает выбор наилучших подходов к терапии и профилактике заболеваний на основании результатов крупномасштабных клинических исследований и их метаанализов. Будучи важным направлением современной медицины, доказательная медицина нуждается в клинически и фармакологически грамотных специалистах, а также специалистах по интеллектуальному анализу данных (data mining), в том числе больших данных (big data). В эпоху постгеномных исследований, когда массив описаний пациентов может включать миллионы признаков (нуклеотидные вариации, транскриптомные и метаболомные данные и др.), понятие доказательности также должно развиваться и включать большие данные функциональной геномики [1]. Этим объясняется необходимость использования новейших методов анализа больших данных и вовлечения в доказательную медицину соответствующих специалистов [2]. В то же время в ряде



метаанализов использованы примитивные статистические методы, разработанные еще в начале XX в., или их незначительные вариации (например, критерий I2, Q-критерии). При этом практически полностью игнорируются современные тренды в биомедицине. Систематическое исследование метаанализов позволяет установить степень искажения реальной клинической медицины, возведенной авторами таких метаанализов в ранг доказательной [3]. Кроме того, практикующие врачи действительно нуждаются в защите от метаанализов низкого качества, выдаваемых (точнее, продаваемых) за доказательную медицину [4].

Кохрейновский метаанализ CD003177 [5] не случайно стал объектом нашего изучения. Дело в том, что публикация этого метаанализа характеризуется широким медийным импакт-фактором и позиционируется как наиболее современное, обширное и систематическое исследование сердечно-сосудистых эффектов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) (this is the most extensive systematic assessment of effects of omega-3 fats). Метаанализ CD003177 позиционируется как часть работы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), касающейся пересмотра необходимости использования препаратов омега-3 ПНЖК в повсеместной клинической практике (the update and expansion of this review was commissioned by WHO) [5]. Таким образом, если публикация CD003177 подготовлена профессионалами в области кардиологии, объективна, грамотна, прагматична и не противоречит здравому смыслу [6], то эксперты ВОЗ должны принимать ее во внимание. Если метаанализ CD003177 выполнен непрофессионально, приведенные данные не соответствуют фундаментальным основам клинической фармакологии и кардиологии, такая публикация носит пропагандистский характер и способна нанести существенный вред мировому здравоохранению [7].

Анализ текста введения к кохрейновской публикации CD003177

При первом прочтении публикации CD003177 создается впечатление,

что это тщательно проведенное исследование: объем – 743 страницы, проанализировано свыше 100 исходов, представлена подробная аннотация использованных исследований. По мнению авторов метаанализа CD003177, омега-3 ПНЖК, в том числе декозагексаеновая и эйкозапентаеновая, не влияют на смертность (относительный риск (ОР) 0,98; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,90–1,03), в частности сердечно-сосудистую (ОР 0,95; 95% ДИ 0,87–1,03), аритмию (ОР 0,97; 95% ДИ 0,90–1,05), снижают риск неспецифических сердечно-сосудистых событий (ОР 0,93; 95% ДИ 0,88–0,97), но не в исследованиях с низким риском предвзятости (sensitivity analysis retaining only trials at low summary risk of bias) [5].

При более детальном изучении публикации CD003177 обнаруживаются многочисленные неточности и грубые ошибки. Об откровенно манипулятивном характере изложения материала говорить не приходится.

Во-первых, в публикации CD003177 на первый план выходят полученные авторами результаты. Методология и реально обработанные данные скрыты. Например, к проанализированным данным (таблицы в формате Excel или другом формате) нет публичного доступа. Для их просмотра требуется особая подписка. Однако даже она не позволяет получить реальные данные. Ни авторы обсуждаемой публикации, ни журнал Cochrane Database of Systematic Reviews не предоставили данных в машинно-читаемом формате. Свободный доступ всех исследователей к таким данным должен стать приоритетом для Кохрейновской базы, если она претендует на лидирующие позиции в области уважаемой медицинским сообществом доказательной медицины [8, 9].

Во-вторых, обращает на себя внимание вызывающая клиническая неоднородность исследований, включенных в метаанализ CD003177. Когорты пациентов с разными диагнозами и целями обследования буквально «свалены в одну кучу» (piled up), без каких-либо внятных попыток стратификации. Например, среди 36 исследований, вошедших в метаанализ

смертности, собственно сердечно-сосудистые патологии (ишемическая болезнь сердца (ИБС), в том числе инфаркт миокарда (ИМ)) были исследованы только в 23 (16 – ИБС, 7 – аритмии). В двух исследованиях (Risk & Prevention 2013 и Derosa 2016) участвовали пациенты с нарушенным углеводным метаболизмом (все обозначения исследования соответствуют приведенным в публикации) [5]. В значительном количестве исследований рассматривались пациенты после удаления колоректальной опухоли (исследование DIPP 2015), пациенты 50–85 лет с высоким риском прогрессирования дегенерации макулы (AREDS2 2014), ранней макулярной дегенерацией (NAT2 2013), ретинитом (Berson 2004), когорты пациентов с множественным склерозом (Bates 1989), болезнью Альцгеймера (ADCS 2010) или вероятной болезнью Альцгеймера (Shinto 2014), пожилые пациенты с жалобами на ухудшение памяти (МАРТ 2017), болезнью Крона (EPIC-1 2008, EPIC-2 2008), остеоартритом коленного сустава (FOSTAR 2016) или добровольцы в возрасте 70–79 лет (OPAL 2010). Авторы утверждают, что вводили некие абстрактные поправки на длительность исследований, тип применения омега-3 ПНЖК, курение (trial duration, intensity of intervention (dietary advice, diet provided, supplemental foods, supplements (capsules) and any combination), long-chain omega-3 fats) [5]. Однако в кохрейновской публикации результаты анализа этих поправок отсутствуют, а если и встречаются, то исключительно в форме отписок общего характера – «поправки не изменили значимость». Как минимум в исследованиях, включаемых в метаанализ, должна проводиться экспертная оценка однородности выборок пациентов (возраст, соотношение полов, структура патологий в каждой выборке, в том числе коморбидные заболевания) [10].

Исследования, вошедшие в метаанализ, также характеризовались очень большим разбросом процента пациентов мужского пола (от 31 до 100%, в среднем $65 \pm 20\%$) и среднего возраста участников в различ-



ных исследованиях (от 56 до 76 лет, в среднем 62 ± 11 лет). Это свидетельствует о высокой неоднородности включенных в метаанализ CD003177 исследований.

Авторы утверждают, что только 25 из 79 исследований характеризовались низким суммарным риском необъективности (low summary risk of bias). Слово bias, которое мы перевели как необъективность и которое повсеместно используется в доказательной литературе, англоязычное, означает предубеждение, предвзятость, скошенность, уклон, дискриминацию, пристрастность, необъективность и др. [11]. Тем не менее авторы скрывают, что собственно «предвзятость» может касаться не только получения позитивных результатов терапии, но и утверждения негативных результатов. Публикуемые кохрейновские метаанализы, в том числе CD003177, обычно представляют результаты проверок на предвзятость именно по поводу «скошенности» в сторону позитивного результата. Практически никогда исследование, вошедшее в метаанализ, не проверяется на «скошенность» в сторону негативного результата. Примеры таких крайне необъективных исследований (OMEGA 2009 и ALPHAOMEGA – ALA 2010) приводились ранее [12].

В-третьих, данные о коморбидной встречаемости различных диагнозов, которые надлежало представить в цитируемых исследованиях, даже не обсуждались в кохрейновской публикации CD003177 и при проведении метаанализа не учитывались. С первых строк публикации CD003177 становится очевидной высокая степень клинической неоднородности исследований, включенных в метаанализ. В исследования вошли когорты взрослых пациентов не только с ИБС, но и повышенным риском опухолевых заболеваний, нефрита и системной красной волчанки, кист молочной железы, сахарного диабета 2-го типа, ревматоидного артрита, множественного склероза, псориаза, сенной лихорадки, астмы, язвенного колита (studies in adults (18 years or older, men and/or women)

at any risk of cardiovascular disease including those in participants with increased risk of cancer). При этом анализ коморбидности указанных заболеваний и ИБС не представлено. Авторы даже не попытались выполнить стратификационный анализ, который позволил бы им понять роль этих факторов в развитии ИБС. Учет коморбидных состояний не просто один из важнейших трендов в современной медицине. Зная о наличии таких состояний, можно делать фундаментальные выводы о патогенезе заболеваний [13].

В-четвертых, не проанализированы эффекты курения (хотя с формальной точки зрения такие данные часто фигурировали в исследованиях, вошедших в обсуждаемый метаанализ). Курение не только общепризнанный фактор риска сердечно-сосудистой патологии. Процент курильщиков в каждом из исследований, вошедших в метаанализ CD003177, варьировался от нуля (авторы не потрудились извлечь данные о курении из индивидуальных исследований) до 62. Речь о важных количественных характеристиках курильщиков (сигарет/день, пачка/лет и др.) вообще не идет.

В-пятых, авторы даже теоретически не рассмотрели возможность того, что полученные ими результаты могут быть оспорены (confounded), если принимать во внимание генетические профили пациентов. Ни авторы метаанализа CD003177, ни авторы отдельных исследований не проводили так называемую менделевскую рандомизацию (mendelian randomisation), предусматривающую распределение пациентов по группам в соответствии с важнейшим физическим фактором – генетической конституцией [14]. Одним из наиболее изученных примеров таких полиморфизмов является генотип 677ТТ гена MTHFR (метилтетрагидрофолатредуктазы), достоверно ассоциируемый с уровнями гомоцистеина [15, 16]. Подобного рода полиморфизм известен и для омега-3 ПНЖК, но в тексте публикации CD003177 об этом не упоминается.

В-шестых, авторы делают слишком сильный акцент на генерации

случайных чисел, придавая достаточно мелкому техническому моменту статус одного из основных критериев качества исследования. Сама по себе генерация случайных чисел не является фактором, повышающим качество исследования. Важно установление достоверных различий в клинических данных по группам «случай» и «плацебо» в нулевой день. Если после генерации случайных чисел различия между группами в нулевой день существуют, такая рандомизация фиктивна и лишена научной новизны. Если различия между группами в нулевой день недостоверны и без особой рандомизации, качество исследования повышается. Таким образом, авторы метаанализа CD003177 использовали заведомо неадекватные критерии качества рандомизации исследований.

В-седьмых, препараты на основе стандартизированных и высокоочищенных эфиров ПНЖК (с содержанием эфиров $\geq 90\%$) именуются рыбьим жиром (fish oil), который не предполагает существенной стандартизации по составу ПНЖК. Многочисленные вопросы вызывает чрезвычайно широкая трактовка исследуемого авторами воздействия омега-3 ПНЖК (intervention): капсулы с так называемым рыбьим жиром, высокоочищенные стандартизированные по составу формы омега-3 ПНЖК (этиловые эфиры), оценка диетарного потребления омега-3 по опросникам или дневникам диеты, назначение неопределенных диетологических рекомендаций (supplementation and/or advice to increase LCn3 or ALA intake versus usual or lower intake).

В-восьмых, авторы кохрейновской публикации CD003177 используют манипулятивные формулировки, намеренно скрывающие научные факты и заранее настраивающие читателя против омега-3 ПНЖК. Например, авторы утверждают, что в метаанализ включены 79 рандомизированных исследований с участием «взрослых при различном сердечно-сосудистом риске» (adults at varying cardiovascular risk). Такая витиеватая формулировка скрывает простой факт, что половина исследо-



ваний, вошедших в метаанализ, вообще не связана с сердечно-сосудистой патологией (удаленные опухоли толстого кишечника, дегенерация макулы, множественный склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Крона и т.д.). Поскольку коморбидность этих патологий с ИБС авторы метаанализа не оценивали, вполне очевидно, что выборка из 79 исследований отличалась очень высокой степенью клинической неоднородности исследуемых когорт.

С первых строк публикации CD003177 понятно, что авторы крайне негативно настроены по отношению к клиническому использованию омега-3 ПНЖК. Фраза «исследователи предположили, что омега-3 ПНЖК... положительно влияют на сердечно-сосудистое здоровье» (researchers have suggested that omega-3... benefit cardiovascular health) построена таким образом, что полностью отрицает факты проведения более чем десяти крупномасштабных исследований (GISSI-P, GISSI-HF, DOIT и др.), в которых

исследователи вовсе не предположили, а наглядно продемонстрировали клиническую эффективность омега-3 ПНЖК. Поскольку авторы CD003177 не скрывают негативного отношения к использованию омега-3 ПНЖК, возникает закономерный вопрос: кто же проводил данный метаанализ?

О публикационной активности авторов метаанализа и предвзятом отношении к использованию омега-3 ПНЖК в целях профилактики сердечно-сосудистой патологии

Краткая характеристика других публикаций авторов метаанализа CD003177 приведена в таблице. Профиль профессиональной деятельности авторов изучен путем загрузки всех публикаций из базы данных PUBMED и определения информативных ключевых слов [17, 18] по современной технологии интеллектуального анализа данных – комбинаторной теории разрешимости [19, 20].

Анализ наиболее информативных ключевых слов публикаций авторов метаанализа CD003177 позволяет сделать несколько важных выводов об их специализации и уровне профессиональной пригодности. Во-первых, практически все авторы так или иначе связаны с журналом Cochrane Database of Systematic Reviews. Во-вторых, каждый из авторов имеет весьма узкую специализацию – составляет систематические анализы в областях, далеких от кардиологии (общественное здравоохранение, медицинское обслуживание, ошпепит, болезнь Паркинсона, гигиена полости рта). В-третьих, после более детального анализа других работ авторов вспоминаются слова профессора Дж. Иоаннидиса: «Доказательность чрезвычайно уязвима к обоснованным упрекам в том, что отражает не объективную реальность, а просто устоявшееся мнение» [1, 2]. Действительно, когда главные выводы доказательных кохрейновских иссле-

Краткая характеристика других публикаций авторов метаанализа CD003177

Автор	Публикации	Наиболее информативные ключевые слова (англ.)	Основная специализация автора*
A.S. Abdelhamid	7 статей с 2010 г., 4 – за 2017 и 2018 гг.	Cochrane database, evidence, biostatistics, predictors, asthma, rheumatology, observational studies	Доказательная медицина без медицинской специализации
T.J. Brown	5 статей	Cochrane database, evidence, biostatistics, smokers/smoking	Доказательная медицина со специализацией по курению
J.S. Brainard	11 статей, 4 – в 1995–1997 гг., 7 – в 2015–2018 гг.	Cochrane database, systematic review, health care, older adults, rural areas	Доказательная медицина по снижению необходимости медицинского обслуживания пожилых в сельской местности
P. Biswas**	1 статья – метаанализ CD003177	–	–
G.C. Thorpe	1 статья – метаанализ CD003177	–	–
H.J. Moore	33 статьи	Cochrane database, physical activity, children, intervention, public health, alcohol, smoking, diabetes mellitus, diet in adults	Доказательная медицина, общественное здравоохранение
K.H. Deane	43 статьи	Cochrane database, intervention, Parkinson's disease, physiotherapy, Sjogren's syndrome	Доказательная медицина по физиотерапии болезни Паркинсона
F.K. AlAbdulghafoor	1 статья	–	–
C.D. Summerbell	87 статей	Cochrane database, food outlets, physical activity, children, adolescents, obesity, diet	Доказательная медицина в области общественного питания
H.V. Worthington ***	217 статей	Cochrane database, systematic review, oral health, candidiasis, orthodontics, toothbrush, missing teeth, gallstones	Доказательная медицина в области гигиены полости рта
F. Song**	1 статья	–	–
L. Hooper	136 статей	Cochrane database, meta-analysis, randomized, prevention, dietary salt, iron, regular exercise, diet, diabetes, antibiotics, NSAID, dentistry	Доказательная медицина без медицинской специализации

* В соответствии с данными публикаций и профилем ключевых слов.

** Много однофамильцев с одинаковыми инициалами в PUBMED.

*** Координирующий редактор (Co-ordinating Editor) раздела «Cochrane Oral Health».



дований звучат как «физкультура полезна для дошкольников, но зависит от погоды» (trial in this outdoor setting with this population was feasible but is weather sensitive) [21], «более низкое потребление жира ведет к малому, но статистически значимому снижению массы тела» (lower total fat intake leads to small but statistically significant and clinically meaningful, sustained reductions in body weight in adults) [22], «регулярные упражнения улучшают гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа» [23], «сжимаемые бутылки с соской удобнее при использовании у грудных детей (с расщелиной неба)» (squeezeable bottles appear easier to use than rigid feeding bottles for babies born with clefts of the lip and/or palate) [24], «нельзя исключить клинически важные эффекты от снижения потребления поваренной соли на сердечно-сосудистую патологию» (there is still insufficient power to exclude clinically important effects of reduced dietary salt on mortality or CVD morbidity) [25], говорить о реальном прорыве в доказательности не приходится.

На низкий уровень клинической грамотности при оценке терапевтических воздействий указывают и парадоксальные выводы, противоречащие всему массиву фундаментальных и клинических данных. Например, в одной публикации авторы CD003177 нашли положительный эффект от потребления омега-6 ПНЖК, которые, как известно, характеризуются провоспалительными свойствами [26]: провоспалительные омега-6 ПНЖК снижают риск инфаркта миокарда (RR 0.88, 95% CI 0.76 to 1.02, 609 events, 4606 participants, 7 trials) [27]. Об уровне «доказательности» метаанализа CD003177 говорит и тот факт, что девять метаанализов, в которых участвовали авторы (пять из этих работ опубликованы в 2015–2018 гг.), были отозваны, то есть аннулированы (withdrawn) и полностью удалены из баз данных кохрейновских обзоров. В частности, это пять метаанализов по основной специальности одного из авторов – главного редактора раздела «Гигиена полости рта» [28–32], ме-

таанализ по диете и профилактике сахарного диабета 2-го типа [33], метаанализ по влиянию поваренной соли на профилактику сердечно-сосудистой патологии [34], метаанализ по диете, снижению избыточного веса и гипертонии [35], метаанализ взаимосвязи потребления диетарного жира и массы тела [36]. Авторы публикации CD003177, не являясь практикующими кардиологами, негативно настроены по отношению к клиническим эффектам омега-3 ПНЖК по меньшей мере еще с 2004 г., поскольку и ранее публиковали «доказательные» исследования, полностью отрицавшие роль омега-3 ПНЖК для сердечно-сосудистого здоровья [37, 38].

Еще один важный момент. В разделе «Финансирование» (Sources of support) авторы указывают, что их проект поддержан Cochrane Heart Group и британским институтом National Institute for Health Research (NIHR). Авторы также не скрывают, что другой британский институт National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), тесно взаимодействующий с NIHR, занимает открыто враждебную позицию по отношению к любому клиническому применению омега-3 ПНЖК: омега-3 ПНЖК не должны использоваться для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (people with or at high risk of CVD should be advised to consume at least 2 portions of fish per week, including a portion of oily fish... but omega-3 fatty acid compounds should not be offered for primary or secondary prevention of CVD) [5]. Обратите внимание на грамматически сильную повелительную форму утверждения – не должны (should not be offered) [5].

Таким образом, анализ публикационной активности авторов метаанализа CD003177 продемонстрировал, что среди них нет профессиональных кардиологов, биохимиков (разбирающихся в сложнейших биотрансформациях омега-3 ПНЖК), фармакологов (разбирающихся в различных формах омега-3 ПНЖК), практикующих специалистов по клинической медицине, специалистов по интеллектуальному анализу данных.

Кроме того, очевидна многолетняя предвзятость авторов метаанализа, а точнее, очевидная враждебность к использованию омега-3 ПНЖК в целях профилактики сердечно-сосудистой патологии.

Об оценках однородности/неоднородности исследований, вошедших в кохрейновский метаанализ CD003177

Необдуманное использование формальных критериев, не учитывающих реальные различия в клинических особенностях пациентов, снижает достоверность результатов метаанализа [39].

К сожалению, авторы метаанализа CD003177 использовали только такой критерий однородности исследований, который полностью игнорирует ключевые клинические особенности когорты пациентов отдельных исследований. Авторы кохрейновского метаанализа CD003177, будучи соавторами J.P. Higgins, предложившего так называемый I2-критерий неоднородности исследований [40], применяли произвольно выбранное ограничение значения величины I2 – 60%. Подобный выбор исследователи не обосновали, сославшись на публикацию [41], в которой фигурировали совершенно иные значения критерия I2 (в частности, 44, 63, 69, 79%). В результате волонтеристского решения авторы метаанализа CD003177 из 79 исследований омега-3 ПНЖК исключили 54 (2/3 исследований), оставив только 25, удовлетворявших произвольно выбранному критерию однородности.

Напомним, что критерий I2, описывающий процент варибельности результатов, рассчитывается так:

$$I2 = 100\% (Q - df)/Q,$$

где Q – кохрейновская оценка гетерогенности группы исследований;

df – так называемое число степеней свободы, то есть число исследований, вошедших в метаанализ, минус один [40].

Величина Q представляет собой сумму стандартных отклонений исследуемого эффекта (например, риска заболевания, артериального



давления) по всем исследованиям, включенным в метаанализ.

Обратите внимание: при расчете I2 используются только стандартные отклонения величин риска, полученные в разных исследованиях. Все остальные показатели (например, возраст и пол участников исследований, выявленные у них заболевания) не учитываются, поскольку предполагается, что впоследствии будет проведена стратификация пациентов по подгруппам (кстати, подобная стратификация нередко игнорируется). Адекватное клиническое мышление подсказывает, что любые критерии гетерогенности исследований, основанные на расчете величин Q и I2, постулируют *одинаковый* ответ на терапию в любой выборке пациентов, сформированной в любое время года, при любой стандартной терапии, в любой стране, в любом социальном классе, при любых лекарственных формах и дозировках препаратов. Ни один практический врач никогда не согласится с подобным утверждением, не имеющим ничего общего с реальной врачебной практикой. Такого рода критерии полностью отрицают и дозозависимость эффектов лекарственных средств, и персонализированный подход к пациенту, и гигантский клинический опыт кардиологов.

Из определения величины I2 следует еще один важный вывод: критерии качества и неоднородности групп исследований, основанные на критериях Q и I2, очевидным образом «скошены» (biased) в сторону групп исследований, в которых представлены негативные результаты. Действительно, реальная эффективность лекарственного средства зависит от дозы, условий применения, генетического профиля пациента. Это фундаментальная основа персонализированной медицины. В случае плацебо (таблетка из инертного материала вроде талька) эффект (то есть его отсутствие) не зависит ни от дозы, ни от других условий. Иными словами, стандартные отклонения соответствующих исследований будут близки и гетерогенность таких плацебо-исследований по критерию I2 будет низкой. Это наглядно

демонстрирует метаанализ: при выборе девяти рандомизированных исследований с высокой клинической неоднородностью когорт гетерогенность по I2 была равна нулю (nine RCTs in over 29.000 participants, 1539 of whom died, suggesting little or no effect of LCn3 on CVD mortality (RR 0.99, 95% CI 0.90 to 1.09), I2 = 0%, Analysis 1.13) [5].

О пробелах в области фармакологии и химии, характерных для метаанализа CD003177

Приведем наглядный пример. Авторы кохрейновской публикации CD003177 более 100 раз используют словосочетание «омега-3 жиры» (omega-3 fats). Между тем жиром биохимии называют сложный эфир глицерина и жирных кислот. В метаанализе исследуется широкий спектр омега-3 ПНЖК (собственно ПНЖК, то есть жирные кислоты, их этиловые эфиры). Кроме того, текст метаанализа CD003177 отличают поверхностная осведомленность о молекулярно-физиологических механизмах действия омега-3 ПНЖК, отсутствие элементарных фармакологических знаний, в том числе фармакологии омега-3 ПНЖК, отсутствие понимания важнейших взаимосвязей между фармакологией и клинической медициной, подмена понятий – знания в области общей химии заменены демагогическими рассуждениями. О поверхностной осведомленности авторов о молекулярно-физиологических механизмах действия омега-3 ПНЖК можно судить по представленному ими описанию: proposed mechanisms for the protective role of omega-3 fats against cardiovascular diseases include... При этом авторы ссылаются на собственные работы не позднее 2004 г. Авторы перечисляют то, что они называют механизмами, в следующем порядке: снижение артериального давления, снижение уровней триглицеридов, снижение склонности к тромбообразованию, противовоспалительные и антиаритмические эффекты, улучшение функции васкулярного эндотелия и чувствительности к инсулину и т.п. Это указывает на очевидное

незнание основ фармакологии. Механизм действия любого вещества обязательно подразумевает:

- ✓ наличие таргетного белка или белков, на которые воздействует рассматриваемое вещество;
- ✓ значение констант ингибирования или активации таргетных белков;
- ✓ молекулярно-физиологические эффекты ингибирования/активации таргетных белков;
- ✓ наличие ферментов биотрансформаций обсуждаемого вещества;
- ✓ информацию о метаболитах, образующихся в результате биотрансформаций вещества.

Все эти важные моменты фармакологического действия омега-3 ПНЖК хорошо изучены и описаны в многочисленных оригинальных исследованиях и обзорных статьях.

Из таких омега-3 ПНЖК, как докозагексаеновая и эйкозапентаеновая, образуются важнейшие регуляторы воспаления – эйкозаноиды и докозаноиды, в том числе нейтропротектины, резолвины и маресины [42]. Эйкозаноиды и докозаноиды, синтезируемые из соответствующих кислот в каскаде арахидоновой кислоты, имеют ключевое значение для физиологического окончания воспаления – разрешения воспаления (resolution of inflammation). Ни один из описанных выше принципиальнейших механизмов действия ПНЖК не упомянут авторами «доказательного» исследования CD003177.

Говоря о применении омега-3 ПНЖК (intervention), авторы называют такие очевидно разнородные объекты исследования, как потребление в пищу любой рыбы (жирной или нежирной), рыбий жир (нестандартизированные жирные экстракты рыб), высокоочищенные формы омега-3 ПНЖК, льняное масло, рапсовое/каноло масло. Собственно перечень «вмешательств», приводимый авторами, наводит на мысль о средневековых трактатах, в которых авторы обычно пытались изложить все, что знали. Прочитав: «...пищевые продукты или добавки должны были быть: жирная рыба (в том числе скумбрия, „морская



собака“, лосось, сельдь, форель, тунец, осетр, угольная рыба, анчоусы, килька, кижуч, мойва, сардины, рыба-меч, скандинавская сельдь, килька, американская сельдь менгаден, колотушка, краб, угорь); рыбий жир (изготовленный из любого из вышеуказанных или смеси рыб или масла печени трески); льняное семя (лен), рапс, периллу, портулак, горчичное зерно, орех тунга молуккского, микстуры со стилингией (рвотное средство народной медицины), грецкий орех в виде пицци, капсул, масла и т.п.» (foodstuffs or supplements must have been: oily fish (including mackerel, dogfish, salmon, herring, trout, tuna, sturgeon, stablefish, anchovy, sprat, coho, capelin, sardines, swordfish, sild, pilchard, brisling, menhaden, bloater, whitebait, crab and conger eel); fish oils (made from any of the above or a mixture of fish, or cod liver oil); linseed (flax), canola (rape-seed), perilla, purslane, mustard seed, candlenut, stillingia or walnut a food, capsule, oil, made into a spreading fat or supplementing another food...) [5]. Этот перечень является практически точной копией списков, опубликованных еще в 2001–2006 гг. [37, 48], в частности в отменном кохрейновском метаанализе 2001 г.¹ Похожие перечни встречаются на новостном сайте Би-би-си². В конце перечня рыб и растений авторы делают приписку, что декозагексаеновая и эйкозапентаеновая кислоты «также были приемлемы» (refined EPA, DHA or alpha-linolenic acids, or concentrated fish or algal oils, were also accepted). Таким образом, авторы не видят различий между употреблением в пищу рыбы, нестандартизированных препаратов типа «рыбий жир» и стандартизированных форм омега-3 ПНЖК. Эта грубая ошибка очевидна в свете результатов исследований химического состава различных форм омега-3 ПНЖК [44, 45]. Например, в недавно проведенном нами исследовании образцы препаратов типа «рыбий жир» содержали десятки индивидуальных веществ со средним содержанием каждого 4,2%

(не более 15%). В то же время стандартизированные формы эйкозапентаеновой и декозагексаеновой кислот содержали три-четыре главных пика, соответствующих только четырем индивидуальным веществам, составлявшим более 90% стандартизированного экстракта омега-3 [45].

Следующая грубейшая ошибка авторов связана с отсутствием понимания очевидных взаимосвязей между фармакологией и клинической медициной. Поступая в организм, эйкозапентаеновая и декозагексаеновая и другие омега-3 ПНЖК претерпевают определенную биотрансформацию, поэтому измерение уровней различных омега-3 ПНЖК в крови (омега-индекс и др.) считается наиболее естественным и необходимым способом контроля и комплаентности пациентов, и эффективности терапевтического воздействия. Несмотря на то что уровни омега-3 ПНЖК измеряются в клинических исследованиях, авторы метаанализа не сочли необходимым рассмотреть эту важную проблему.

Приходится констатировать, что существенные пробелы в области фармакологии и химии восполняются авторами публикации [5] посредством манипулятивных приемов изложения материала. Например, исследователи высказали здравую идею о том, что, поскольку рыбий жир извлекается из рыб, накапливающих диоксины и ртуть (метилртуть), эти загрязнения могут сказываться на здоровье пациентов (high levels of various toxic compounds such as mercury, dioxins and polychlorinated biphenyls in oily fish). Однако эта здравая мысль игнорируется, и внимание читателя переключают на необходимость исследования опасности омега-3 ПНЖК (as many people eat oily fish once or twice a week or take fish oil supplements, it is important to explore the potentially harmful effects of fish-associated omega-3 intake. It is also possible that omega-3 fats themselves may exhibit harm).

Если авторов действительно беспокоят «отрицательные эффек-

ты диоксинов и ртути в рыбьем жире», то для этого надо проводить не метаанализ, а поэлементный анализ состава непосредственно используемых образцов препаратов на содержание ртути, кадмия, свинца, таллия и др. (такое исследование проводится нами в настоящее время). Ведь если токсичные элементы, такие как ртуть и свинец, в составе препаратов отсутствуют, каким образом они могут оказывать пресловутое негативное влияние?

Заключение

Итак, мы показали, что кохрейновский метаанализ CD003177, предполагающий неэффективность омега-3 ПНЖК в целях профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ошибочен. Авторы метаанализа не скрывают конфликт интересов и источники финансирования, методологию проведения метаанализа. Они используют, с одной стороны, крайне неоднородные клинические исследования, с другой – неадекватные критерии однородности клинических исследований. Не являясь специалистами в кардиологии, фармакологии, биохимии, анализе данных, авторы показали поверхностную осведомленность в вопросах молекулярно-физиологических механизмов действия омега-3 ПНЖК и очевидные пробелы в знании элементарных фактов фармакологии (игнорирование дозировок, использование разнородных объектов исследования – употребление в пищу любой рыбы, рапсовое масло, рыбий жир и высокоочищенные формы омега-3 ПНЖК). Напомним также, что дата публикации метаанализа CD003177 приходится на период известных событий вокруг публикационной активности Cochrane Collaboration – 14 сентября 2018 г. После того как один из редакторов Cochrane Collaboration P. Gøtzsche представил взвешенную критику одной из кохрейновских публикаций, он был исключен из числа редакторов Cochrane Collaboration [46]. Редакторы,

¹ <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003177/full/es>.

² <http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/2293007.stm>.



поддержавшие его, также были выведены из состава Cochrane Collaboration. В результате число основных редакторов журнала Cochrane Database of Systematic Reviews со-

кратилось с 13 до шести. Заметка [46], опубликованная в журнале Nature, свидетельствует о том, что такого рода события вскрывают всеохватывающие конфликты ин-

тересов и существенно роняют престиж доказательной медицины. Сказанное относится и к публикации CD003177. ☹

Продолжение следует

Литература

1. Ioannidis J.P.A., Khoury M.J. Evidence-based medicine and big genomic data // Hum. Mol. Genet. 2018. Vol. 27. № R1. P. R2–R7.
2. Manrai A.K., Patel C.J., Ioannidis J.P.A. In the era of precision medicine and big data, who is normal? // JAMA. 2018. Vol. 319. № 19. P. 1981–1982.
3. ESHRE Capri Workshop Group. Protect us from poor-quality medical research // Hum. Reprod. 2018. Vol. 33. № 5. P. 770–776.
4. Fanelli D., Ioannidis J.P.A., Goodman S. Improving the integrity of published science: an expanded taxonomy of retractions and corrections // Eur. J. Clin. Invest. 2018. Vol. 48. № 4.
5. Abdelhamid A.S., Brown T.J., Brainard J.S. et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2018. Vol. 7. CD003177.
6. Janiaud P., Dal-Re R., Ioannidis J.P.A. Assessment of pragmatism in recently published randomized clinical trials // JAMA Intern. Med. 2018. Vol. 178. № 9. P. 1278–1280.
7. Ioannidis J.P. Does evidence-based hearsay determine the use of medical treatments? // Soc. Sci. Med. 2017. Vol. 177. P. 256–258.
8. Shokraneh F., Adams C.E., Clarke M. et al. Why Cochrane should prioritise sharing data // BMJ. 2018. Vol. 362. k3229.
9. Naudet F., Sakarovich C., Janiaud P. et al. Data sharing and reanalysis of randomized controlled trials in leading biomedical journals with a full data sharing policy: survey of studies published in The BMJ and PLOS Medicine // BMJ. 2018. Vol. 360. k400.
10. Image search triggers Italian police probe. Method for checking global literature leads to investigation of cancer researcher // Nature. 2013. Vol. 504. № 18.
11. Fanelli D., Costas R., Ioannidis J.P. Meta-assessment of bias in science // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2017. Vol. 114. № 14. P. 3714–3719.
12. Громова О.А., Торшин И.Ю. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты. А la guerre comme a la guerre, n'est pas? // Земский врач. 2011. № 7. С. 28–34.
13. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. и др. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России // Фарматека. 2013. № 6 (259). С. 115–129.
14. Torshin I.Yu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA, 2009 / Bioinformatics in the Post-Genomic Era series.
15. Colson N.J., Naug H.L., Nikbakht E. et al. The impact of MTHFR 677 C/T genotypes on folate status markers: a meta-analysis of folic acid intervention studies // Eur. J. Nutr. 2017. Vol. 56. № 1. P. 247–260.
16. Громова О.А., Тетраушвили Н.К., Торшин И.Ю., Лиманова О.А. Фундаментальные исследования, доказательная медицина и перспективы использования активных форм фолатов в акушерстве и гинекологии // Фарматека. 2013. № 3 (256). С. 14–24.
17. Торшин И.Ю., Громова О.А. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. М.: МЦНМО, 2012.
18. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values // Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2017. Vol. 27. № 2. P. 184–199.
19. Torshin I.Y., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: factorization approach // Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2017. Vol. 27. № 1. P. 16–28.
20. Torshin I.Y. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics // Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2013. Vol. 23. № 2. P. 319–327.
21. Barber S.E., Jackson C., Hewitt C. et al. Assessing the feasibility of evaluating and delivering a physical activity intervention for pre-school children: a pilot randomised controlled trial // Pilot Feasibility Stud. 2016. Vol. 2. ID12.
22. Hooper L., Abdelhamid A., Moore H.J. et al. Effect of reducing total fat intake on body weight: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and cohort studies // BMJ. 2012. Vol. 345. e7666.
23. Moore H., Summerbell C., Hooper L. et al. Dietary advice for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults // Cochrane Database Syst. Rev. 2004. Vol. 2. CD004097.
24. Glenny A.M., Hooper L., Shaw W.C. et al. Feeding interventions for growth and development in infants with cleft lip, cleft palate or cleft lip and palate // Cochrane Database Syst. Rev. 2004. Vol. 3. CD003315.
25. Taylor R.S., Ashton K.E., Moxham T. et al. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials (Cochrane review) // Am. J. Hypertens. 2011. Vol. 24. № 8. P. 843–853.
26. Patterson E., Wall R., Fitzgerald G.F. et al. Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated fatty acids // J. Nutr. Metab. 2012.
27. Hooper L., Al-Khudairy L., Abdelhamid A.S. et al. Omega-6 fats for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2018. Vol. 7. CD011094.
28. Esposito M., Grusovin M.G., Chew Y.S. et al. WITHDRAWN: Interventions for replacing missing teeth: 1-versus 2-stage implant placement // Cochrane Database Syst. Rev. 2018. Vol. 5. CD006698.



29. Miyashita H., Worthington H.V., Qualtrough A., Plasschaert A. WITHDRAWN: Pulp management for caries in adults: maintaining pulp vitality // Cochrane Database Syst. Rev. 2016. Vol. 11. CD004484.
30. Coulthard P., Esposito M., Worthington H.V., Jokstad A. WITHDRAWN: Interventions for replacing missing teeth: preprosthetic surgery versus dental implants // Cochrane Database Syst. Rev. 2015. Vol. 12. CD003604.
31. Coulthard P., Yong S.L., Adamson L. et al. WITHDRAWN: Domestic violence screening and intervention programmes for adults with dental or facial injury // Cochrane Database Syst. Rev. 2015. Vol. 10. CD004486.
32. Coulthard P., Esposito M., Jokstad A., Worthington H.V. WITHDRAWN: Interventions for replacing missing teeth: surgical techniques for placing dental implants // Cochrane Database Syst. Rev. 2008. Vol. 3. CD003606.
33. Nield L., Summerbell C.D., Hooper L. et al. WITHDRAWN: Dietary advice for the prevention of type 2 diabetes mellitus in adults // Cochrane Database Syst. Rev. 2016. Vol. 1. CD005102.
34. Taylor R.S., Ashton K.E., Moxham T. et al. WITHDRAWN: Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Vol. 9. CD009217.
35. Mulrow C.D., Chiquette E., Angel L. et al. WITHDRAWN: Dieting to reduce body weight for controlling hypertension in adults // Cochrane Database Syst. Rev. 2008. Vol. 4. CD000484.
36. Summerbell C.D., Cameron C., Glasziou P.P. WITHDRAWN: Advice on low-fat diets for obesity // Cochrane Database Syst. Rev. 2008. Vol. 3. CD003640.
37. Hooper L., Thompson R.L., Harrison R.A. et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review // BMJ. 2006. Vol. 332. № 7544. P. 752–760.
38. Hooper L., Thompson R.L., Harrison R.A. et al. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2004. Vol. 4. CD003177.
39. Kent D.M., Rothwell P.M., Ioannidis J.P. et al. Assessing and reporting heterogeneity in treatment effects in clinical trials: a proposal // Trials. 2010. Vol. 11. ID85.
40. Higgins J.P., Thompson S.G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis // Stat. Med. 2002. Vol. 21. № 11. P. 1539–1558.
41. Higgins J.P., Thompson S.G., Deeks J.J., Altman D.G. Measuring inconsistency in meta-analyses // BMJ. 2003. Vol. 327. № 7414. P. 557–560.
42. Serhan C.N. Treating inflammation and infection in the 21st century: new hints from decoding resolution mediators and mechanisms // FASEB J. 2017. Vol. 31. № 4. P. 1273–1288.
43. Farzaneh-Far R., Lin J., Epel E.S. et al. Association of marine omega-3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease // JAMA. 2010. Vol. 303. № 3. P. 250–257.
44. Mason R.P., Sherratt S.C.R. Omega-3 fatty acid fish oil dietary supplements contain saturated fats and oxidized lipids that may interfere with their intended biological benefits // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2017. Vol. 483. № 1. P. 425–429.
45. Торшин И.Ю., Громова О.А., Зайчик Б.Н. Комплексное исследование состава экстрактов жира рыб и количественные критерии для различения стандартизированных экстрактов омега-3 ПНЖК // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2018. № 3. С. 25–35.
46. Mass resignation guts board of prestigious Cochrane Collaboration // Nature. 2018.

About Errors in Meta-Analyses of Cardiovascular Effects of Omega-3 PUFA

Part 1. Pharmacological and Clinical Aspects of Validity in the Era of Post-Genomic Research, Artificial Intelligence and Big Data Analysis

I.Yu. Torshin, PhD^{1,2}, O.A. Gromova, DM, Prof.^{1,2}, Zh.D. Kobalava, DM, Prof.³

¹ 'Informatics and Management' Federal Research Center of RAS, Institute of Pharmacoinformatics

² Center for Technologies of Big Data Storage and Analysis, M.V. Lomonosov Moscow State University

³ Faculty of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University

Contact person: Olga Alekseyevna Gromova, unesco.gromova@gmail.com

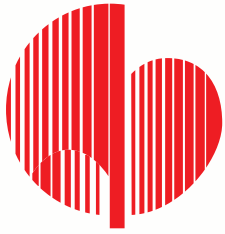
Purpose. In the first part of the article the errors in clinical, pharmacological and analytical issues in the Cochrane meta-analysis CD003177 are analyzed.

Material and methods. Expert and computer evaluation of CD003177 meta-analysis text was made.

Results. Revealed the conflict of interests of the publication CD003177 authors and the obvious bias of the authors' attitude to the problem of omega-3 PUFA use for cardiovascular prevention, the concealment by the authors of the methodology of meta-analysis and actually processed data, the highest clinical heterogeneity of studies included in the meta-analysis, unprecedented confusion in the pharmacology and biochemistry of omega-3 PUFA, the widespread use of manipulative formulations, deliberately hiding scientific facts, as well as the use of inadequate criteria of homogeneity/heterogeneity of clinical studies.

Conclusion. Publication CD003177 placed in the Cochrane Database of Systematic Reviews, contains numerous errors associated with the collection and analysis of data and decreases the prestige of meta-analysis, and consequently the evidence-based medicine.

Key words: omega-3 PUFA, evidence-based medicine, cardiovascular mortality, conflict of interest, data mining



**ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
И 59 СЕССИЯ ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ,
ПОСВЯЩЕННАЯ 90-ЛЕТИЮ АКАДЕМИКА Е.И. ЧАЗОВА**



Реклама

«СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ: БАЗОВЫЕ ПРИНЦИПЫ И ПРОГРЕСС»

5-7 ИЮНЯ 2019 ГОДА

г. Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15А.

WWW.CARDIOWEB.RU



¹ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Институт фармакоинформатики

² Центр технологий хранения и анализа больших данных, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

³ Факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

Об ошибках метаанализов сердечно-сосудистых эффектов омега-3 ПНЖК

Часть 2. Интеллектуальный анализ данных и метаанализ клинически однородных исследований

И.Ю. Торшин, к.ф.-м.н.,^{1,2} О.А. Громова, д.м.н., проф.^{1,2}, Ж.Д. Кобалава, д.м.н., проф.³

Адрес для переписки: Ольга Алексеевна Громова, unesco.gromova@gmail.com

Для цитирования: И.Ю. Торшин, О.А. Громова, Ж.Д. Кобалава «Об ошибках метаанализов сердечно-сосудистых эффектов омега-3 ПНЖК. Часть 2. Интеллектуальный анализ данных и метаанализ клинически однородных исследований» // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. Вып. 9. Кардиология и ангиология. № 1. С. 36–43.
DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-9-36-43

Цель – рассмотреть современные методы интеллектуального анализа данных, позволяющие устранять ошибки клинического, фармакологического и аналитического характера, допущенные при выполнении кохрейновского метаанализа CD003177.

Материал и методы. Метрический и топологический анализ больших данных.

Результаты. С помощью современных методов анализа данных показано, что авторы публикации CD003177 о клинической неэффективности омега-3 ПНЖК включили в проведенные ими метаанализы исследования, которые в высшей степени неоднородны с клинической точки зрения. Проведенный нами метаанализ 19 клинически однородных исследований ($n = 64\,771$) продемонстрировал достоверное снижение смертности от всех причин на 5% на каждые 1 г/сут эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот (относительный риск 0,95; 95%-ный доверительный интервал 0,91–1,01; $p = 0,0542$). Преимущества настоящего метаанализа перед публикацией CD003177 очевидны: более точный учет клинических особенностей когорт пациентов, включенных в метаанализ; учет фундаментальных основ фармакологии омега-3 ПНЖК; использование современных методов интеллектуального анализа данных, позволивших выделить выборку клинически однородных исследований как кластер в соответствующем метрическом пространстве.

Заключение. Показано, что метаанализ CD003177 основан на чисто пропагандистских приемах и неадекватном использовании аналитического инструментария, а не какой-либо физической реальности. Метаанализ 19 клинически однородных исследований подтверждает эффективность омега-3 ПНЖК для сердечно-сосудистой профилактики.

Ключевые слова: омега-3 ПНЖК, доказательная медицина, сердечно-сосудистая смертность, конфликт интересов, интеллектуальный анализ данных

Работа проведена при поддержке грантов РФФИ 18-07-01022, 18-07-00944, 19-07-00356, 17-07-00935, 18-07-00929

Введение

В первой части статьи мы показали, что доказательная медицина нуждается в клинически и фармакологически грамотных специалистах, а также специалистах по интеллектуальному анализу данных (data mining), в том числе больших данных (big data) [1]. На примере детального разбора кохрейновской публикации CD003177 [2] продемонстрировано, что пренебрежение современными постгеномными технологиями и методами анализа больших данных при проведении метаанализов может усугубляться крайне низким уровнем профессионализма некоторых авторов метаанализов. Действительно, когда в метаанализ по кардиологическим исходам включаются исследования, посвященные вопросам дегенерации макулы или заболеваемости раком, постоянно путаются фармакология (refined eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) or alpha-linolenic acids, or concentrated fish or algal oils, were also accepted) и кулинария (food-stuffs or supplements must have been: oily fish including mackerel, dogfish, salmon, herring, trout, tuna, sturgeon, stablefish, anchovy, sprat, coho, capelin, sardines, swordfish, sild, pilchard,



brisling,menhaden, bloater,whitebait, crab and conger eel) [2] и, к сожалению, используются формулировки, скрывающие научные факты, существенно снижается престиж метаанализов по типу кохрейновских [3], особенно в эпоху больших данных (big data).

В первой части статьи мы описали множество нарушений клинико-фармакологического характера, допущенных при выполнении кохрейновского метаанализа CD003177.

Помимо путаницы, связанной с тотальным непониманием его авторами основ фармакологии омега-3 ПНЖК, имеется очевидное нарушение – отсутствие адекватных оценок клинической однородности исследуемых когорт пациентов.

В этой части статьи рассмотрим, как современные методы анализа данных позволяют преодолевать «кризис доказательности». Поскольку ни авторы кохрейновского метаанализа CD003177, ни собственно жур-

нал Cochrane Database of Systematic Reviews не предоставили никаких данных в машинно-читаемом формате (например, таблицы Excel, базы данных SQL), нам пришлось последовательно применить несколько методов интеллектуального анализа данных, чтобы извлечь интересующую нас информацию непосредственно из публикации CD003177 и провести последующие анализы. Ниже представлены результаты проведенных нами ана-

Таблица 1. Примеры клинических характеристик когорт пациентов, для которых информация об исходе «смертность от всех причин» представлена в кохрейновской публикации CD003177

Исследование	Количество участников, абс.	Мужчины, %	Возраст, лет	% курильщиков	Артериальная гипертензия, %	ЭПК, г/сут	ДГК, г/сут	Длительность, мес.
ADCS 2010	238	52,9	76	24,4	0	0	1,00	18
AFFORD 2013	165	69,0	60	0	45,0	1,60	0,80	11
AlphaOmega – EPA + DHA 2010	1192	78,1	69,1	16,8	0	0,24	0,16	40
AREDS2 2014	2147	42,1	74,6	6,3	0	0,50	0,50	60
Bates 1989	155	34,2	34,0	0	0	1,70	1,40	24
Berson 2004	105	48,0	37,8	0	0	0	1,20	48
Brox 2001	40	50,0	53,2	0	0	1,10	1,50	14
DART 1989	1015	100,0	56,7	61,7	22,7	0,50	0	24
DART2 2003	1571	100,0	61,1	25,0	49,0	0,50	0	72
Derosa 2016	138	50,7	53,4	0	0	1,20	1,40	18
DIPP 2015	104	73,1	58,3	65,4	0	0,10	0,36	24
DISAF 2003	201	64,7	67,7	10,9	48,2	0,70	0,70	12
DO IT 2010	282	100,0	70,4	35,0	29,0	0,84	0,48	36
Doi 2014	119	77,0	70,0	28,0	71,0	1,80	0	12
EPIC-1 2008	188	48,1	40,5	30,6	0	2,20	0,80	13,5
EPIC-2 2008	189	48,1	38,5	25,1	0	2,20	0,80	14,5
FAAT 2005	200	84,5	65,7	15,0	0	1,30	1,30	12
FORWARD 2013	289	57,8	66,3	9,0	92,2	0,44	0,40	12
FOSTAR 2016	101	41,0	60,8	0	0	0,81	0,54	24
GISSI-HF 2008	3494	77,8	67	14,4	54,0	0,45	0,50	46,8
GISSI-P 1999	5666	85,7	59,3	42,6	36,2	0,45	0,50	40
HARP 1995	41	93,5	62	0	48,0	2,88	1,92	28
JELIS 2007	9326	32,0	61	20,0	36,0	1,80	0	60
Kumar 2013	39	46,0	78	0	72,0	1,02	0,72	12
MAPT 2017	840	37,2	75,6	0	0	0,23	0,80	36
NAT2 2013	150	31,3	73,9	6,7	58,0	0,27	0,84	36
Nutristroke 2009	38	74,0	61,3	0	0	0,25	0,25	12
OFAMI 2001	150	77,0	64,4	39,0	29,0	1,70	1,76	24
OMEGA 2009	1940	75,1	64	35,9	66,9	0,46	0,39	12
OPAL 2010	434	53,4	74,7	0	54,9	0,20	0,50	12
ORIGIN 2012	6319	65,4	63,5	12,1	78,7	0,47	0,38	74
Raitt 2005	100	86,0	63	0	46,0	0,76	0,54	24
Risk & Prevention 2013	6244	62,3	63,9	22,1	84,6	0,43	0,40	60
SCIMO 1999	112	82,0	57,8	16,2	53,1	1,00	1,00	24
Shinto 2014	13	61,0	75,9	0	0	0,98	0,68	12
SOFA 2006	273	84,0	60,5	16,0	53,0	0,47	0,38	12



лизис исхода «смертность от всех причин», наглядно иллюстрирующие совместимость методов интеллектуального анализа данных и реального клинического опыта и полную несовместимость «доказательной характеристики» исследований с какой-либо реальностью.

Оценка клинической однородности/неоднородности исследований методами интеллектуального анализа данных – принципиальное условие получения адекватных результатов метаанализов

В результате применения разработанных нами ранее алгоритмов анализа научных текстов на основе комбинаторной теории разрешимости [4–6] нам удалось извлечь из публикации CD003177 описание всех исследований в форме таблицы. В таблицу, извлеченную нами из текста публикации CD003177,

вошло 79 исследований. Информация о каждом из них представлена в виде вектора из 27 параметров: название исследования, число пациентов в группе омега-3 и контрольной группе, наличие патологий (ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД) 2-го типа, артериальная гипертензия (АГ), аритмии, не сердечно-сосудистая патология), процент мужчин, средний возраст, стандартное отклонение возраста, процент курильщиков, доступность описаний приема препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/антирениновые препараты, диуретики, антиаритмические препараты, антикоагулянты/антиагреганты, блокаторы кальциевых каналов, статины, бета-блокаторы), дозы эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) и докозагексаеновой кислоты (ДГК), длительность исследования, использование стан-

дартизированных форм омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) (например, этиловые эфиры), регион мира (Европа, Азия, Северная Америка). Фрагмент экстрагированных данных приведен в табл. 1.

Для выделения подгрупп (кластеров) однородных исследований из всех перечисленных в табл. 1 мы использовали метод анализа метрических сгущений и метрических карт. Это один из наиболее аккуратных и чувствительных методов кластеризации [7], разработанный для высокоточного анализа больших данных [8]. Для применения метода метрических сгущений необходимо определить соответствующую функцию расстояния между парой исследований, которая удовлетворяет неравенству треугольника и другим аксиомам метрики [9]. На основании 27-компонентных векторных описаний исследований, перечисленных в табл. 1, мы вычисляли соответствующие расстояния между парами всех исследований с использованием различных метрик (Lp-метрика, «инженерная полуметрика», метрика Колмогорова – Смирнова [10]) и в сформированных таким образом матрицах расстояний искали сгущения (кластеры) исследований. При использовании всех трех метрик был выделен единственный кластер исследований, то есть подмножество клинически близких или однородных исследований, представленный на метрической карте (рис. 1).

Таким образом, с помощью методов интеллектуального анализа данных нами был выявлен кластер клинически близких (однородных) исследований (рис. 1): AFFORD 2013, AlphaOmega – EPA + DHA 2010, Brox 2001, DART 1989, DART2 2003, Derosa 2016, DISAF 2003, DO IT 2010, Doi 2014, FAAT 2005, FORWARD 2013, GISSI-HF 2008, GISSI-P 1999, JELIS 2007, Kumar 2013, Nutristroke 2009, OMEGA 2009, ORIGIN 2012, Raitt 2005, SOFA 2006 (исследования указаны в алфавитном порядке). Между исследованиями в кластере (клинически более однородными) и остальными исследованиями

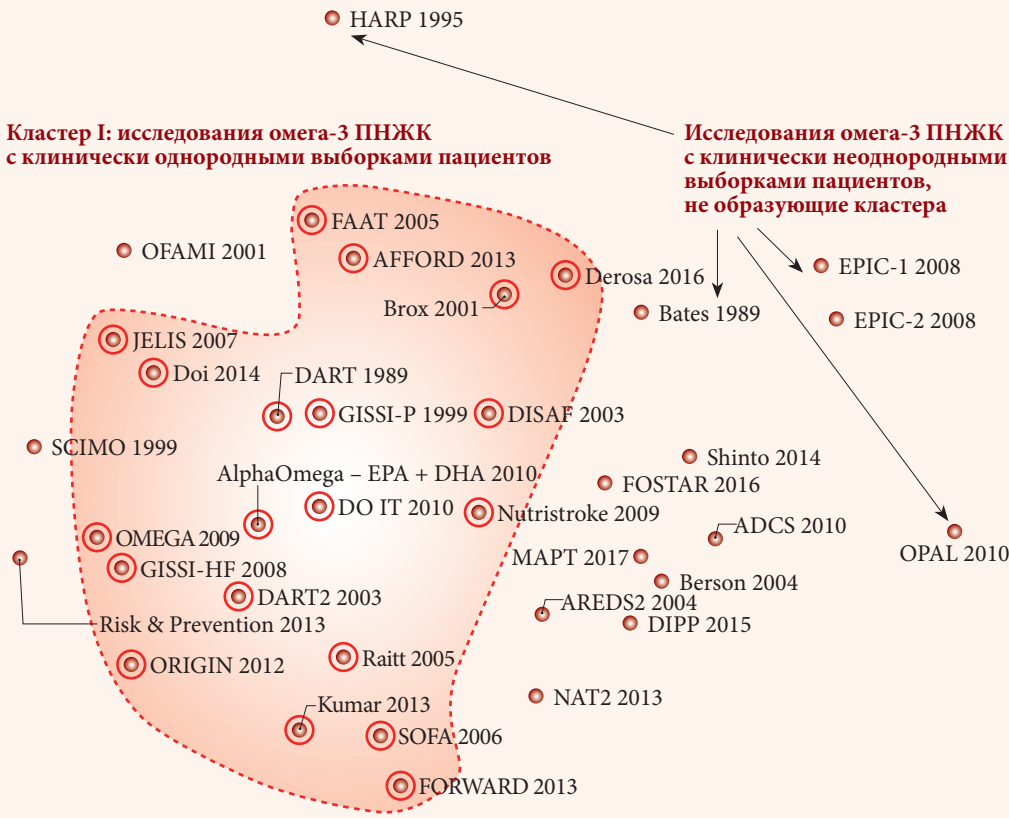


Рис. 1. Метрическая карта исследований, в которых изучали смертность от всех причин. Метрическая карта представляет собой проекцию матрицы попарных расстояний между всеми исследованиями на плоскость. Более близкие точки на карте соответствуют исследованиям, наиболее сходным по клиническим характеристикам когорты пациентов. Методами метрического анализа данных [7–9] выделен единственный кластер клинически однородных исследований



(внекластерными) существуют многочисленные отличия в характеристиках когорт пациентов (табл. 2).

Кластерные и внекластерные исследования не отличались по длительности (28 ± 22 месяца), среднему возрасту участников ($61,5 \pm 15$ лет) и стандартному отклонению среднего возраста ($8,5 \pm 4$ года), указанному проценту курильщиков, встречаемости СД 2-го типа, АГ, наличию в описании исследований информации о приеме препаратов, таких как диуретики, антиаритмики, блокаторы кальциевых каналов, статины, антикоагулянты/антиагреганты. Участников кластерных исследований было несколько больше (суммарно 64 771), чем внекластерных (суммарно 22 274), хотя данные различия недостоверны ($p = 0,099$). В то же время исследования в кластере клинически однородных исследований характеризовались достоверно большим процентом мужчин ($72,9 \pm 18,7\%$) (внекластерные – $55,3 \pm 18,1\%$; $p = 0,0038$), большей встречаемостью ИБС (диагноз указан в 55% кластерных исследований и 25% внекластерных; $p = 0,0345$), аритмии (35%) (внекластерные – 0%; $p = 0,0024$) и практически полным отсутствием когорт без сердечно-сосудистых патологий (0%) (внекластерные – 75%; $p = 4 \times 10^{-6}$). Исследования в кластере отличались более детальной информацией о приеме пациентами иАПФ/антирениновых препаратов (60%) (внекластерные – 25%; $p = 0,0171$) и бета-блокаторов (55%) (внекластерные – 18,8%; $p = 0,0115$). Во внекластерных исследованиях информация о приеме этих препаратов встречалась реже.

Поскольку когорты в кластере характеризовались отчетливым профилем сердечно-сосудистой патологии, им чаще назначались именно стандартизированные формы омега-3 ПНЖК (например, этиловые эфиры) – 35% (внекластерные – 12,5%; $p = 0,0571$), а не так называемый рыбий жир. Интересно, что в кластерных исследованиях отмечались достоверно более низкая дозировка ДГК ($0,52 \pm 0,45$ г/сут), чем во внекластерных ($0,90 \pm 0,46$ г/сут; $p = 0,0085$), и меньшая суммарная

Таблица 2. Статистически достоверные различия между исследованиями, образующими кластер схожих (однородных) исследований, и внекластерными (разнородными) исследованиями

Показатель	Кластерные исследования	Внекластерные исследования	p
<i>Общая информация об исследованиях</i>			
Длительность исследования, мес.	27,8 ± 21,1	28,6 ± 15,6	НО
% мужчин (омега-3)	72,9 ± 18,7	55,3 ± 18,1	0,0038
% мужчин (плацебо)	71,5 ± 19,1	54,8 ± 18,6	0,0062
Возраст, лет	63,6 ± 6,0	60,5 ± 15,1	НО
Возраст, СО, лет	8,9 ± 4,1	8,1 ± 3,8	НО
% курильщиков	17,1 ± 16,8	14,7 ± 18,8	НО
<i>Наличие информации о хронической патологии</i>			
Ишемическая болезнь сердца, %	55,0	25,0	0,0345
Сахарный диабет 2-го типа, %	10,0	6,3	НО
Аритмия, %	35,0	0	0,0024
Не сердечно-сосудистая патология, %	0	75,0	4×10^{-6}
Артериальная гипертензия, %	40,0 ± 28,9	20,5 ± 29,1	НО
<i>Наличие информации о приеме следующих групп препаратов</i>			
иАПФ/антирениновые препараты, %	60,0	25,0	0,0171
Диуретики, %	20,0	12,5	НО
Антиаритмические препараты, %	25,0	6,3	НО
Антикоагулянты/антиагреганты, %	45,0	31,3	НО
Блокаторы кальциевых каналов, %	10,0	18,8	НО
Статины, %	55,0	31,3	НО
Бета-блокаторы, %	55,0	18,8	0,0115
<i>Дозировка и формы омега-3 ПНЖК</i>			
Средняя дозировка ЭПК, г/сут	0,81 ± 0,49	0,95 ± 0,91	НО
Средняя дозировка ДГК, г/сут	0,52 ± 0,45	0,90 ± 0,46	0,0085
Стандартизированные формы омега-3 ПНЖК (этиловые эфиры и др.), %	35,0	12,5	0,0571

Примечание. СО – стандартное отклонение. НО – незначимые отличия.

доза ЭПК + ДГК ($1,33 \pm 0,49$ г/сут). Внекластерные исследования характеризовались большей средней дозой и гораздо большим разбросом дозировок ДГК + ЭПК ($1,85 \pm 1,0$ г/сут; $p = 0,011$). Все эти отличия между кластерными и внекластерными исследованиями косвенно подтверждают правильность проведенной кластеризации, которая позволила выделить более клинически однородные исследования от клинически более гетерогенных, внекластерных исследований.

Рассмотрим, как авторы кохрейновской публикации CD003177 характеризуют исследования из выделенного нами кластера клинически однородных. Анализ наиболее информативных ключевых слов показал, что в описаниях кластерных исследований достоверно чаще встречаются слова «ИБС», «многопрофильный стационар», «стра-

тификация», «инфаркт миокарда» (ИМ), «антикоагулянты», «эфиры ПНЖК», «иАПФ» и др. (табл. 3). Эти различия соответствуют описанным ранее особенностям кластерных исследований: преобладание пациентов с ИБС и назначение стандартизированных форм омега-3 ПНЖК. В то же время в описаниях кластерных исследований чаще встречаются слова «оценка исследования» (в 41,4 раза чаще, чем в описаниях внекластерных исследований) и «низкое (качество)» (в шесть раз чаще). Эти различия могут указывать на предвзятое отношение авторов кохрейновской публикации CD003177 к исследованиям с лучшей клинической характеристикой когорт пациентов. В описаниях кластерных исследований практически полностью отсутствуют термины «капсулы» и «лекарства» (medications), что также подтверждает некое особое отношение (spe-



cial relation) авторов публикации CD003177 к описанию клинически более грамотных исследований. Таким образом, нами был сформирован перечень из 19 клинически однородных исследований, в которых:

- когорты пациентов были наиболее схожими между собой;

- преобладали пациенты с ИБС;
- достоверно чаще назначались стандартизированные формы омега-3 ПНЖК (а не «рыбий жир»).

Проведенный нами метаанализ 19 клинически однородных исследований (n = 64 771) включал объединенную группу участ-

ников, принимавших омега-3 ПНЖК (n = 32 407), и объединенную группу плацебо (n = 32 364). Метаанализ 19 исследований показал достоверное снижение смертности от всех причин на 5% на каждые 1 г/сут ЭПК + ДГК (относительный риск (ОР) 0,95, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,91–1,01; p = 0,0542) (рис. 2). Преимущества нашего метаанализа перед публикацией CD003177 [2] очевидны:

- более точная клиническая характеристика когорт, включенных в метаанализ;
- учет важных особенностей фармакологии омега-3 ПНЖК;
- использование современных методов интеллектуального анализа данных, позволившее автоматически найти выборку клинически однородных исследований как кластер в соответствующем метрическом пространстве.

Рассмотрим еще одну процедуру метрического анализа данных, которая наглядно иллюстрирует устойчивость полученных нами результатов. Описанная ниже процедура аналогична «делеци-

Таблица 3. «Доказательная характеристика» кластерных (однородных) и внекластерных (разнородных) исследований как частоты наиболее информативных ключевых слов в описаниях исследований, составленных авторами кохрейновского метаанализа CD003177 (все перечисленные различия в частотах встречаемости слов статистически достоверны, p < 0,05)

Ключевое слово (англ.)	Перевод	n1	n2	v1	v2	v1/v2
Assessment	Оценка исследования	11	1	0,00268	0,00006	41,40
CHD	ИБС	3	1	0,00073	0,00006	11,29
Hospital	Многопрофильный стационар	3	1	0,00073	0,00006	11,29
Stratification	Стратификация	3	1	0,00073	0,00006	11,29
Myocardial infarction	Инфаркт миокарда	2	1	0,00049	0,00006	7,53
Anticoagulant	Антикоагулянты	2	1	0,00049	0,00006	7,53
Low (quality)	Низкое (качество)	48	30	0,01168	0,00194	6,02
Omacor	Омакор	6	4	0,00146	0,00026	5,65
Statins	Статины	5	4	0,00122	0,00026	4,70
ACE inhibitors	Ингибиторы АПФ	6	5	0,00146	0,00032	4,52
Esters (ethyl/methyl)	Эфиры ПНЖК	7	7	0,00170	0,00045	3,76
Margarine	Маргарин	1	12	0,00024	0,00078	0,31
Hypertension	Артериальная гипертензия	1	29	0,00024	0,00188	0,13
Capsules	Капсулы	2	95	0,00049	0,00614	0,08
Medications	Лекарства	1	87	0,00024	0,00563	0,04

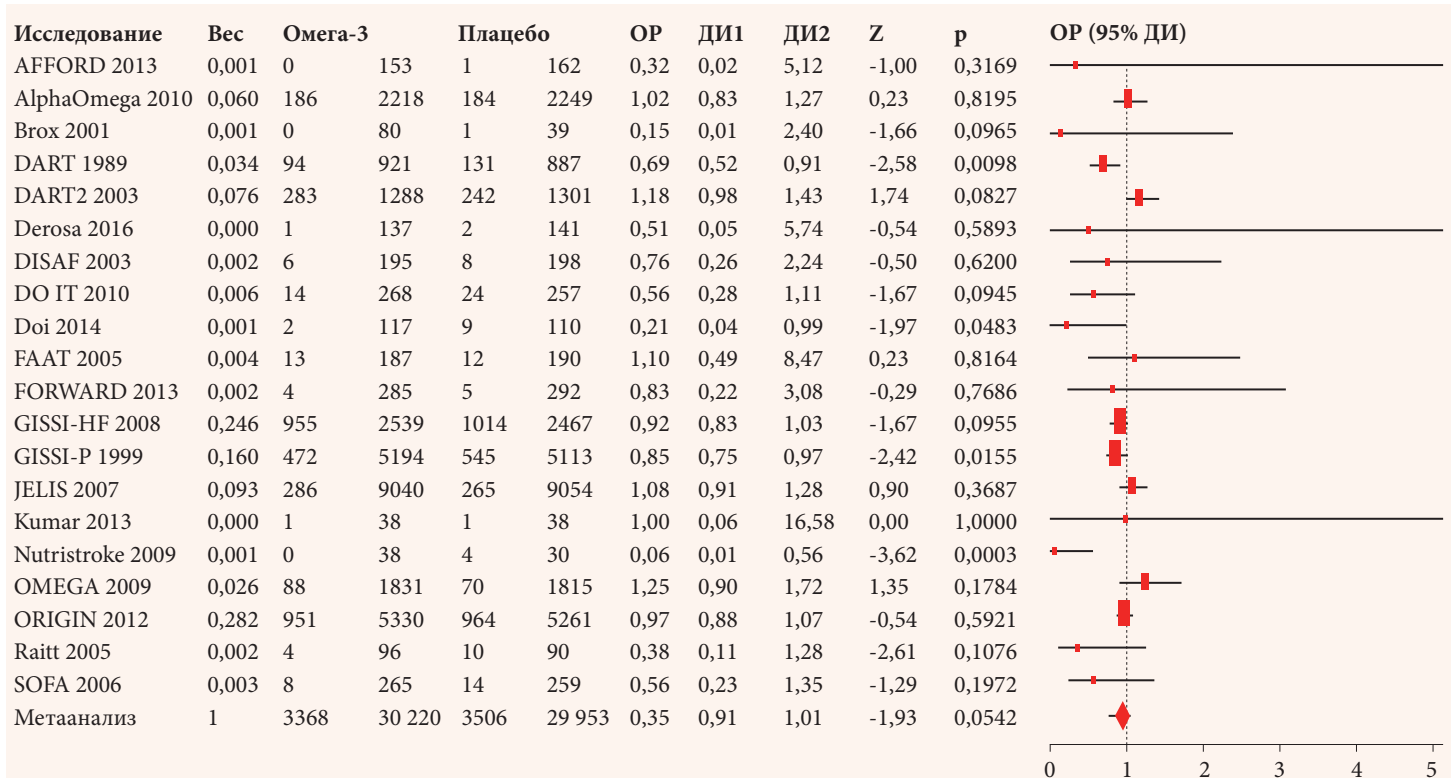


Рис. 2. Результаты метаанализа 19 клинически однородных исследований омега-3 ПНЖК (n = 64771) по исходу «смертность от всех причин»



онному подходу», используемому при анализе генетических ассоциаций [11].

Сначала определим центр кластера как точку с минимальной суммой расстояний до всех остальных точек [8, 9]. В соответствии с этим определением, таким центром является исследование DO IT 2010. Затем упорядочим все исследования в кластере по возрастанию расстояния Колмогорова – Смирнова от центра кластера. Большее расстояние от центра соответствует большему отличию исследования от всех остальных исследований в кластере. После этого проведем серию метаанализов: сначала первые два «наиболее центральных» исследования, затем первые три, первые четыре и т.д. Для каждого из метаанализов в этой серии вычислим соответствующие статистические показатели. Очевидно, цель такой методики проведения серии метаанализов – оценить эффекты постепенного включения все более и более неоднородных исследований в метаанализ. Результаты проведенных вычислений представлены в табл. 4 и на рис. 3.

Результаты проведенной серии метаанализов «от центра к периферии кластера» указывают на достаточно высокую устойчивость полученных результатов. Наиболее наглядно это иллюстрируют кривые, соответствующие относительному риску и 95% ДИ (рис. 3В). Последовательное включение исследований в метаанализ сначала приводит к росту значений ОР. Затем, после последовательного включения исследований DART 1989, Doi 2014, GISSI-P и GISSI-HF, происходит стабилизация значений ОР и 95% ДИ. При включении в серию метаанализов клинически неоднородных (внекластерных) исследований наблюдается постепенное увеличение значений ОР и p , приводящее к потере статистической значимости результатов каждого последующего метаанализа.

Приведенные выше результаты метаанализа клинически однородных исследований омега-3 ПНЖК подтверждаются результатами недавно опубликованного крупномасштабного исследования REDUCE-IT

Таблица 4. Результаты серии метаанализов, проводимых от центра кластера однородных исследований

Исследование	d (центр)	Z	p	ОР	ДИ1	ДИ2
DO IT 2010	0,00	-1,67	0,0945	0,55	0,28	1,11
AlphaOmega – EPA+DHA 2010	1,31	-0,30	0,7619	0,98	0,80	1,20
DART2 2003	1,64	1,14	0,2523	1,09	0,95	1,25
Nutristroke 2009	1,87	0,99	0,3229	1,08	0,94	1,24
OMEGA 2009	1,89	1,38	0,1673	1,11	0,98	1,25
Brox 2001	2,05	1,24	0,2156	1,10	0,98	1,25
DART 1989	2,17	0,06	0,9497	1,03	0,92	1,16
DISAF 2003	2,17	0,02	0,9829	1,03	0,92	1,15
Doi 2014	2,20	-0,18	0,8594	1,03	0,92	1,15
GISSI-P 1999	2,34	-1,72	0,0849	0,95	0,87	1,03
GISSI-HF 2008	2,38	-2,34	0,0193	0,94	0,88	1,00
SOFA 2006	2,42	-2,43	0,0152	0,93	0,88	1,00
Kumar 2013	2,46	-2,43	0,0152	0,93	0,88	1,00
JELIS 2007	2,52	-1,89	0,0587	0,95	0,90	1,01
FORWARD 2013	2,55	-1,89	0,0587	0,95	0,90	1,01
AFFORD 2013	2,56	-1,89	0,0587	0,95	0,90	1,01
Raitt 2005	2,58	-1,98	0,0481	0,95	0,90	1,01
ORIGIN 2012	2,66	-1,94	0,0524	0,96	0,91	1,01
Derosa 2016	2,66	-1,94	0,0518	0,96	0,91	1,01
FAAT 2005	2,92	-1,93	0,0542	0,96	0,91	1,01

(авторы метаанализа CD003177 даже не упомянули это исследование). Исследование REDUCE-IT является кластерным. В этом международном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании участвовали 8179 пациентов с сосудистой патологией и нарушениями липидного профиля (уровень триглицеридов – 1,52–5,63 ммоль/л при нормальном уровне липопротеинов низкой плотности – 1,06–2,59 ммоль/л), получавших статины. Пациенты были рандомизированы на группу этил-ЭПК 4 г/сут ($n = 4089$) и группу плацебо ($n = 4090$). Наблюдение продолжалось 4,9 года. Частота встречаемости ишемических событий (сердечно-сосудистая смертность, нефатальный ИМ/ишемический инсульт, реваскуляризация коронарных артерий, нестабильная стенокардия) составила 17,2% в группе этил-ЭПК и 22,0% в группе плацебо (отношение шансов 0,75; 95% ДИ 0,68–0,83; $p < 0,001$). Таким образом, стандартизированная фармакологическая форма омега-3 ПНЖК, этил-ЭПК, способствует снижению риска ишемических событий (включая сердечно-сосудистую смерть), причем несмотря

на использование статинов [12]. Очевидно, кластерное исследование REDUCE-IT только усилит результаты метаанализа, представленные на рис. 2 и 3.

Заключение

На примере разбора кохрейновского метаанализа CD003177 мы показали, что помимо существенных пробелов в области кардиологии и фармакологии [13] современные нам адепты доказательности безнадежно отстают по части интеллектуального анализа данных (data mining), машинного обучения (machine learning), анализа больших данных (big data analysis) [14]. Можно предположить, что такого рода «исследователи» от доказательной медицины просто боятся использовать технологии искусственного интеллекта, ведь эти технологии позволяют мгновенно выявлять абнормальность данных, нарушение анализа данных, несостоятельность выводов (inconsistency), а иногда и подтасовку данных в «заказных» метаанализах.

Чтобы скрыть серьезное отставание в технологиях интеллектуального анализа данных, адепты доказательности прибегают к манипулятив-

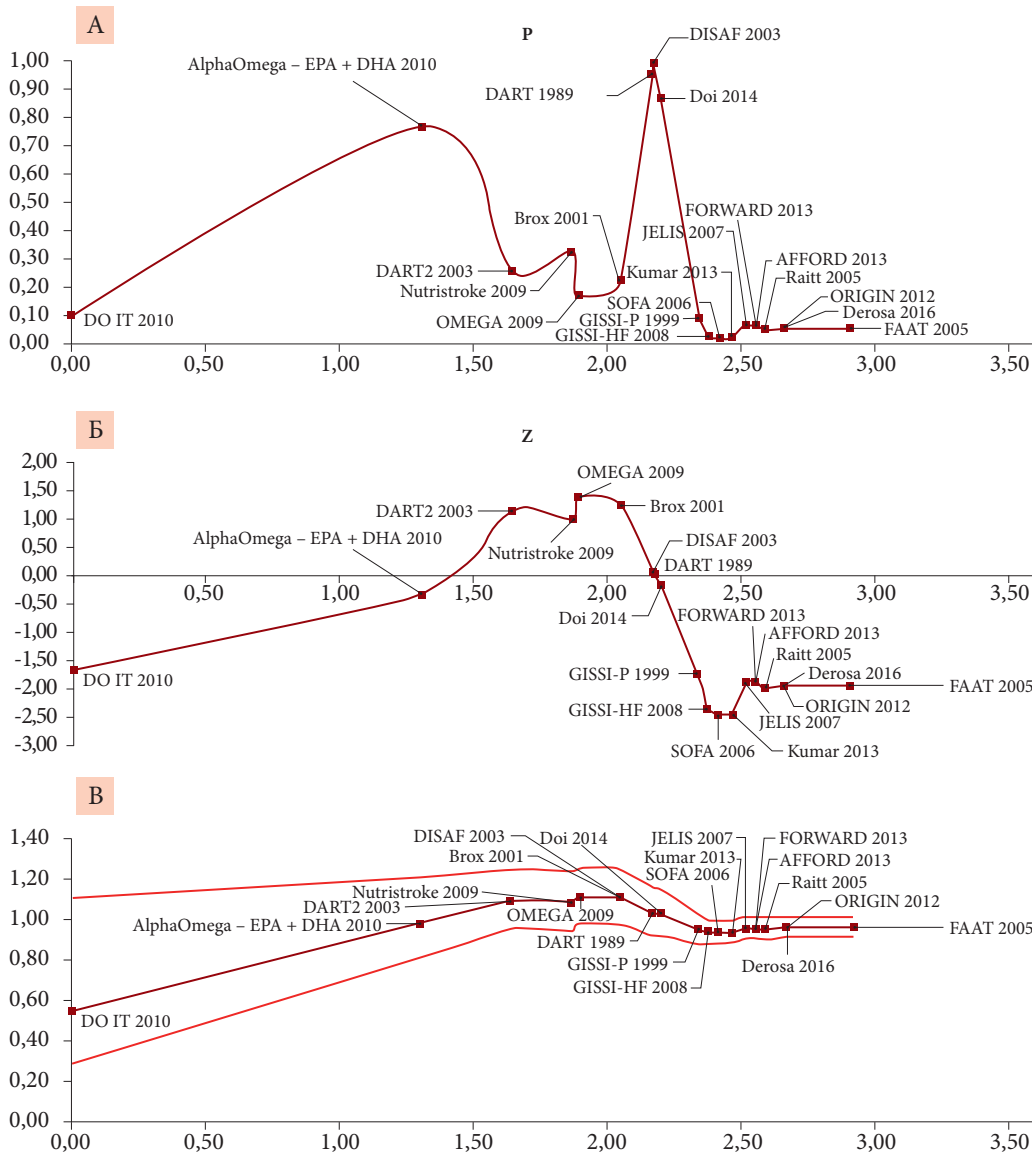


Рис. 3. Статистические характеристики метаанализов, проводимых от центра кластера однородных исследований: А – значения стандартизованной переменной Z, Б – значения статистической достоверности P, В – значения ОР (центральная линия) и 95% ДИ (верхняя и нижняя линии)

ным приемам в стиле желтой прессы и другим формам политиканства. Одним из таких приемов является полное игнорирование не только современных методов анализа данных (которые они не смогли освоить), но также азов клинической эпидемиологии, фармакологии и биохимии. Второй прием – выбор волюнтаристских (arbitrary) критериев качества и однородности клинических исследований, о чем подробно говорилось в первой части статьи. Третий и основной прием – пол-

ное подавление любой научной дискуссии в данной области, искоренение инакомыслия и введение в буквальном смысле слова тоталитарного диктата волюнтаристски выбранных «критериев качества». С точки зрения специалиста по интеллектуальному анализу данных, самое поразительное в этой ситуации то, что непроверенные надуманные «критерии качества» повсеместно навязываются как «крайне необходимые стандарты» [15]. При этом навязывание обу-

словлено не привлекательностью стандартов, а большим административным ресурсом определенных индивидуумов. Фактически имеет место тоталитарный диктат. Будучи навязанными, эти методы используются для проведения метаанализов и принятия уже более конкретных рекомендаций по лечению миллионов пациентов. В свете приведенных выше примеров вполне понятно, что догматическая приверженность чрезвычайно упрощенным, шаблонным моделям мышления (также известная как редукционизм) неизбежно сказывается не только на «доказательности» дорогостоящих исследований. Редукционизм также приводит к грубым ошибкам в фармакотерапевтическом и нутрициальном ведении пациентов. Возникает закономерный вопрос: почему такая уважаемая организация, как Всемирная организация здравоохранения, должна приносить миллионы людей в жертву молوخу псевдодоказательности, принимая важные решения об использовании или неиспользовании препаратов омега-3 ПНЖК для сердечно-сосудистой профилактики на основании безграмотных метаанализов, публикуемых под торговой маркой кохрейновских? Исследования, претендующие на доказательность, имеют единственное оправдание: свободный и неограниченный доступ каждого исследователя к данным об индивидуальных пациентах, включенных в исследования (конечно же с соблюдением всех норм по деперсонализации и сокрытию идентичности пациентов). Именно это и позволяет проводить адекватные метаанализы с данными индивидуальных пациентов (individual patient data meta-analysis). Если подобная информация не предоставлена мировому исследовательскому сообществу, то такое исследование вообще нельзя считать доказательным, поскольку отсутствие публичного доступа к данным позволяет скрывать многочисленные грубейшие ошибки анализа данных. Если свободного доступа к данным нет, адепты доказательной медицины мало чем отличаются от адептов тоталитарных сект. ☹



Литература

1. Торшин И.Ю., Громова О.А., Кобалава Ж.Д. Об ошибках метаанализов сердечно-сосудистых эффектов омега-3 ПНЖК. Часть 1. Фармакологические и клинические аспекты доказательности в эпоху постгеномных исследований, искусственного интеллекта и анализа больших данных // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. Вып. 9. Кардиология и ангиология. № 1. С. 26–34.
2. Abdelhamid A.S., Brown T.J., Brainard J.S. et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2018. Vol. 7. CD003177.
3. Møller M.H., Ioannidis J.P.A., Darmon M. Are systematic reviews and meta-analyses still useful research? We are not sure // Intensive Care Med. 2018. Vol. 44. № 4. P. 518–520.
4. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values // Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2017. Vol. 27. № 2. P. 184–199.
5. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г. и др. Перспективы использования стандартизированных форм омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в неврологии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112. № 1. С. 101–105.
6. Торшин И.Ю., Гусев Е.И., Громова О.А. и др. Мировой опыт изучения эффектов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот: влияние на когнитивный потенциал и некоторые психические расстройства // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. Т. 111. № 11. С. 79–86.
7. Torshin I.Y., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 1: properties of compactness // Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2016.
8. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties // Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2016. Vol. 26. № 3. P. 483–496.
9. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the theoretical basis of metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification // Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2015. Vol. 25. № 4. P. 577–587.
10. Деза Е.И., Деза М.М. Энциклопедический словарь расстояний. М.: Наука, 2008.
11. Torshin I.Yu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA, 2009 / Bioinformatics in the Post-Genomic Era series.
12. Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M. et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 380. № 1. P. 11–22.
13. Manrai A.K., Patel C.J., Ioannidis J.P.A. In the era of precision medicine and big data, who is normal? // JAMA. 2018. Vol. 319. № 19. P. 1981–1982.
14. Ioannidis J.P. Meta-analyses can be credible and useful: a new standard // JAMA Psychiatry. 2017. Vol. 74. № 4. P. 311–312.
15. Higgins J.P., Thompson S.G., Deeks J.J., Altman D.G. Measuring inconsistency in meta-analyses // BMJ. 2003. Vol. 327. № 7414. P. 557–560.

About Errors in Meta-Analyses of Cardiovascular Effects of Omega-3 PUFA

Part 2. Intellectual Analysis and Meta-Analysis of Clinically Homogeneous Studies

I.Yu. Torshin, PhD^{1,2}, O.A. Gromova, DM, Prof.^{1,2}, Zh.D. Kobalava, DM, Prof.³

¹ 'Informatics and Management' Federal Research Center of RAS, Institute of Pharmacoinformatics

² Center for Technologies of Big Data Storage and Analysis, M.V. Lomonosov Moscow State University

³ Faculty of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University

Contact person: Olga Alekseyevna Gromova, unesco.gromova@gmail.com

The aim – to consider the modern methods of intellectual analysis, allowing to eliminate errors of clinical, pharmacological and analytical nature, made during the implementation of Cochrane meta-analysis CD003177.

Material and methods. Metric and topological analysis of big data.

Results. Using modern methods of data analysis, it is shown that the authors of the publication CD003177 on the clinical inefficiency of omega-3 PUFA included in their meta-analyses studies, which are highly heterogeneous from a clinical point of view. Our meta-analysis of 19 clinically homogeneous studies ($n = 64\,771$) showed a significant reduction in all-cause mortality by 5% for every 1 g/day of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids (relative risk 0.95; 95% confidence interval 0.91–1.01; $p = 0.0542$). The advantages of this meta-analysis over the publication of CD003177 are obvious: more accurate account of the clinical features of the patients' cohorts included in the meta-analysis; taking into consideration the fundamentals of omega-3 PUFA pharmacology; the use of modern methods of intellectual analysis, which allowed to select a sample of clinically homogeneous studies as a cluster in the corresponding metric space.

Conclusion: it is shown that CD003177 meta-analysis is based on purely propaganda techniques and inadequate use of analytical tools, rather than any physical reality. Meta-analysis of 19 clinically homogeneous studies confirms the effectiveness of omega-3 PUFA for cardiovascular prevention.

Key words: omega-3 PUFA, evidence-based medicine, cardiovascular mortality, conflict of interest, data mining

26

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

www.chelovekilekarstvo.ru



Первичная медицинская помощь
НМО – врачам общей практики
Переподготовка терапевтов

8–11 АПРЕЛЯ 2019 г.

Открыт прием заявок на публикацию тезисов

Конгресс состоится в Центре международной торговли, г. Москва, Краснопресненская наб., 12

Секретариат конгресса: info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru

XXVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»

8–11 апреля 2019 года пройдет старейший конгресс,
ставший уже культовым в нашей стране

Место проведения:

Центр международной торговли (конгресс-центр ЦМТ)

Адрес:

123610, г. Москва, Краснопресненская набережная, д. 12

Долгом профессионалов здравоохранения является постоянное текущее обновление знаний. XXVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» окажет в этом поддержку врачам. Школы для практикующих врачей будут проведены и аккредитованы в рамках системы непрерывного профессионального образования.

В целях предоставления врачам возможности выстраивания персональной траектории участия предложен особый порядок избранных мероприятий конгресса, получивший название «саммит». Саммит – это особый регламент для целого медицинского направления в рамках конгресса «Человек и лекарство». На заседаниях будут обсуждаться самые актуальные проблемы здравоохранения с участием ведущих российских и иностранных специалистов. Регламент предусмотрен для следующих направлений: «Саммит по первичной медико-санитарной помощи», «Гастросаммит», «Кардиосаммит», «Саммит пульмонологов» и др.

В рамках конгресса пройдет III Съезд молодых терапевтов, делегатами которого станут молодые ученые и интернисты – лидеры исследовательских и научных проектов, делегаты советов молодых ученых и студенческих научных обществ, посвятивших себя терапии.

Программным комитетом конгресса определены приоритетные темы докладов. Если указанные темы входят в сферу ваших научных интересов, вы можете подать заявку на включение вашего доклада в научную программу соответствующего саммита.

**Приглашаем вас принять участие в работе
XXVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство»**



Комбинированная терапия в повседневной практике участкового терапевта

На симпозиуме, посвященном вопросам применения комбинированной терапии в повседневной клинической практике, ведущие российские терапевты, кардиологи и ревматологи рассмотрели факторы риска, клинические проявления и алгоритм лечения артериальной гипертензии, практические подходы к ведению коморбидного пациента с артериальной гипертензией. Участники симпозиума проанализировали доказательную базу эффективности и безопасности антигипертензивной терапии фиксированной комбинацией рамиприла и амлодипина (Эгипрес®).



Профессор, д.м.н.
Д.В. Небиеридзе

Симпозиум открыл руководитель отдела профилактики метаболических нарушений Национального медицинского исследовательского центра профилактической медицины, д.м.н., профессор Давид Васильевич НЕБИЕРИДЗЕ. Он рассказал о ключевых положениях опубликованных в 2018 г. рекомендаций по контролю артериальной гипертензии (АГ) Европейского общества по АГ (European Society of Hypertension, ESH) и Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology, ESC).

Обзор новых европейских рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Что изменилось?

В рекомендациях Американского колледжа кардиологии (American College of Cardiology, ACC) и Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, AHA) 2017 г. представлены обновленные критерии диагностики АГ. Так, нормальный уровень артериального давления (АД) составляет 120/80 мм рт. ст. Повышенным считается систолическое АД (САД) 120–129 и диастолическое (ДАД) 80–89 мм рт. ст. Первая степень АГ диагностируется при АД 130–139/80–89 мм рт. ст., вторая – при АД $\geq 140/\geq 90$ мм рт. ст. Современные рекомендации по диагностике АГ американских экспертов основаны на данных многочисленных исследований. Так, в 2015 г. в исследовании SPRINT было показано, что интенсивное уменьшение уровня САД до ≤ 120 мм рт. ст. существенно снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Однако, по мнению европейских

экспертов, офисное измерение АД в отсутствие медперсонала ранее не проводилось ни в одном из рандомизированных клинических исследований, результаты которых служили основанием для принятия решений по ведению пациентов с АГ. В отсутствие «эффекта белого халата» уровень САД может быть ниже на 5–15 мм рт. ст. Предполагается, что уровни САД в исследовании SPRINT соответствуют 130–140 и 140–150 мм рт. ст. при обычном измерении в группах интенсивной и обычной антигипертензивной терапии.

Эксперты ACC/AHA сохранили классификацию уровней АД и определение АГ. Они рекомендуют классифицировать АД как оптимальное, нормальное, высокое нормальное, выделять три степени АГ, а также изолированную систолическую гипертонию. Критерием АГ, по данным клинического измерения АД, остался уровень 140 мм

¹ Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39. № 33. P. 3021–3104.



Сателлитный симпозиум компании «Эгис»

рт. ст. и выше для САД и 90 мм рт. ст. и выше – для ДАД¹.

В новых рекомендациях остался прежним подход к оценке общего сердечно-сосудистого риска с учетом факторов поражения органов-мишеней. К факторам, влияющим на сердечно-сосудистый риск у пациентов с АГ, добавились уровень мочевой кислоты, ранняя менопауза, частота сердечных сокращений в покое ≥ 80 уд/мин. Кроме того, факторами риска признаны поражения глазного дна – геморрагии, экссудаты, отек соска зрительного нерва. К поражению органов-мишеней, связанных с АГ, отнесена хроническая болезнь почек (ХБП) третьей стадии со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 30–60 мл/мин/1,73м².

Накопленная к настоящему моменту доказательная база свидетельствует о том, что фактором риска и осложнений у больных АГ является мочевая кислота. В исследовании распространенности гиперурикемии среди больных АГ с метаболическим синдромом в реальной отечественной практике участвовали почти 880 врачей и 9617 пациентов. Повышенный уровень мочевой кислоты отмечался у 50% пациентов и 70% больных АГ с артралгиями².

В обновленных европейских рекомендациях по контролю АГ из перечня факторов риска удалена толщина комплекса «интима – медиа» из-за недостаточности данных. Европейские эксперты подчеркивают значимость выявления поражения органов-мишеней при АГ. Первичная оценка риска в отсутствие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний должна быть основана на SCORE. Однако при поражении органов-мишеней, особенно гипертрофии левого желудочка, сниженной СКФ и выраженной ретинопатии, риск сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается. В связи с этим выявление у пациентов по-

ражения органов-мишеней должно стать неотъемлемой составляющей оценки риска, поскольку при использовании только шкалы SCORE риск занижается. Установлено, что если при оценке по SCORE высокий риск имеет место в 28,67% случаев, то после комплексного обследования при выявлении поражения органов-мишеней этот показатель достигает 62,33%. Выявление поражения органов-мишеней имеет значение не только для реклассификации риска, но и для оценки органопротекции, влияющей на прогноз.

В новых европейских рекомендациях по ведению больных АГ рассматривается классификация АГ по стадиям заболевания (гипертонической болезни) с учетом уровня АД, факторов риска, влияющих на прогноз, поражения органов-мишеней и сопутствующих заболеваний. Первая стадия предполагает повышение уровня АД, наличие соответствующих факторов риска, отсутствие поражения органов-мишеней или осложнений. Вторая стадия характеризуется наличием бессимптомного поражения органов-мишеней без сердечно-сосудистых осложнений, ХБП третьей стадии, сахарного диабета (СД) без поражения органов-мишеней. Третья стадия определяется наличием симптомных сердечно-сосудистых заболеваний, ХБП четвертой стадии и выше, СД с поражением органов-мишеней. Данная стратификация сердечно-сосудистого риска напоминает классификацию по стадиям и фазам АГ академика А.Л. Мясникова, представленную на Всесоюзной конференции терапевтов в 1951 г. В соответствии с классификацией, первая стадия характеризуется лабильным уровнем АД, которое повышается при определенных ситуациях, без поражения органов-мишеней. На второй стадии происходят органические изменения – ги-

пертрофия левого желудочка, ангиоретинопатия. Наконец, на третьей стадии помимо повышения уровня АД имеют место симптомы нарушения кровообращения внутренних органов, инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения, тяжелые нарушения зрения, нефросклероз. Интересно, что спустя почти 70 лет европейские эксперты представили классификацию, аналогичную классификации А.Л. Мясникова 1951 г. в плане диагностики АГ.

Европейские эксперты обозначили тактику ведения пациентов с АГ в зависимости от уровня АД. В обновленных рекомендациях роль медикаментозного лечения существенно возросла, показания для начала терапии АГ расширились. Так, медикаментозная терапия рекомендована пациентам с высоким нормальным АД и другими сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно при наличии ишемической болезни сердца (ИБС). Такая терапия показана лицам с АГ первой степени как при наличии, так и отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний, поражений почек или поражений органов-мишеней. При АГ второй и третьей степени немедленная медикаментозная терапия должна назначаться всем категориям пациентов.

Что касается целевых уровней офисного АД, европейские рекомендации во многом отражают позицию американских обществ. Целевой уровень АД на старте терапии остался прежним – 140/90 мм рт. ст. Однако при хорошей переносимости АД целесообразно дополнительно снизить до 130/80 мм рт. ст. У всех категорий пациентов с АГ независимо от уровня риска целевой уровень ДАД должен быть менее 80 мм рт. ст.

К нововведениям рекомендаций европейских экспертов относится менее консервативный подход к изменению показателей целевых

кардиология и ангиология

² Небиридзе Д.В., Долгушина Н.В. Распространенность гиперурикемии среди пациентов с метаболическим синдромом: результаты исследования реальной клинической практики // Рациональная фармакотерапия. 2017. № 6. С. 889–890.



уровней АД у пожилых пациентов при условии хорошей переносимости. Прежний целевой уровень САД для пациентов 65 лет и старше составлял 140–150 мм рт. ст. Теперь он снижен до 130–140/70–80 мм рт. ст. При этом важно ориентироваться не на формальный биологический возраст, а на конкретное состояние пациента, то есть переносимость терапии.

Одним из важных направлений в новых рекомендациях является улучшение мер по достижению контроля АД. Основные причины неадекватного контроля АД (менее 50%) – преобладание стратегии монотерапии (инерция врачей) и низкая приверженность пациентов лечению. Не случайно улучшение контроля АД связано со стратегией комбинированной терапии и повышением комплаенса. В связи с новыми целевыми уровнями АД стратегия комбинированной терапии приобретает особую актуальность.

Данные исследований подтверждают факт недостаточного достижения контроля АД. Показано, что 77% больных АГ не достигают эффективного контроля АД³.

Как и в прежних, в новых рекомендациях в качестве базовой антигипертензивной терапии обозначены пять классов препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) II, бета-блокаторы, антагонисты кальция, диуретики (тиазидные и тиазидоподобные).

В предыдущих рекомендациях рассматривалась возможность назначения комбинированной терапии. В обновленной версии для большинства пациентов в качестве стартовой терапии рекоменду-

ется комбинация двух препаратов. Предпочтение отдается комбинации блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (ингибиторы АПФ или БРА) с антагонистами кальция или диуретиками. Назначение бета-блокаторов возможно на любом этапе терапии в специфических клинических ситуациях, таких как сердечная недостаточность, стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, беременность или ее планирование.

Целесообразно назначать комбинацию из двух препаратов, желательно в одной таблетке. Исключение – пожилые пациенты низкого риска с первой степенью АГ (при САД < 150 мм рт. ст.). Если контроль АД на фоне применения двух препаратов не достигается, необходимо перейти к комбинации трех препаратов – блокаторов РААС, антагонистов кальция, тиазидных/тиазидоподобных диуретиков в одной таблетке.

При недостижении контроля АД (резистентная АГ) добавляют спиролактон, при непереносимости – другие диуретики, бета- или альфа-блокаторы⁴.

Одним из аспектов успешного контроля АД названа приверженность пациентов лечению. Стартовая комбинированная терапия является основой быстрого достижения целевого АД. Это очень важно, поскольку большинство пациентов не мотивированы на лечение. Если адекватный контроль АД своевременно не достигнут, пациенты отказываются от лечения. Терапия фиксированными комбинациями антигипертензивных препаратов позволяет в большинстве случаев добивать-

ся адекватной приверженности пациента с АГ лечению. Фиксированной комбинацией наиболее исследованных молекул является сочетание амлодипина и рамиприла. Фиксированная комбинация амлодипина/рамиприла обеспечивает не только адекватный контроль АД, но и выраженный органопротективный эффект у больных АГ. В исследовании HOPE, в котором участвовали пациенты с атеросклерозом различной локализации (перенесенный инфаркт миокарда, стенокардия напряжения, коронарная ангиопластика, инсульт, периферический атеросклероз), оценивали долгосрочный протективный эффект рамиприла. В качестве основного лечения больным назначали рамиприл до 10 мг. Рамиприл значительно снижал риск развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшал прогноз у пациентов среднего и пожилого возраста с клиническими проявлениями атеросклероза⁵.

Результаты исследования послужили основанием для расширения показаний к применению препарата. Так, показаниями к применению рамиприла (Хартил®) являются не только АГ, сердечная недостаточность, но и снижение риска развития инфаркта миокарда, инсульта или «коронарной смерти» у пациентов с ИБС, включая пациентов, перенесших инфаркт миокарда, чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику, аортокоронарное шунтирование.

Эгипрес® (единственная фиксированная комбинация рамиприла и амлодипина в России) является антигипертензивным препаратом с доказанной эффективностью и хорошим профилем безопасности. Применение препарата Эги-

³ 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. Т. 13. № 4. С. 4–14.

⁴ Mancía 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) // J. Hypertens. 2013. Vol. 31. № 7. P. 1281–357.

⁵ The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study: the design of a large, simple randomized trial of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ramipril) and vitamin E in patients at high risk of cardiovascular events. The HOPE study investigators // Can. J. Cardiol. 1996. Vol. 12. № 2. P. 127–137.



Сателлитный симпозиум компании «Эгис»

прес® при АГ не только позволяет эффективно контролировать АД, но и обеспечивает органопротективный эффект. Терапия препаратом Эгипрес® способствует улучшению отдаленного прогноза у больных АГ с высоким сердечно-сосудистым риском.

Изменения в европейских рекомендациях коснулись и антиагрегантной терапии. Антиромбоцитарная терапия назначается в целях вторичной профилактики и не рекомендуется для первич-

ной профилактики пациентам без сердечно-сосудистых заболеваний. Для снижения сердечно-сосудистого риска пациентам с АГ назначают статины. Кроме того, европейские эксперты отмечают особую значимость немедикаментозного лечения пациентов с АГ и здорового образа жизни в снижении факторов риска.

Таким образом, прежде чем назначать лечение пациенту с АГ, необходимо провести обследование на наличие факторов риска,

поражений органов-мишеней. Выбираемые препараты должны обеспечивать не только контроль АД, но и органопротективный эффект. Следует помнить, что фиксированные комбинации повышают приверженность пациентов лечению. Для максимального снижения риска осложнений только современной медикаментозной терапии АГ недостаточно. Необходимо строго соблюдать рекомендации в отношении здорового образа жизни.

Ведение коморбидного больного с артериальной гипертензией: преимущество фиксированных комбинаций

Как отметил д.м.н., профессор, президент Российского общества терапевтов, академик РАН, академик Международной академии информационных процессов и технологий, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РСФСР Анатолий Иванович МАРТЫНОВ, Россия – страна высокого сердечно-сосудистого риска. Прежде чем назначать лекарственную терапию, необходимо оценить риск сердечно-сосудистых событий.

Последнее время появились данные о роли дисфункции эндотелия в формировании и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Исходя из современных представлений, неблагоприятное влияние факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний реализуется через нарушение функции сосудистого эндотелия. Поэтому воздействие на это звено патогенеза позволяет добиться хороших результатов у больных АГ.

В современных рекомендациях по антигипертензивной терапии особое место занимают антагонисты кальция, БРА, ингибиторы АПФ – блокаторы РААС.

Сегодня известно о двухкомпонентности РААС. Циркулирующие РААС обеспечивают относительно кратковременный эффект. Тканевые РААС – долгосрочные системы, медленно воздействующие на органы и ткани. Среди краткосрочных эффектов циркулирующих РААС выделяют задержку воды и натрия, вазоконстрикцию, проаритмический и позитивный хронотропный эффекты. К долгосрочным эффектам тканевых РААС относят внутриклубочковую гипертензию, гломерулосклероз, ремоделирование, гипертрофию миокарда и сосудистой стенки.

Показаниями к применению ингибиторов АПФ являются АГ, хроническая сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка после инфаркта миокарда. Ингибитор АПФ рамиприл используют в целях профилактики инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистой смерти, а также диабетической и недиабетической нефропатии.

Рамиприл широко применяется в мировой клинической практике. Например, в Европе его получает каждый второй пациент. В Герма-



Профессор, д.м.н.
А.И. Мартынов

нии продажи рамиприла достигают 58%.

Результатами многочисленных клинических исследований подтверждена роль рамиприла в защите органов-мишеней. Препарат оказывает кардио-, церебро-, нефро- и вазопротективное действие^{6,7}.

Среди фиксированных комбинаций ингибиторов АПФ и антагонистов кальция, представленных на отечественном фармацевтическом рынке, особого внимания заслуживает препарат Эгипрес® (рамиприл/амлодипин). Его преимущества у пациентов с АГ подтверждены в отечественных и зарубежных исследованиях.

В исследовании RAMSES оценивали эффективность и безопасность комбинации рамиприла и амло-

⁶ Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // Lancet. 2000. Vol. 355. № 9200. P. 253–259.

⁷ Wright J. T., Bakris G., Greene T. et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial // JAMA. 2002. Vol. 288. № 19. P. 2421–2431.



дипина у пациентов с АГ и метаболическим синдромом. На фоне применения данной комбинации снижалось как САД, так и ДАД. При этом 75% пациентов достигли целевых значений АД.

В открытом проспективном многоцентровом исследовании RAMONA участвовали 9169 пациентов с мягкой и умеренной АГ. Больные, не достигшие целевого АД в течение почти десяти лет при ранее назначенном лечении, получали антигипертензивную терапию фиксированной комбинацией рамиприла и амлодипина в разных дозах. Первичной конечной точкой служила оценка эффективности терапии через четыре месяца. Результаты исследования показали, что спустя четыре месяца от начала лечения фиксированной комбинацией рамиприла и амлодипина снижалось не только АД, но также уровни общего холестерина плаз-

мы крови, холестерина липопротеинов низкой плотности и глюкозы крови натощак. Кроме того, наблюдались положительная динамика СКФ и снижение концентрации мочевой кислоты⁸.

В польском исследовании с участием 24 240 пациентов с АГ оценивали эффективность, переносимость и удовлетворенность лечением фиксированной комбинацией рамиприла и амлодипина. Отмечались хорошая переносимость терапии и низкая частота нежелательных явлений. Исследователи сделали вывод о высокой эффективности и безопасности терапии⁹. Российскими учеными на базе медицинских центров Томска, Тулы, Ростова-на-Дону, Нижнего Новгорода и Москвы проводилась наблюдательная программа ГРАНАТ под руководством профессора С.Ю. Марцевича, президента Национального общества

доказательной фармакотерапии. Ее целью было изучение факторов приверженности антигипертензивной терапии на примере фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина (Эгипрес®) у пациентов с АГ на фоне метаболического синдрома (n = 101) и хронической обструктивной болезни легких (n = 52). Показано, что высокая эффективность и хорошая переносимость препарата Эгипрес® способствуют повышению комплаенса¹⁰.

Из сказанного следует, что фиксированная комбинация рамиприла и амлодипина характеризуется хорошим профилем переносимости и солидной доказательной базой. Комбинация рамиприла и амлодипина (Эгипрес®) не только позволяет эффективно контролировать АД, но и обеспечивает положительное кардио- и нефропротективное действие.



К.м.н.
М.С. Елишев

Гиперурикемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и новая мишень лекарственной терапии

кристаллических артритов Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой РАН, президент медицинского фонда «Подагра XXI век», к.м.н. Максим Сергеевич ЕЛИСЕЕВ. Он отметил, что распространенность гиперурикемии в мире ежегодно увеличивается. Например, в США гиперурикемией страдают 21,2% мужчин и 21,6% женщин¹¹. В десяти регионах России эти показатели составляют 25,3 и 11,3% соответственно.

Как известно, на фоне повышения уровня мочевой кислоты развивается воспаление, в частнос-

ти, в стенках сосудов. Мочевая кислота стимулирует выделение провоспалительных цитокинов. Повышенный уровень мочевой кислоты вызывает окислительный стресс и запускает каскад реакций, приводящих к продукции большого количества интерлейкина 1-бета. Таким образом, повышение уровня мочевой кислоты может играть определенную роль в генезе обменных нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний.

Как показал анализ британской научно-исследовательской базы данных Datalink о 39 111 па-

⁸ Tomcsany J. A Ramipril és Amlodipin kombináció vérnyomáscsökkentő hatékonyságának MOnitorozása és beavatkozással Nem járó Adatgyűjtése (RAMONA tanulmány) // Hypertonia és Nephrologia. 2013. Vol. 17. № 2. P. 49–96.

⁹ Olszanecka-Glinianowicz M., Smertka M., Almgren-Rachtan A., Chudek J. Ramipril/amlodipine single pill – effectiveness, tolerance and patient satisfaction with antihypertensive therapy in relation to nutritional status // Pharmacol. Rep. 2014. Vol. 66. № 6. P. 1043–1049.

¹⁰ Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутищенко Н.П. и др. Изучение приверженности терапии у пациентов с метаболическим синдромом на примере нового комбинированного антигипертензивного препарата рамиприла и амлодипина по результатам наблюдательного исследования ГРАНАТ-1 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017. Т. 16. № 1. С. 67–73.

¹¹ Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008 // Arthritis Rheum. 2011. Vol. 63. № 10. P. 3136–3141.

циентах, у больных до первого приступа подагры чаще, чем в популяции, регистрируются сердечно-сосудистые заболевания и заболевания мочеполовой системы, гиперлипидемия, гипотиреоз, анемия, псориаз, хронические легочные заболевания, остеоартрит и депрессия. Риск развития этих заболеваний увеличивается с повышением уровня мочевой кислоты¹².

Противовоспалительная терапия снижает риск развития атеросклероза. У больных на фоне терапии канакинумабом на 15% уменьшается риск сердечно-сосудистых событий, на 17% – частота госпитализаций с нестабильной стенокардией¹³.

В ряде случаев развивается асимптоматическая гиперурикемия. Бессимптомно протекающая гиперурикемия нередко ассоциируется с субклиническим воспалением и эрозией костей. Образование кристаллов моноурата натрия в суставе на начальном этапе протекает бессимптомно. Впоследствии может развиваться хроническое заболевание, в том числе постоянное воспаление. Не исключено увеличение числа приступов, развитие тофусов и структурное повреждение суставов. Кроме того, мишенями гиперурикемии могут быть различные органы и системы. Так, при поляризационной микроскопии иглоподобные внутриклеточ-

ные кристаллы выявляли в интима левой передней нисходящей артерии, а также в ткани простаты после оперативного вмешательства¹⁴.

Уже в конце XIX в. исследователи ассоциировали подагру с АГ, диабетом, ХБП и сердечно-сосудистыми заболеваниями и отмечали, что высокий уровень АД при подагре частично связан с повышенным уровнем мочевой кислоты или других токсических веществ в крови, которые увеличивают тонус почечных артериол.

Дело в том, что мочевая кислота стимулирует пролиферацию, продукцию ангиотензина II и окислительный стресс в гладкомышечных клетках сосудов тканевой РААС. Можно предположить, что мочевая кислота способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний посредством стимуляции РААС сосудов, и эта стимуляция может быть опосредована активацией MAP-киназного сигнального пути.

Уровень АД у пациентов с повышенным содержанием мочевой кислоты выше. При этом даже незначительное увеличение концентрации мочевой кислоты повышает риск развития АГ¹⁵.

Данные исследований свидетельствуют о роли генетического фактора в развитии АГ. Показано, что изменение продукции мочевой кислоты, связанное с генетическими вариациями гена ксантинок-

сидоредуктазы, может быть предиктором повышения АД и риска развития АГ¹⁶.

Ученые в течение длительного периода времени изучали влияние уровня мочевой кислоты на риск развития АГ у молодых пациентов. Установлено, что риск АГ повышается у мужчин молодого возраста (24,3 года) при уровне мочевой кислоты > 345 мкмоль/л, у женщин такого же возраста – при уровне 214 мкмоль/л¹⁷.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью увеличение уровня мочевой кислоты ассоциировано с повышением риска прогрессирования заболевания. Основными причинами повышения уровня мочевой кислоты при хронической сердечной недостаточности являются нарушение пуринового обмена и активация воспалительных цитокинов^{18, 19}.

Кроме того, при хронической сердечной недостаточности повышается уровень ксантиноксидазы, что приводит к увеличению концентрации мочевой кислоты и ее преобразованию в прооксидант. Как следствие – развитие ряда патологических состояний, прежде всего выработка большого количества свободных радикалов и повреждение эндотелия^{18, 19}.

Таким образом, повышенный уровень мочевой кислоты при хронической сердечной недостаточности служит маркером хро-

¹² Kuo C.F., Grainge M.J., Mallen C. et al. Comorbidities in patients with gout prior to and following diagnosis: case-control study // Ann. Rheum. Dis. 2016. Vol. 75. № 1. P. 210–207.

¹³ Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T. et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 377. № 12. P. 1119–1131.

¹⁴ Park J.J., Roudier M.P., Soman D. et al. Prevalence of birefringent crystals in cardiac and prostatic tissues, an observational study // BMJ Open. 2014. Vol. 4. № 7. P. e005308.

¹⁵ Bombelli M., Facchetti R., Carugo S. et al. Left ventricular hypertrophy increases cardiovascular risk independently of in-office and out-of-office blood pressure values // J. Hypertens. 2009. Vol. 27. № 12. P. 2458–2464.

¹⁶ Scheepers L.E., Wei F.F., Stolarz-Skrzypek K. et al. Xanthine oxidase gene variants and their association with blood pressure and incident hypertension: a population study // J. Hypertens. 2016. Vol. 34. № 11. P. 2147–2154.

¹⁷ Gaffo A.L., Jacobs D.R., Sijtsma F. et al. Serum urate association with hypertension in young adults: analysis from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults cohort // Ann. Rheum. Dis. 2013. Vol. 72. № 8. P. 1321–1327.

¹⁸ Doehner W., Springer J., Landmesser U. et al. Uric acid in chronic heart failure – current pathophysiological concepts // Eur. J. Heart Fail. 2008. Vol. 10. № 12. P. 1269–1270.

¹⁹ Doehner W., Jankowska E.A., Springer J. et al. Uric acid and xanthine oxidase in heart failure – Emerging data and therapeutic implications // Int. J. Cardiol. 2016. Vol. 213. P. 15–19.



нического воспаления независимо от других факторов риска.

Повышение уровня мочевой кислоты способствует риску развития мерцательной аритмии, ХБП. Гиперурикемия приводит к поражению почек в виде развития острого или хронического заболевания с повреждением почечных канальцев и формированием тубулоинтерстициального фиброза.

В исследованиях показано, что аллопуринол ингибирует ксантиноксидазу, снижает уровень мочевой кислоты и улучшает эндотелиальную функцию²⁰.

У пациентов с высоким риском смерти от хронической сердечной недостаточности, получающих аллопуринол, этот риск значительно снижается по сравнению с больными, не принимающими препарат²¹.

При использовании аллопуринола достоверно снижаются уровень АД, сывороточный уровень креатинина и улучшается функция почек.

Терапия аллопуринолом замедляет прогрессирование ХБП, снижает риск сердечно-сосудистых событий на 71% по сравнению со стандартной терапией и риск госпитализаций. На фоне терапии аллопуринолом снижается уровень сывороточного С-реактивного белка²².

Эффект аллопуринола дозозависимый, поэтому низкие дозы (≤ 300 мг/сут) не всегда позволяют достичь целевого уровня мочевой кислоты. В большинстве

случаев оправданно применение высоких доз (до 900 мг/сут). В последние годы появились данные о роли уратснижающей терапии в профилактике ИБС. В популяционном исследовании терапия высокими дозами аллопуринола, бензбромарона и их комбинации ассоциировалась со снижением риска развития ИБС²³.

Антиишемический эффект аллопуринола сопоставим с таковым амлодипина, нитратов, ингибиторов фосфодиэстеразы, ивабрадина, атенолола, ранолазина. Это послужило основанием для рассмотрения препарата в качестве первой линии терапии у пациентов с гиперурикемией. При этом эскалация дозы не приводит к увеличению нежелательных эффектов.

Согласно современным данным, гиперурикемия служит

независимым фактором риска при цереброваскулярной болезни^{24, 25}.

В ряде исследований зафиксировано снижение частоты развития инфаркта миокарда после аортокоронарного шунтирования на фоне терапии аллопуринолом. Около 10% пациентов, принимавших аллопуринол, смогли избежать инфаркта миокарда²⁶.

Резюмируя сказанное, М.С. Елисеев подчеркнул, что гиперурикемия играет важную роль в развитии ряда метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний. Своевременная коррекция уровня мочевой кислоты позволяет предотвратить развитие осложнений и снизить риск преждевременной смерти у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Заключение

Эгипрес® («Эгис», Венгрия), в состав которого входят ингибитор АПФ рамиприл и блокатор медленных кальциевых каналов амлодипин, относится к группе комбинированных антигипертензивных препаратов. Рамиприл считается одним из наиболее изученных представителей группы ингибиторов АПФ. Он обладает не только доказанной эффективностью в достижении контроля уровня АД, предотвращении основных

осложнений АГ, но и органопротективным эффектом. Амлодипин – производное дигидропиридина оказывает антиангинальный и антигипертензивный эффекты. Фиксированная комбинация рамиприла/амлодипина (Эгипрес®) может способствовать снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений, достижению целевых значений АД. На фоне применения Эгипреса у пациентов с АГ повышается приверженность терапии. ☺

²⁰ Farquharson C.A., Butler R., Hill A. et al. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure // *Circulation*. 2002. Vol. 106. № 2. P. 221–226.

²¹ Wei L., Fahey T., Struthers A.D., MacDonald T.M. Association between allopurinol and mortality in heart failure patients: a long-term follow-up study // *Int. J. Clin. Pract.* 2009. Vol. 63. № 9. P. 1327–1333.

²² Goicoechea M., de Vinuesa S.G., Verdalles U. et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 5. № 8. P. 1388–1393.

²³ Lin H.C., Daimon M., Wang C.H. et al. Allopurinol, benzbromarone and risk of coronary heart disease in gout patients: A population-based study // *Int. J. Cardiol.* 2017. Vol. 233. P. 85–90.

²⁴ Yang X.L., Kim Y., Kim T.J. et al. Association of serum uric acid and cardioembolic stroke in patients with acute ischemic stroke // *J. Neurol. Sci.* 2016. Vol. 370. P. 57–62.

²⁵ Chao T.F., Liu C.J., Chen S.J. et al. Hyperuricemia and the risk of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation – could it refine clinical risk stratification in AF? // *Int. J. Cardiol.* 2014. Vol. 170. № 3. P. 344–349.

²⁶ Singh T.P., Skalina T., Nour D. et al. A meta-analysis of the efficacy of allopurinol in reducing the incidence of myocardial infarction following coronary artery bypass grafting // *BMC Cardiovasc. Disord.* 2018. Vol. 18. № 1. P. 143.

Эгипрес®

амлодипин + рамиприл

Двойная
уверенность



Фотосъемка проведена
в конном парке братьев Лазар
Lázár
Lázár
Lázár

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЭГИПРЕС®

Регистрационное удостоверение ЛП-002402. Торговое название: ЭГИПРЕС®. Международное непатентованное название: амлодипин + рамиприл. Лекарственная форма: Капсулы, каждая капсула содержит 5 или 10 мг амлодипина в разных соотношениях (5/5, 5/10, 10/5, 10/10) 30 капсул в упаковке. Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (ангиотензинпревращающего фермента ингибитор + блокатор «медленных» кальциевых каналов). Способ применения и дозы: По 1 капсуле 1 раз в сутки, в одно и то же время, вне зависимости от приема пищи. Доза препарата Эгипрес подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов препарата: рамиприла и амлодипина у пациентов с АГ. Показания к применению: Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия амлодипином и рамиприлом в дозах, как в комбинации). Противопоказания: Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата. Ангионевротический отек в анамнезе, в том числе и связанный с предшествующей терапией ингибиторами АПФ. Гемодинамически значимый двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной почки. Артериальная гипотензия или нестабильная гемодинамика. Острая стадия инфаркта миокарда. Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда. Гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана. Беременность и период грудного вскармливания. Первичный гиперальдостеронизм. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 20 мл/мин), шок. Обструктивный процесс, затрудняющий выброс крови из левого желудочка. Гемодиализ, гемофильтрация, нефропатия. Одновременное применение препаратов, содержащих алискiren, у пациентов с нарушением функции почек (КК менее 60 мл/мин) и пациентов с сахарным диабетом. Алоферез липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с применением декстрана сульфата (опасность развития реакций повышенной чувствительности). Десенсибилизирующая терапия при реакциях повышенной чувствительности к ядам насекомых – пчел, ос. Возраст до 18 лет. Побочное действие: Со стороны ССС: периферические отеки (лодыжки и стоп), ощущение сердцебиения, чрезмерное снижение АД, нарушение ортостатической регуляции сосудистого тонуса (ортостатическая гипотензия), синкопальные состояния; Со стороны центральной нервной системы (ЦНС): головная боль, ощущение «легкости» в голове, ощущение жара и приливов крови к коже лица, повышенная утомляемость, головокружение, головная боль, сонливость; Со стороны дыхательной системы: «сухой» кашель (усиливающийся по ночам и в положении лежа), бронхит, синусит, одышка; Со стороны пищеварительной системы: боль в брюшной полости, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, жажда, воспалительные реакции в желудке и кишечнике, расстройства пищеварения, ощущение дискомфорта в области живота; Со стороны кожных покровов и слизистых оболочек: кожная сыпь, в частности, макулопапулезная; Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: мышечные судороги, миалгия; Со стороны обмена веществ, питания и лабораторных показателей: повышение содержания калия в крови; Общие нарушения: боли в груди, чувство усталости. Код АТХ: C09BB04

РЕКЛАМА 03/2018

Организация, принимающая претензии потребителей: 000 «ЭГИС-РУС». 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



Ежедневная практика. Сложные вопросы ведения коморбидного пациента

Несмотря на разработку новых инновационных кардиологических препаратов, сердечно-сосудистая смертность от ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности остается высокой и ее риск существенно возрастает на фоне избыточной массы тела, метаболического синдрома, диабета и других патологий. Участники симпозиума проанализировали оптимальные алгоритмы лечения пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и сопутствующей патологией, возможности применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (Омакора) для вторичной профилактики после инфаркта миокарда, особенности коррекции резидуального риска у больных атеросклерозом и сахарным диабетом 2-го типа с помощью фенофибрата (Трайкора).



Профессор, д.м.н.
Г.П. Арутюнов

Как известно, некоторые полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) участвуют в биохимических реакциях, синтезе множества внутритканевых гормонов. Речь идет об эйкозопентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК) кислотах класса омега-3, а также линолевой и арахидоновой кислотах класса омега-6. Как отметил д.м.н., профессор Григорий Павлович АРУТЮНОВ (Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова), заслуженный

Новое и фундаментальное в лечении ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, вопросы применения омега-3 ПНЖК

врач РФ, член-корреспондент РАН, функциональные различия омега-3 и омега-6 ПНЖК обусловлены структурой (разное количество атомов углерода в цепи и расположение двойных связей). Омега-3 ПНЖК оказывают противовоспалительный, вазодилатационный и антиагрегантный эффекты. Избыток омега-6 ПНЖК сопровождается провоспалительным, вазоконстрикционным эффектом и потенцированием пролиферации гладкомышечных клеток. Согласно диетическим рекомендациям экспертов США, Швеции, Франции, оптимальное соотношение омега-3 и омега-6 ПНЖК – 1 : 1–4. Между тем к настоящему моменту эволюционно закрепленное соотношение изменилось и составляет 1 : 10–30. Это связано с тем, что человек, придерживающийся традиционного питания, получает избыток

омега-6 ПНЖК. Содержание же омега-3 ПНЖК, основным источником которых является жир морской рыбы, существенно снижено. Дело в том, что в пищевом рационе современного человека преобладает рыба, выращенная на фермах. Содержание в ней омега-3 ПНЖК в 8–14 раз меньше, чем в дикой рыбе. Кроме того, в процессе хранения, замораживания, жарки омега-3 ПНЖК окисляются, 20–40% полезных свойств утрачиваются, образуются потенциально опасные для здоровья человека перекиси и альдегиды. Не случайно жареная рыба исключается из рациона кардиологических больных. К источникам ПНЖК растительного происхождения относятся и определенные сорта растительного масла. Установлено, что омега-3 ПНЖК содержатся в рапсовом и льняном масле, омега-6 ПНЖК – в подсолнечном, со-



Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

евом, конопляном, кукурузном и хлопковом масле.

Обеспечить в полной мере многие регионы нашей страны свежей рыбой, морепродуктами и продуктами, богатыми омега-3 ПНЖК, не представляется возможным. Дефицит в пищевом рационе продуктов, богатых омега-3 ПНЖК, приводит к их неадекватному уровню в крови и мембранах клеток. Между тем целесообразность применения омега-3 ПНЖК, полученных из морской рыбы, для профилактики риска развития сердечно-сосудистых событий подтверждена результатами ряда клинических исследований.

В исследовании Nurses Health Study с участием 84 468 женщин употребление рыбы, богатой омега-3 ПНЖК, от одного до пяти раз в неделю способствовало уменьшению риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании Physicians Health Study с участием 38 000 мужчин показано, что при употреблении не менее 50 г жирной рыбы хотя бы раз в неделю существенно снижается риск внезапной смерти^{1,2}. Эффект омега-3 ПНЖК обусловлен их проникновением в неизмененном виде сначала в лимфатическую систему, затем в зоны повреждения и ишемии. Действие смесей жирных кислот в виде биологических добавок к пище, содержащих незначительное количество омега-3 ПНЖК и не способных, по образному выражению докладчика, «проскочить

липазную заслонку», непредсказуемо.

Благодаря этерифицированной форме омега-3 ПНЖК (препарат Омакор, содержащий эфиры ЭПК и ДГК – 46 и 38% соответственно) в неизмененном виде проникают в лимфатическую систему и быстро встраиваются в поврежденные клетки миокарда. Встраивание ЭПК и ДГК в клеточные мембраны приводит к улучшению клеточных функций и предотвращению злокачественных аритмий за счет восстановления электрической стабильности.

Благоприятное влияние препарата Омакор на снижение риска смерти от аритмии продемонстрировано в крупном исследовании GISSI-Prevenzione с участием пациентов, перенесших инфаркт миокарда не более трех месяцев назад, соблюдавших средиземноморскую диету на протяжении всего периода наблюдения (в среднем 42 месяца). По сравнению с группой контроля в группе пациентов, принимавших Омакор, существенно (на 45%) снизился риск фатальных аритмий и, как следствие, риск внезапной сердечной смерти. Благоприятный эффект Омакора проявлялся быстро и сохранялся на протяжении всего исследования³.

В крупномасштабном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании GISSI-HF оценивали влияние омега-3 ПНЖК (Омакор) на показатель

смертности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). При использовании Омакора 1000 мг/сут этот показатель снизился на 9%. В совокупности показатели смертности от любых причин и частоты госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний в группе Омакора уменьшились на 8% по сравнению с группой плацебо. При этом у пациентов, полностью придерживавшихся терапии Омакором, риск смерти уменьшился на 14% по сравнению с пациентами, получавшими плацебо⁴.

Положительное влияние Омакора на снижение риска жизнеугрожающих событий подтверждено анализом частоты обоснованного срабатывания имплантируемого кардиовертера-дефибрилятора (ИКД): в группе Омакора данный показатель был ниже, чем в группе плацебо, – 27,3 против 34%⁵. Результаты исследования GISSI-HF также продемонстрировали благоприятное влияние длительного применения Омакора на фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) у пациентов с ХСН. Через 36 месяцев от начала лечения у пациентов, принимавших Омакор 1 г/сут, зарегистрировано достоверное ($p = 0,005$) увеличение ФВЛЖ по сравнению с группой плацебо⁶.

Таким образом, длительная терапия Омакором способствует уменьшению частоты внезапной сердечной смерти, общей смертности и частоты госпита-

¹ Hu F.B., Bronner L., Willett W.C. et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women // JAMA. 2002. Vol. 287. № 14. P. 1815–1821.

² Albert C.M., Hennekens C.H., O'Donnell C.J. et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death // JAMA. 1998. Vol. 279. № 1. P. 23–28.

³ Marchioli R., Barzi F., Bomba E. et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione // Circulation. 2002. Vol. 105. № 16. P. 1897–1903.

⁴ Tavazzi L., Maggioni A.P., Marchioli R. et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. 2008. Vol. 372. № 9645. P. 1223–1230.

⁵ Eckart R.E., Shry E.A., Burke A.P. et al. Sudden death in young adults: an autopsy-based series of a population undergoing active surveillance // J. Am. Coll. Cardiol. 2011. Vol. 58. № 12. P. 1254–1261.

⁶ Ander B.P., Dupasquier C.M., Prociuk M.A., Pierce G.N. Polyunsaturated fatty acids and their effects on cardiovascular disease // Exp. Clin. Cardiol. 2003. Vol. 8. № 4. P. 164–172.



лизаций по поводу сердечно-сосудистых событий у больных ХСН.

Стенокардия и сопутствующие симптомы, в частности «симптом узла галстука», были впервые описаны в конце XVIII в. английским врачом Уильямом Геберденом (William Heberden). Загрудинные боли он считал предвестником смерти. Введя термин «грудная жаба», У. Геберден связал воедино стенокардию и внезапную сердечную смерть (ВСС). Если проследить эволюцию взглядов на ВСС, серьезным прорывом можно считать создание в середине прошлого века сердечно-легочной реанимации и реанимационной службы в целом, огромный вклад в развитие которых внесли выдающиеся врачи В.А. Неговский и Петер Сафар. Впоследствии особую значимость приобрело доминирование идей терапевтической профилактики и роли ИКД.

Риск ВСС независимо от пола увеличивается с возрастом и достигает максимума у лиц старше 65 лет. При этом риск ВСС у мужчин выше, чем у женщин, – 6,68 на 100 тыс. и 1,4 на 100 тыс. пациенто-лет соответственно. У лиц молодого возраста данный показатель составляет 0,47 на 100 тыс. пациенто-лет⁷.

Причинами развития ВСС в популяции молодых чаще становятся каналопатии, или первичные электрические болезни сердца, к которым относятся четыре синдрома: синдром удлиненного интервала QT, синдром укороченного интервала QT, синдром Бругада и катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия. Скрининг оправдан среди членов семьи умершего от ВСС, среди лиц с синдромом синкопе и лиц с зафиксированной желудочковой тахикардией.

Как правило, у всех больных очень высокого сердечно-сосудистого риска нарушен сердечный ритм. К сожалению, в распоряжении врача не так много препаратов, снижающих риск внезапной смерти. Самым высоким уровнем доказательности в отношении влияния на внезапную смерть характеризуются бета-блокаторы (класс I, уровень доказательности А). Риск смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда, снижается также на фоне применения калийсберегающего диуретика эплеренона. Антиаритмические препараты амиодарон и дофателид не влияют на показатели смертности у пациентов с ХСН.

Согласно результатам исследований, омега-3 ПНЖК обладают прямыми антиаритмическими свойствами. В рекомендациях ACCF (American College of Cardiology Foundation, Американская коллегия кардиологов)/АНА (American Heart Association, Американская ассоциация сердца) по лечению ХСН 2013 г. омега-3 ПНЖК рассматривается как препарат, добавление которого к проводимой терапии у пациентов с ХСН II–IV функционального класса с сохранной и сниженной фракцией выброса уменьшает смертность и частоту госпитализаций.

Основной точкой приложения Омакора является мембрана кардиомиоцита. При ишемии мембрана теряет защитные кислоты – ЭПК и ДГК. При попадании в лимфатическую систему и затем в миокард ЭПК и ДГК из Омакора в неизменном виде встраиваются в поврежденную мембрану клеток сердца и восстанавливают их работу, а также работу специальных ионных каналов, отвечающих за нормальное сокращение клеток сердца⁶.

В исследовании GPRD продемонстрирована эффективность Омакора в снижении общей смертности у больных после перенесенного инфаркта миокарда независимо от сопутствующей сердечно-сосудистой терапии, а также наличия или отсутствия сахарного диабета 2-го типа. Показано, что лечение Омакором 1 г/сут, начатое в течение 90 дней после инфаркта миокарда, способствует снижению риска смерти на 22%. Риск смерти уменьшается в большей степени (на 32%), если терапия Омакором начата в более ранние сроки (менее 14 дней после инфаркта миокарда)⁷.

В исследовании ASCEND сравнивали эффективность аспирина и омега-3 ПНЖК с эффективностью плацебо в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий у 15 480 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. В исследование включались пациенты в возрасте старше 40 лет без сердечно-сосудистых событий атеросклеротического происхождения. Участники исследования получали омега-3 ПНЖК 1 г/сут, аспирин 100 мг/сут и плацебо. Средняя продолжительность наблюдения составила 7,4 года⁸.

Согласно полученным данным, аспирин и омега-3 ПНЖК не продемонстрировали значительных преимуществ в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Аспирин приводил к уменьшению таких событий, но одновременно увеличивал риск серьезных кровотечений на 29%. В то же время эффект Омакора проявился в снижении фатальных сердечно-сосудистых событий на 19%, что обусловлено способностью препарата уменьшать риск ВСС.

⁷ Poole C.D., Halcox J.P., Jenkins-Jones S. et al. Omega-3 fatty acids and mortality outcome in patients with and without type 2 diabetes after myocardial infarction: a retrospective, matched-cohort study // Clin. Ther. 2013. Vol. 35. № 1. P. 40–51.

⁸ ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L., Mafham M., Wallendszus K. et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 379. № 16. P. 1529–1539.

Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

Клинические рекомендации и реальная практика в лечении пациента высокого сердечно-сосудистого риска

По данным профессора кафедры общей терапии и кафедры клинической и функциональной диагностики РНИМУ им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Аллы Блазовны ХАДЗЕГОВОЙ, неуклонно возрастающая на протяжении полувека смертность населения в нашей стране с 2010 г. стала постепенно снижаться. И эта тенденция сохраняется. Однако сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему удерживают пальму первенства среди причин смерти.

Ведущими причинами ВСС являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ХСН. По оценкам, 50% больных ИБС умирают внезапно. В Западной Европе ИБС в 85% случаев является причиной ВСС. В основе такого развития событий лежат желудочковая тахикардия (45%) и фибрилляция желудочков (40%)⁹.

Безусловно, рациональная и своевременно назначенная фармакотерапия позволяет предупредить риск внезапной смерти. Согласно национальным рекомендациям по определению риска и профилактике ВСС 2012 г., адекватное медикаментозное лечение ИБС и ХСН предполагает обязательное назначение бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), аспирина, статинов, ПНЖК (Омакор) (класс I, уровень доказательности A/B). При необходимости показаны восстановление проходимости коронарных артерий (уровень доказательности B/C), ИКД-терапия (A)⁹.

В исследовании GISSI-Prevenzione оценивали возможность

снижения риска смертельных исходов от ИБС на фоне приема Омакора (1 г/сут) у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском после инфаркта миокарда. Первичными конечными точками считались снижение общей смертности и нефатального инфаркта миокарда или инсульта, вторичными – снижение сердечно-сосудистой смертности и нефатального инфаркта или инсульта.

В группе пациентов, принимавших Омакор, зарегистрировано достоверное снижение суммарной частоты смерти от любых причин, нефатального инфаркта миокарда или инсульта на 15%, суммарной частоты сердечно-сосудистой смерти и нефатального инфаркта миокарда или инсульта на 20%. В этой группе значительно уменьшился риск внезапной сердечной смерти – на 45%. Показано, что при раннем назначении омега-3 ПНЖК после инфаркта миокарда быстрый благоприятный эффект Омакора в уменьшении показателей общей смертности проявляется через три месяца, внезапной смерти – через четыре месяца от начала терапии¹⁰.

В исследовании GISSI-Prevenzione также оценивали влияние Омакора на риск ВСС в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей терапии бета-блокаторами. Добавление Омакора к терапии бета-блокаторами способствовало снижению относительного риска ВСС на 64%, в отсутствие сопутствующей терапии бета-блокаторами – на 38%¹⁰. Таким образом, для более выра-



Профессор, д.м.н.
А.Б. Хадзегова

женного снижения риска ВСС пациентам с перенесенным инфарктом миокарда целесообразно назначать Омакор вместе с бета-блокаторами.

Сниженная ФВЛЖ является единственным предиктором риска ВСС после перенесенного инфаркта миокарда. Исследование GISSI-Prevenzione показало, что у пациентов с ФВЛЖ < 36% риск развития ВСС в 3,5 раза выше, чем у пациентов с нормальным уровнем ФВЛЖ. Кроме того, доказано, что эффективность Омакора в профилактике ВСС увеличивается по мере уменьшения ФВЛЖ: при значительном снижении ФВЛЖ эффективность Омакора в четыре раза выше¹¹.

Результаты исследования GISSI-HF подтвердили антиаритмический эффект Омакора: на фоне его применения частота госпитализаций по поводу желудочковых аритмий у больных ХСН снижалась на 28%. Важный момент: при использовании Омакора отмечалось снижение показателей смертности на 9%, смерти от любых причин и частоты госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний – на 8%⁴. Это свидетельствует о том, что Омакор помимо стабилизации

⁹ Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Ардашев А.В. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти // Архив внутренней медицины. 2013. № 4. С. 5–15.

¹⁰ Marchioli R., Levantesi G., Macchia A. et al. Antiarrhythmic mechanisms of n-3 PUFA and the results of the GISSI-Prevenzione trial // J. Membr. Biol. 2005. Vol. 206. № 2. P. 117–128.

¹¹ Macchia A., Levantesi G., Franzosi M.G. et al. Left ventricular systolic dysfunction, total mortality, and sudden death in patients with myocardial infarction treated with n-3 polyunsaturated fatty acids // Eur. J. Heart Fail. 2005. Vol. 7. № 5. P. 904–909.



мембраны кардиомиоцита оказывает кардиотропный эффект.

В российских рекомендациях по тактике лечения больных ХСН с ФВЛЖ < 40% перечислены препараты, применяемые в определенных клинических ситуациях. В этом перечне фигурирует препарат Омакор, назначаемый больным ХСН при постинфарктном кардиосклерозе или ФВЛЖ < 35%¹².

Лечение ХСН представляется сложной задачей. Качество лекарственной терапии больных ХСН с ФВЛЖ < 40% в условиях амбулаторной практики изучали в американском исследовании (CHAMP-HF Registry). Исследователи проанализировали данные 3518 больных (средний возраст 66 лет) с ФВЛЖ 29 ± 8%.

Как показали результаты, целевые дозы блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, бета-адреноблокаторов и антагонистов минералокортикоидных рецепторов одновременно получали только 1% больных. Причинами недостижения целевых доз препаратов были пожилой возраст, низкий уровень артериального давления, почечная недостаточность, недавняя госпитализация по поводу ХСН, но не социально-экономические факторы¹³.

В этих условиях, по мнению профессора А.Б. Хадзеговой, следует помнить о препарате Омакор. Сегодня Омакор зарегистрирован по двум показаниям – для лечения гипертриглицеридемии (2–4 г/сут) и вторичной профи-

лактики после инфаркта (1 г/сут) в составе комбинированной терапии. Это нашло отражение в современных отечественных и европейских руководствах, в которых Омакор рекомендован пациентам, перенесшим инфаркт миокарда, в целях лечения гипертриглицеридемии и как вспомогательный препарат при ХСН.

Профессор А.Б. Хадзегова констатировала, что Омакор – единственный в России рецептурный препарат, в одной капсуле которого содержится 1000 мг высокоочищенных этиловых эфиров омега-3 ПНЖК. Омакор не относится к биологически активным добавкам и показан пациентам, перенесшим инфаркт миокарда, и больным с нарушением липидного обмена.



К.м.н.
А.В. Тарасов

Среди нарушений ритма и проводимости сердца у пациентов с ИБС и ХСН лидирует электрическая нестабильность миокарда, обусловленная желудочковыми нарушениями ритма (желудочковые экстрасистолы – 80–90%, желудочковая тахикардия – 15%, фибрилляция желудочков – 2,5–5%). По словам заведующего отделением хирургического лечения сложных наруше-

Желудочковые нарушения ритма у пациентов с ИБС.

Взгляд на проблему от экстрасистолии до риска внезапной смерти

ний ритма сердца Национального медицинского исследовательского центра профилактической медицины, к.м.н. Алексея Владимировича ТАРАСОВА, экстрасистолию можно рассматривать в качестве возможного предиктора риска серьезных событий.

Желудочковая экстрасистолия (эктопия) – преждевременная электрическая активация сердца, индуцированная импульсом, возникшим из участка внутрижелудочковой проводящей системы или рабочего миокарда желудочков сердца¹⁴.

Желудочковую экстрасистолию (ЖЭС) классифицируют по локализации (право- или левожелудочковая), количеству очагов (монотопная или политопная), интервалу сцепления (ранняя, поздняя, ЖЭС типа R на T), кратности

индукции по отношению к основному ритму или аллоритмии (бигеминия, тригеминия, квадрогеминация, одиночная, куплет, триплет). Клинико-прогностическая классификация ЖЭС включает прогностически безопасную, потенциально опасную и прогностически опасную (значимую).

К основным механизмам развития ЖЭС у больных ИБС относят прежде всего изменение электрофизиологических свойств миокарда в области поражения, изменение метаболизма в перинфарктной зоне, потерю электрической стабильности миокарда. Доказано, что при наличии у пациента перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ) риск внезапной смерти в текущем году возрастает на 5%, при сочетании ОИМ и частой желудочковой экс-

¹² Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология. 2018. Т. 58. № S6. С. 8–158.

¹³ Greene S.J., Butler J., Albert N.M. et al. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: the CHAMP-HF Registry // J. Am. Coll. Cardiol. 2018. Vol. 72. № 4. P. 351–366.

¹⁴ Чазов Е.И., Голицын С.Л. Руководство по нарушениям ритма. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.



Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

трасистолы – на 10%, сочетании ОИМ, желудочковой экстрасистолы и ФВЛЖ < 40% – на 15%.

Лечение ЖЭС направлено на уменьшение симптомов аритмии, устранение гемодинамических нарушений, улучшение прогноза и профилактику ВСС. Выбор тактики лечения зависит от наличия желудочковой аритмии структурно нормального сердца (идиопатической) или желудочковой аритмии на фоне органической патологии сердца. Например, в качестве стартовой терапии ЖЭС пациенту без органической патологии назначают протекторные средства, антидепрессанты, при их неэффективности – антиаритмические препараты. При органической патологии сердца проводится терапия основного заболевания, а также протекторная терапия, назначаются антиаритмические препараты (бета-адреноблокаторы или их комбинация с амиодароном), омега-3 ПНЖК. Предусмотрены реваскуляризация миокарда, имплантация кардиовертера-дефибриллятора.

Анализ исследований EMIAT и CAMIAT по оценке терапии желудочковых аритмий у больных ИБС и ХСН продемонстрировал отсутствие влияния монотерапии амиодароном на показатели общей смертности и положительное влияние на показатель смертности при комбинации с бета-блокатором¹⁵. Амиодарон влияет на симптомы и количество экстрасистол, но не на их качество.

Применение препаратов третьего класса второго поколения началось с d-соталола. Между тем в клиническом исследовании SWORD на фоне применения d-соталола наблюдалось увели-

чение случаев внезапной смерти после инфаркта миокарда¹⁶. Препараты класса IC также имеют ограничения к применению. Исходя из данных исследования CAST, антиаритмическая терапия препаратами класса IC противопоказана больным с рубцовыми поражениями миокарда¹⁷. Установлено, что антиаритмические препараты этого класса способны усугублять реципрокные аритмии.

Антиаритмическим эффектом характеризуются омега-3 ПНЖК. Они встраиваются в работу ионных, кальциевых и натриевых каналов и тем самым повышают электрическую стабильность сердца и порог возбуждения. Такое положительное действие омега-3 ПНЖК оказывают именно в условиях ишемии. С течением времени эффект усиливается.

Ключевым антиаритмическим эффектом омега-3 ПНЖК (Омакора) считается влияние на ионные каналы, изменение проводимости ионных каналов мембран и поздний желудочковый потенциал. Антиаритмический эффект омега-3 ПНЖК выражается в уменьшении активности воспалительных факторов, стабилизации бляшек и снижении адренергической активации.

Омега-3 ПНЖК характеризуются убедительной доказательной базой в отношении профилактики внезапной смерти у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе.

А.В. Тарасов представил данные собственного исследования по применению этиловых эфиров омега-3 ПНЖК (Омакора) в комплексной терапии в раннем постинфарктном периоде в целях вторичной профилак-

ки аритмогенных осложнений. В исследовании участвовали 120 больных (средний возраст 63 года), перенесших Q-инфаркт миокарда около трех месяцев назад. Они были разделены поровну на две группы – основную и контрольную. Пациенты основной группы вместе с базовой терапией получали Омакор 1 г/сут в течение трех месяцев. Согласно полученным данным, применение препарата Омакор способствовало восстановлению электрической стабильности миокарда и снижению случаев сердечно-сосудистой смерти по сравнению с группой контроля – 5 и 8,3% соответственно.

В подтверждение сказанного А.В. Тарасов привел пример из клинической практики.

Пациент с ИБС в 2013 г. перенес инфаркт миокарда с последующим стентированием. В течение года принимал адекватную дозу бета-адреноблокаторов. Обратился с жалобами на симптомные экстрасистолы. Суточный мониторинг ЭКГ по Холтеру выявил 26 334 желудочковые экстрасистолы в сутки, монорморфные, в основном одиночные. Пациенту дополнительно к базовому лечению назначили терапию препаратом Омакор 2 г/сут в течение трех месяцев. Количество желудочковых экстрасистол снизилось до 1793 в сутки. Терапия Омакором в более низкой дозе (1 г/сут) продолжалась еще три месяца. Количество желудочковых экстрасистол снизилось до 500 в сутки. Таким образом, препарат Омакор в очередной раз продемонстрировал способность восстанавливать электрическую стабильность миокарда.

кардиология и ангиология

¹⁵ Boutitie F., Boissel J.P., Connolly S.J. et al. Amiodarone interaction with beta-blockers: analysis of the merged EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) and CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial) databases. The EMIAT and CAMIAT Investigators // Circulation. 1999. Vol. 99. № 17. P. 2268–2275.

¹⁶ Waldo A.L., Camm A.J., deRuiter H. et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival with oral d-sotalol // Lancet. 1996. Vol. 348. № 9019. P. 7–12.

¹⁷ Epstein A.E., Hallstrom A.P., Rogers W.J. et al. Mortality following ventricular arrhythmia suppression by encainide, flecainide, and moricizine after myocardial infarction. The original design concept of the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) // JAMA. 1993. Vol. 270. № 20. P. 2451–2455.



Профессор, д.м.н.
В.Ю. Мареев

Резидуальный риск и возможности его коррекции на фоне оптимальной сердечно-сосудистой терапии

Как известно, атеросклероз и тромбоз лежат в основе сердечно-сосудистых заболеваний, считающихся основной причиной преждевременной смерти. По мнению главного научного сотрудника Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, председателя правления Общества специалистов по сердечной недостаточности, д.м.н., профессора Вячеслава Юрьевича МАРЕЕВА, атеросклероз – грозное заболевание, которое начинается рано и на фоне сложных изменений соотношения уровней и функций липидов разных классов развивается стремительно, сопровождается дислипидемией и артериальной гипертензией и приводит к инфаркту и инсульту. Помимо ключевого фактора, такого как нарушение целостности сосудов с помощью формирующихся фиброзных бляшек и тромбоза, определенную роль играют нарушенная толерантность к глюкозе и сахарный диабет.

В исследовании EUROASPIRE IV по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и диабета, в котором было задействовано 14 стран, в том числе Россия, впервые выявленные метаболические нарушения имели место в 54% случаев, из них 26% случаев приходилось на впервые выявленный диабет, 28% – на нарушенную толерантность к глюкозе. Оценка фармакотерапии продемонстрировала, что Россия занимает первое место по назначению антигипертензивных препаратов, 13-е место – по назначению статинов и 14-е – по назначению сахароснижающих препаратов. Очевидно, что сахарный диабет 2-го типа сопровождается макро- и микрососудистыми осложнениями. У больных сахарным диабетом 2-го типа в 2–4 раза чаще развивается инсульт, восемь из десяти больных умирают от сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа чаще страдают ретинопатией, нефропатией и нейропатией. В исследовании Steno-2 с участием больных сахарным диабетом 2-го типа была предпринята попытка строгого контроля множественных факторов риска (13 лет) с помощью фармакотерапии метформином, аспирином, статинами и комбинацией ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и диуретика. Такая интенсивная терапия способствовала снижению случаев летального исхода

от любых причин на 46%. В то же время у пациентов через восемь лет отмечалось прогрессирование ретинопатии – 34% случаев, через 13 лет – прогрессирование нефропатии – 25%, автономной нейропатии – 49%¹⁸⁻²⁰. Таким образом, относительный или резидуальный риск сосудистых событий у больных сахарным диабетом 2-го типа, несмотря на интенсивное лечение сердечно-сосудистого риска, дислипидемии, гипергликемии, сохраняется. Это подтверждают и результаты исследования UKPDS: после 13 лет лечения у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа отмечалось прогрессирование ретинопатии (51%) и периферической нейропатии (55%). Исследование TNT показало, что на фоне повышения уровня холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) риск сердечно-сосудистых событий уменьшается на 39% даже у больных, достигших уровня ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) менее 70 мг/дл²¹. Анализ распределения уровня ХС ЛПВП у 153 905 больных с ИБС в США продемонстрировал, что только 8% из них имеют приемлемый уровень ХС ЛПВП²². Высокий уровень триглицеридов (ТГ) определяет достоверное повышение сердечно-сосудистого риска у больных после ОИМ, достигших целевых значений ХС ЛПНП (< 70 мг/дл) на фоне лечения статинами²³.

¹⁸ Gaede P, Vedel P, Parving H.H., Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study // Lancet. 1999. Vol. 353. № 9153. P. 617–622.
¹⁹ Gaede P, Vedel P, Larsen N. et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 348. № 5. P. 383–393.
²⁰ Gaede P, Lund-Andersen H., Parving H.H., Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. № 6. P. 580–591.
²¹ Barter P, Gotto A.M., LaRosa J.C. et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357. № 13. P. 1301–1310.
²² Sachdeva A., Cannon C.P., Deedwania P.C. et al. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines // Am. Heart J. 2009. Vol. 157. № 1. P. 111–117.e2.
²³ Miller M., Cannon C.P., Murphy S.A. et al. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. Vol. 51. № 7. P. 724–730.

Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

Исследователи, оценивая роль разных типов дислипидемии в повышении сердечно-сосудистых заболеваний в популяции старше 60 лет, установили, что наличие повышенных уровней ТГ и ХС ЛПНП на фоне сниженного уровня ХС ЛПВП в несколько раз повышает риск развития таких заболеваний²⁴.

Сказанное означает, что резидуальный риск наиболее выражен у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и атерогенной дислипидемией (повышенным уровнем ТГ, сниженным уровнем ХС ЛПВП), несмотря на достижение оптимального уровня ХС ЛПНП.

В собственном исследовании доклада по оценке распространенности разных типов дислипидемии среди больных ИБС г. Москвы (2006 г.) из 705 участников 46,7% имели комбинированную дислипидемию (высокие уровни ТГ, ЛПНП и низкие ЛПВП). Исследование ФАУСТ, проведенное в 30 российских городах, продемонстрировало, что у больных АГ уровень ТГ повышен на 33%, уровень ХС ЛПВП снижен на 21%. Наличие у пациентов артериальной гипертензии и сахарного диабета привело к увеличению этих показателей на 23%.

Без сомнения, таким пациентам следует назначать комплексное лечение. Для достижения целевого уровня ХС ЛПНП используются современные статины в адекватных дозах, а при их неэффективности –

препараты, блокирующие всасывание холестерина. Если не удается нормализовать уровень ХС ЛПВП и повышенный уровень ТГ, назначают фибраты или омега-3 ПНЖК. При сахарном диабете 2-го типа атеросклероз развивается стремительно. Это во многом связано с широким распространением так называемой липидной триады – повышенного уровня ТГ в сочетании с увеличением количества мелких атерогенных частиц ЛПНП и снижением содержания ХС ЛПВП^{25, 26}. На фоне применения статинов удается снизить уровень ХС ЛПНП. Однако, как показал ряд исследований (REVERSAL, JUPITER), на повышенный уровень ТГ статины влияют незначительно, а на сниженные уровни ХС ЛПВП – весьма умеренно^{27, 28}. Доказано, что статины не снижают риск развития микрососудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа и уровень ХС ЛПВП по сравнению с фибратами^{29, 30}. Фибраты преимущественно уменьшают уровень ТГ, повышают уровень ХС ЛПВП и умеренно снижают ХС ЛПНП. Они также изменяют состав мелких атерогенных частиц ЛПНП, в результате чего последние укрупняются, а их атерогенность снижается³¹. Трайкор (фенофибрат) – единственная в России таблетированная лекарственная форма, созданная с использованием нанотехнологий

(NanoCrystal™). Этот микронизированный фенофибрат обладает хорошей биодоступностью, независимой от приема пищи. В исследовании FELD продемонстрирован хороший профиль безопасности фенофибрата, сопоставимый с плацебо. Отсутствие достоверного влияния на печеночные ферменты, миозит, рабдомиолиз зарегистрировано как на фоне монотерапии фенофибратом, так и при его использовании со статином³².

Фибраты, в том числе Трайкор, активируют ядерные рецепторы PPAR-альфа гепатоцитов, что через ряд сложных механизмов способствует повышению активности липопротеинлипазы. Помимо положительного влияния на липидные показатели Трайкор демонстрирует противовоспалительные, антиоксидантные свойства, улучшая эндотелиальную функцию и замедляя развитие атеросклероза.

В независимом исследовании фенофибрата DAIS, проведенном совместно с Всемирной организацией здравоохранения, результаты анализировали на основании коронарографии. Длительность исследования составила 3,5 года. Показано, что применение фенофибрата у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и атеросклерозом способствовало снижению прогрессирования атеросклероза на 42% ($p = 0,02$). Фенофибрат имел преимущество перед плаце-

²⁴ Lozano J.V., Pallarés V., Cea-Calvo L. et al. Serum lipid profiles and their relationship to cardiovascular disease in the elderly: the PREV-ICTUS study // Curr. Med. Res. Opin. 2008. Vol. 24. № 3. P. 659–670.

²⁵ Austin M.A., Edwards K.L. Small, dense low density lipoproteins, the insulin resistance syndrome and noninsulin-dependent diabetes // Curr. Opin. Lipidol. 1996. Vol. 7. № 3. P. 167–171.

²⁶ Sniderman A.D., Lamarche B., Tilley J. et al. Hypertriglyceridemic hyperapoB in type 2 diabetes // Diabetes Care. 2002. Vol. 25. № 3. P. 579–582.

²⁷ Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P. et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial // JAMA. 2004. Vol. 291. № 9. P. 1071–1080.

²⁸ Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. № 21. P. 2195–2207.

²⁹ Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial // Lancet. 2004. Vol. 364. № 9435. P. 685–696.

³⁰ Després J.P., Lemieux I., Salomon H., Delaval D. Effects of micronized fenofibrate versus atorvastatin in the treatment of dyslipidaemic patients with low plasma HDL-cholesterol levels: a 12-week randomized trial // J. Intern. Med. 2002. Vol. 251. № 6. P. 490–499.

³¹ Feher M.D., Caslake M., Foxton J. et al. Atherogenic lipoprotein phenotype in type 2 diabetes: reversal with micronised fenofibrate // Diabetes Metab. Res. Rev. 1999. Vol. 15. № 6. P. 395–399.

³² Keech A., Simes R.J., Barter P. et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial // Lancet. 2005. Vol. 366. № 9500. P. 1849–1861.



бо в уменьшении случаев смерти и инфаркта миокарда на фоне реваскуляризации – 18,4 против 23,7%, снизив общий риск на 23%³³. В ряде исследований изучали схему назначения фенофибрат в дополнение к терапии статинами. В исследовании FIELD на фоне применения Трайкора осложнения ИБС сократились на 19%. Кроме того, препарат способствовал снижению развития макрососудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа³⁴. По мнению профессора В.Ю. Мареева, фенофибрат следует назначать выборочно, с учетом возможного резидуального риска. Подтверждение тому – результаты post-hoc анализа эффективности добавления фенофибрат к статину в подгруппе участников исследования ACCORD с исходным уровнем ТГ > 2,3 ммоль/л и ХС ЛПВП < 0,9 ммоль/л. У этих пациентов в отличие от общей выборки фенофибрат достоверно снизил на 31% риск сердечно-сосудистых осложнений. Причем эффекты фенофибрат в данной подгруппе сохранялись при длительном (9,7 года) лечении^{35, 36}.

Ретроспективный анализ результатов ряда исследований (HHS, VIP, FIELD, ACCORD) подтвердил, что фибраты, применяемые при сахарном диабете 2-го типа, эффективны в подгруппах больных с высоким уровнем ТГ и/или низким содержанием ХС ЛПВП. Весьма перспективным считается совместное применение статинов и фенофибрат у пациентов с сахарным диабетом для более выраженного снижения сердечно-сосудистых осложнений. В исследовании оценивали влияние статинов, фибратов и их комбинации

на десятилетний риск ОИМ у больных сахарным диабетом 2-го типа. До лечения вероятность ОИМ составляла 21,6%. Терапия Трайкором способствовала снижению десятилетнего риска ОИМ до 10,9%, терапия аторвастатином – до 7,5%, совместное применение Трайкора и аторвастатина – до 4,2%³⁷.

Фенофибрат характеризуется важными вспомогательными свойствами для предотвращения нейрососудистых диабетических осложнений. В исследовании FIELD при добавлении фенофибрат к терапии статинами достоверно снижались ретинопатия – на 79%, альбуминурия – на 15%, нетравматические ампутации – на 47%. Причем эффекты не зависели от контроля гликемии, сопутствующей терапии или снижения уровня артериального давления³³.

Согласно европейским рекомендациям, статины могут рассматри-

ваться как препараты первой линии терапии для снижения сердечно-сосудистого риска у больных высокого риска при гипертриглицеридемии. У больных высокого риска при ТГ > 2,3 ммоль/л, несмотря на лечение статинами, фенофибрат можно применять в комбинации со статинами.

Профессор В.Ю. Мареев отметил, что в руководстве Американской ассоциации клинических эндокринологов рекомендовано использовать фибраты как средства первой линии для снижения ТГ у больных с риском ТГ-зависимого панкреатита (> 5,65 ммоль/л). Завершая выступление, он указал на необходимость назначения фибратов, в частности Трайкора, больным с нарушением толерантности к глюкозе или сахарным диабетом 2-го типа при наличии гипертриглицеридемии в сочетании с низким уровнем ХС ЛПВП.

Заключение

Результаты исследований и реальной клинической практики демонстрируют, что омега-3 ПНЖК эффективно снижают частоту внезапной сердечной смерти, а также продлевают жизнь после инфаркта миокарда и при ХСН.

В России зарегистрирован единственный стандартизированный по качеству и количеству составу препарат омега-3 ПНЖК – Омакор, продемонстрировавший эффективность в крупномасштабных клинических исследованиях у пациентов с дислипидемией, высоким риском ИБС, ХСН.

Показано, что резидуальный риск наиболее выражен у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и атерогенной дислипидемией. Действие статинов на такой неблагоприятный липидный профиль (липидная триада) недостаточно и требует комбинированного лечения с применением фенофибрат (Трайкора).

Трайкор подробно изучен в ряде исследований. Показано, что помимо влияния на липидный спектр он оказывает плейотропное действие и снижает риск тяжелых диабетических сосудистых осложнений. ☺

³³ Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study // Lancet. 2001. Vol. 357. № 9260. P. 905–910.

³⁴ Keech A., Simes R.J., Barter P. et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial // Lancet. 2005. Vol. 366. № 9500. P. 1849–1861.

³⁵ Elam M., Lovato L., Ginsberg H. The ACCORD-Lipid study: implications for treatment of dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus // Clin. Lipidol. 2011. Vol. 6. № 1. P. 9–20.

³⁶ Elam M.B., Ginsberg H.N., Lovato L.C. et al. Association of fenofibrate therapy with long-term cardiovascular risk in statin-treated patients with type 2 diabetes // JAMA Cardiol. 2017. Vol. 2. № 4. P. 370–380.

³⁷ Athyros V.G., Papageorgiou A.A., Athyrou V.V. et al. Atorvastatin and micronized fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes with combined hyperlipidemia // Diabetes Care. 2002. Vol. 25. № 7. P. 1198–1202.

Трайкор

145 мг Фенофибрат

Для лечения дислипидемии*
при сахарном диабете II типа

Поможет остановить разрушения*

Осложнения
сахарного диабета
II типа

* В соответствии с клиническими рекомендациями «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом» гиплипидемическая терапия (статины, фибраты) должна назначаться для профилактики макрососудистых осложнений у больных с сахарным диабетом и с целью коррекции дислипидемии.

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



Трайкор, 145 мг
МНН фенофибрат.
Регистрационный номер: ЛСР-002450/08
Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой, 145 мг.

Показания к применению. Гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия изолированная или смешанная (дислипидемия тип IIa, IIb, III, IV, V по классификации Фредриксона) у пациентов, для которых диета или другие немедикаментозные лечебные мероприятия (например, снижение массы тела или увеличение физической активности) оказались неэффективными, особенно при наличии связанных с дислипидемией факторов риска, таких как артериальная гипертензия и курение. Для лечения вторичной гиперлипидемии препарат применяется в тех случаях, когда гиперлипидемия сохраняется, несмотря на эффективное лечение основного заболевания (например, дислипидемия при сахарном диабете). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к фенофибрату или другим компонентам лекарственного средства; тяжелые нарушения функции печени – класс C по шкале Чайлд-Пью (включая билиарный цирроз и персистирующее нарушение функции печени неясной этиологии); тяжелое и умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина ниже 60 мл/мин для данной дозировки препарата); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); наличие в анамнезе фотосенсибилизации или фототоксичности при лечении фибратами или кеторофеном; заболевания желчного пузыря в анамнезе; период грудного вскармливания; врожденная галактоземия, недостаточность лактазы, нарушение всасывания глюкозы и галактозы (препарат содержит лактозу); врожденная фруктоземия, недостаточность сахаразы-изомальтазы (препарат содержит сахарозу); пациенты с аллергией к арахису, арахисовому маслу, соевому лецитину или родственным продуктам в анамнезе (в связи с риском развития реакции повышенной чувствительности); хронический или острый панкреатит, за исключением случаев острого панкреатита, обусловленного выраженной гипертриглицеридемией, с осторожностью*. У пациентов с факторами, предрасполагающими к развитию миопатии и/или рабдомиолиза, включая возраст старше 70 лет, отягощенный анамнез по наследственным мышечным заболеваниям, гипотиреоз и злоупотребление алкоголем, применение при одновременном приеме пероральных антикоагулянтов, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.*** Фертильность. Клинические данные по влиянию препарата на фертильность у мужчин или женщин отсутствуют, однако исследования на животных продемонстрировали обратное действие на фертильность препарата Трайкор. **Беременность.** Применять препарат во время беременности можно только после тщательной оценки соотношения ожидаемой пользы к возможному риску. Период грудного вскармливания. Не следует применять препарат во время грудного вскармливания. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить. **Способ применения и дозы.** Необходимо продолжать соблюдать гиполипидемическую диету, которой пациент придерживался до начала лечения препаратом Трайкор 145 мг. Трайкор 145 мг можно принимать в любое время дня, независимо от времени приема пищи. Взрослые. По одной таблетке препарата Трайкор 145 мг один раз в сутки. Пожилые пациенты без почечной недостаточности. Рекомендуется принимать стандартную дозу для взрослых (1 таблетка в сутки). При отсутствии терапевтического эффекта после нескольких месяцев терапии (как правило, после 3-х месяцев) следует рассмотреть целесообразность назначения сопутствующей или альтернативной терапии. Пациенты с нарушениями функции печени. В связи с недостаточным количеством накопленных данных по применению препарата Трайкор у пациентов с нарушениями функции печени, не представляется возможным дать рекомендации по применению препарата у данной категории больных. Пациенты с нарушениями функции почек. Пациентам с легкой хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина выше 60 мл/мин) коррекция дозы не требуется. **Побочное действие*.** Признаки и симптомы расстройства желудочно-кишечного тракта (боль в животе, тошнота, рвота, диарея, метеоризм); повышение активности сывороточных трансаминаз. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Передозировка*.** Специфический антидот неизвестен. При подозрении на передозировку следует назначить симтоматическое и, при необходимости, поддерживающее лечение. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*.** Фенофибрат усиливает эффект пероральных антикоагулянтов и может повысить риск кровотечений, что связано с вытеснением антикоагулянта из мити связывания с белками плазмы крови. Описано несколько тяжелых случаев обратного нарушения почечной функции во время одновременного лечения фенофибратом и циклоспорином. При приеме фенофибрата одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или другими фибратами повышается риск серьезного токсического воздействия на мышечные волокна. Такую комбинированную терапию следует проводить с осторожностью и тщательно контролировать состояние пациентов на предмет наличия признаков токсического влияния на мышечную ткань. При одновременном применении фенофибрата и глицлазона сообщалось о нескольких случаях обратного парадоксального снижения концентрации холестерина ЛПВП. Поэтому при проведении одновременной терапии рекомендуется контроль концентрации холестерина ЛПВП, и в случае выраженного снижения концентрации холестерина ЛПВП препарат отменить. Пациенты, применяющие фенофибрат совместно с лекарственными препаратами, метаболизируемыми изоферментами CYP2C19, CYP2A6 и особенно CYP2C9 с узким терапевтическим индексом, должны находиться под тщательным наблюдением и, при необходимости, корректировать дозы этих препаратов. **Особые указания*.** Функция печени: рекомендуется контролировать активность трансаминаз (АЛТ, АСТ) каждые 3 месяца в течение первых 12 месяцев и периодически в течение дальнейшего лечения. Пациенты, у которых на фоне лечения повысилась активность «печеночных» трансаминаз, требуют внимания, и в случае повышения активности АЛТ и АСТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы прием препарата прекращают. При появлении симптомов гепатита (желтуха, кожный зуд) следует провести лабораторные исследования и, в случае подтверждения диагноза гепатит, отменить препарат Трайкор. Панкреатит: были описаны случаи развития панкреатита в период лечения препаратом Трайкор. Мышцы: при приеме препарата Трайкор и других лекарственных средств, снижающих концентрации липидов, описаны случаи токсического влияния на мышечную ткань, с или без почечной недостаточности, включая очень редкие случаи рабдомиолиза. Частота такого нарушения повышается в случае гипоальбуминемии и почечной недостаточности в анамнезе. Токсическое влияние на мышечную ткань может быть заподозрено на основании жалоб пациента на слабость, диффузную миалгию, миозит, мышечные спазмы и судороги и/или выраженного повышения активности креатининфосфокиназы (КФК) (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы). В этих случаях лечение препаратом Трайкор 145 мг необходимо прекратить. **Почечная функция:** в случае повышения концентрации креатинина более чем на 50 % выше верхней границы нормы лечение следует приостановить. Рекомендуется определять концентрацию креатинина в первые 3 месяца и периодически в течение дальнейшего лечения. Влияние на способность к управлению транспортными средствами и другими механизмами. Трайкор 145 мг не влияет или влияет в минимальной степени на способность в вождению транспортного средства и управлению механизмами (риск развития головокружения). **Условия отпуска*.** Отпускают по рецепту.

* Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

СИП от 20.02.2018 на основании ИМП от 26.01.2018



Сложные и нерешенные вопросы кардиологии. Мнения экспертов

На симпозиуме, посвященном актуальным вопросам современной кардиологии, эксперты рассмотрели основные факторы риска атеросклероза, обсудили принципы профилактики и лечения артериальной гипертензии и дислипидемии, проанализировали новые возможности снижения сердечно-сосудистого риска, основанные на данных клинических исследований и реальной практики.



Профессор, д.м.н.
Я.А. Орлова

Симпозиум открыла д.м.н., заведующая отделом возраст-ассоциированных заболеваний Медицинского научно-образовательного центра, профессор кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова Яна Артуровна ОРЛОВА. Она рассказала о терапевтических свойствах полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Наиболее ценными из них считаются альфа-линоленовая, эйкозапентаеновая и докозагексаеновая. Омега-3 ПНЖК –

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты: неизвестное об известном

незаменимые кислоты, которые практически не синтезируются в организме человека. Их основными источниками служат пищевые продукты (рыба, водоросли, растительные масла и др.). ПНЖК характеризуются рядом полезных свойств. Они оказывают противовоспалительное действие, обеспечивают вазоконстрикцию, агрегацию тромбоцитов и усиливают пролиферацию. Доказано, что омега-3 ПНЖК благоприятно воздействуют на профилактику и течение ряда сердечно-сосудистых заболеваний. Сегодня в условиях роста заболеваемости и смертности от данных заболеваний указанное свойство ПНЖК приобретает особую актуальность. Результаты многочисленных исследований подтверждают роль морской рыбы в снижении сердечно-сосудистого риска. Еще в 1980-е гг. были опубликованы работы, подтверждавшие эффективность омега-3 ПНЖК в снижении заболеваемости и смертности

от сердечно-сосудистых заболеваний¹.

В исследовании F.V. Hu и соавт. продемонстрировано, что, чем больше жирной рыбы, богатой омега-3 ПНЖК, употребляет человек, тем меньше вероятность сердечно-сосудистой и общей смертности².

Больше всего омега-3 ПНЖК в дикой рыбе: сельди (2040 мг/100 г), тунце, лососе, скумбрии, карпе, палтусе, угре, плотве. Рыба, выращенная на фермах, не содержит такого количества омега-3 ПНЖК. Кроме того, в процессе хранения, длительной заморозки, термической обработки рыбы происходит окисление омега-3 ПНЖК с потерей 20–40% полезных свойств и образованием потенциально опасных для здоровья перекисей и альдегидов.

Омега-3 ПНЖК широко распространены в виде биологически активных добавок. В настоящее время на российском фармацевтическом рынке представлен единственный рецептурный препарат

¹ Albert C.M., Hennekens C.H., O'Donnell C.J. et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death // JAMA. 1998. Vol. 279. № 1. P. 23–28.

² Hu F.B., Bronner L., Willett W.C. et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women // JAMA. 2002. Vol. 287. № 14. P. 1815–1821.

Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

Омакор, в состав которого входят омега-3 кислот этиловые эфиры 90. Омакор применяется в целях вторичной профилактики инфаркта миокарда, гипертриглицеридемии. В многоцентровом исследовании GISSI Prevenzione изучали влияние омега-3 ПНЖК, витамина E, а также их комбинации на клинические исходы у больных, перенесших инфаркт миокарда. Применение высокоочищенных этиловых эфиров омега-3 ПНЖК (Омакор) сопровождалось снижением относительного риска общей смерти на 20%, сердечно-сосудистой смерти – на 30%, внезапной смерти – на 45%³. Метаанализ исследований влияния омега-3 ПНЖК на сердечно-сосудистые исходы при вторичной профилактике ишемической болезни сердца (ИБС) показал, что на фоне применения препарата омега-3 ПНЖК риск инфаркта снижается на 25%, сердечно-сосудистой смерти – на 32%⁴. В исследовании ASCEND оценивали эффективность профилактического употребления омега-3 ПНЖК (Омакор 1 г/сут) у 15 480 пациентов с сахарным диабетом (СД). Пациенты были случайным образом разделены на группы приема омега-3 ПНЖК и плацебо, а также аспирина и плацебо. В группе пациентов, принимавших Омакор, наблюдалось статистически значимое снижение риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 18%⁵. В исследовании VITAL изучали влияние витамина D₃ и/или

омега-3 ПНЖК на снижение риска сердечно-сосудистой патологии и злокачественных новообразований у 25 871 взрослого пациента. Анализ результатов суммарного риска всех сердечно-сосудистых событий не продемонстрировал существенного снижения при добавлении омега-3 ПНЖК. Однако при употреблении рыбы менее 1,5 порции в неделю риск сердечно-сосудистых событий уменьшался на 19% у лиц, принимавших омега-3 ПНЖК⁶.

В исследовании REDUCE-IT с участием 8179 пациентов с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный острый инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, коронарная реваскуляризация, нестабильная стенокардия, требующая госпитализации), получавших статины, на фоне применения омега-3 ПНЖК 4 г/сут риск всех сердечно-сосудистых осложнений снижался на 25%. Пациенты, включенные в исследование, имели повышенные уровни триглицеридов (ТГ) и по крайней мере еще один определенный фактор риска сердечно-сосудистого заболевания (ИБС, СД). Через 4,9 года наблюдения в отличие от пациентов, получавших плацебо, у пациентов, принимавших омега-3 ПНЖК, сердечно-сосудистая смертность снизилась на 20% и не коррелировала со степенью снижения ТГ.

Эффект омега-3 ПНЖК у пациентов с невысоким уровнем ТГ обусловлен не столько их снижением, сколько дополнительными биотропными эффектами. Авторы исследования отметили, что полученные результаты не могут быть экстраполированы на другие биологически активные пищевые добавки, содержащие омега-3 ПНЖК. Речь идет о средствах с непостоянным и неконтролируемым составом, лишенных клинической пользы⁷. В итальянском исследовании GISSI-HF Омакор снижал смертность и частоту госпитализации пациентов с сердечной недостаточностью, сопровождавшейся клиническими проявлениями. В этом исследовании впервые было установлено, что при использовании этиловых эфиров омега-3 ПНЖК может повышаться фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ)⁸.

Согласно последним данным, препараты омега-3 ПНЖК (Омакор) могут не только электрически, но и структурно стабилизировать мембрану кардиомиоцитов. В ряде исследований доказано дозозависимое влияние Омакора на ФВЛЖ при хронической сердечной недостаточности (ХСН)⁹. Данные метаанализа продемонстрировали, что влияние омега-3 ПНЖК на повышение фракции выброса при ХСН наблюдается на фоне длительной (более четырех месяцев) терапии¹⁰.

³ Marchioli R., Barzi F., Bomba E. et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione // Circulation. 2002. Vol. 105. № 16. P. 1897–1903.

⁴ Casula M., Soranna D., Catapano A.L., Corrao G. Long-term effect of high dose omega-3 fatty acid supplementation for secondary prevention of cardiovascular outcomes: A meta-analysis of randomized, placebo controlled trials // Atheroscler. Suppl. 2013. Vol. 14. № 2. P. 243–251.

⁵ Bowman L., Mafham M., Stevens W. et al. ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes: Characteristics of a randomized trial of aspirin and of omega-3 fatty acid supplementation in 15,480 people with diabetes // Am. Heart J. 2018. Vol. 198. P. 135–144.

⁶ Manson J.E., Cook N.R., Lee I.M. et al. Marine n-3 Fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 380. P. 23–32.

⁷ Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M. et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 380. № 1. P. 11–22.

⁸ Ghio S., Scelsi L., Latini R. et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and of rosuvastatin on left ventricular function in chronic heart failure: a substudy of GISSI-HF trial // Eur. J. Heart Fail. 2010. Vol. 12. № 12. P. 1345–1353.

⁹ Moertl D., Hammer A., Steiner S. et al. Dose-dependent effects of omega-3-polyunsaturated fatty acids on systolic left ventricular function, endothelial function, and markers of inflammation in chronic heart failure of nonischemic origin: a double-blind, placebo-controlled, 3-arm study // Am. Heart J. 2011. Vol. 161. № 5. P. 915.e1–9.

¹⁰ Wang C., Xiong B., Huang J. The Role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials // Nutrients. 2016. Vol. 9. № 1. pii: E18.



III Национальный конгресс «Кардионеврология»

По мнению экспертов Европейского общества кардиологии (European Society of Cardiology, ESC), подготовленные формы (этиловые эфиры 90) омега-3 ПНЖК могут применяться у больных с симптоматической ХСН для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций.

Докладчик отметила, что в связи с увеличением продолжительности жизни и возраста старения населения необходимы методы профилактики и лечения, направленные на предотвращение прогрессирования большинства возрастных заболеваний и сохранение качества жизни лиц пожилого возраста. В последнее десятилетие сформировалось новое междисциплинарное направление – геронаука, которая изучает биологию старения, механизмы развития возраст-ассоциированных болезней¹¹.

Особый интерес исследователей вызывают биологические механиз-

мы старения и возможные пути его замедления. Индикаторами биологического возраста служат теломеры – концевые участки хромосом, выполняющие функцию защиты хромосом от слияния и повреждения. Они укорачиваются с каждым раундом репликации. Укорочение теломер до критических значений приводит к репликативному старению клетки. Отечественные исследования подтвердили связь длины теломер лейкоцитов с возрастом человека¹²⁻¹⁴.

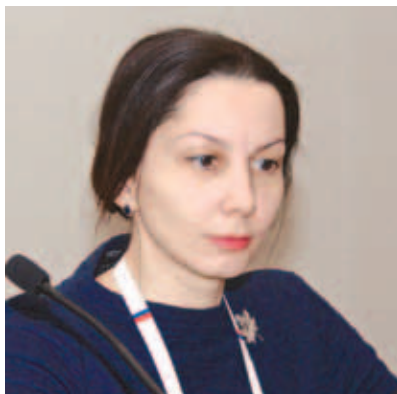
Ученые обнаружили, что на длину теломер положительно влияют такие факторы, как высокий уровень образования и социального статуса, физические нагрузки, полноценный сон, снижение массы тела, омега-3 ПНЖК в рационе питания. В ходе исследований удалось доказать, что, чем выше содержание омега-3 ПНЖК в крови, тем медленнее укорачиваются теломеры¹⁵. Показано также,

что омега-3 ПНЖК препятствуют укорочению теломер у пожилых пациентов¹⁶.

Омега-3 ПНЖК наделены и другими полезными в плане профилактики старения свойствами. В частности, они уменьшают воспаление. В одном из исследований на фоне применения омега-3 ПНЖК абсолютно достоверно снижался уровень интерлейкина 6 на 19%¹⁷.

Кроме того, омега-3 ПНЖК способствуют уменьшению выраженности боли и улучшению функции коленного сустава у пациентов с остеоартритом¹⁸.

Таким образом, данные многочисленных исследований подтверждают эффективность и безопасность регулярного применения высокоочищенных омега-3 ПНЖК в форме этиловых эфиров в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, деменции, СД, а также других возраст-ассоциированных заболеваний.



К.М.н.,
Е.Н. Дудинская

Эффективные стратегии терапии пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела

Как отметила заведующая лабораторией возрастных метаболических эндокринных нарушений Российского геронтологического научно-клинического центра Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, к.м.н. Екатерина Наильевна ДУДИНСКАЯ,

с возрастом распространенность метаболического синдрома увеличивается. При этом данный синдром нельзя назвать возраст-ассоциированным, поскольку его развитию в большей степени способствуют неправильный образ жизни, подразумевающий несбалансированное питание, вредные привычки, снижение физической

¹¹ Hayden E.C. Age research: a new angle on old // Nature. 2007. Vol. 450. № 7170. P. 603–605.

¹² Акашева Д.У., Плохова Е.В., Ткачева О.Н. и др. Возрастные изменения диастолической функции миокарда левого желудочка, уровня NT-ProBNP и изучение их связи с длиной теломер лейкоцитов // Кардиология. 2015. Т. 55. № 5. С. 59–65.

¹³ Стражеско И.Д., Ткачева О.Н. Клеточные механизмы морфологических и функциональных изменений артериальной стенки с возрастом и роль терапии статинами в их профилактике // Кардиология. 2015. Т. 55. № 7. С. 89–96.

¹⁴ Плохова Е.В., Акашева Д.У., Ткачева О.Н. и др. Возрастное ремоделирование миокарда левого желудочка: есть ли связь с клеточным старением? // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015. Т. 14. № 2. С. 52–57.

¹⁵ Farzaneh-Far R., Lin J., Epel E.S. et al. Association of marine omega-3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease // JAMA. 2010. Vol. 303. № 3. P. 250–257.

¹⁶ O'Callaghan N., Parletta N., Milte C.M. et al. Telomere shortening in elderly individuals with mild cognitive impairment may be attenuated with ω-3 fatty acid supplementation: a randomized controlled pilot study // Nutrition. 2014. Vol. 30. № 4. P. 489–491.

¹⁷ Custodero C., Mankowski R.T., Lee S.A. et al. Evidence-based nutritional and pharmacological interventions targeting chronic low-grade inflammation in middle-age and older adults: A systematic review and meta-analysis // Ageing. Res. Rev. 2018. Vol. 46. P. 42–59.

¹⁸ Hill C.L., March L.M., Aitken D. et al. Fish oil in knee osteoarthritis: a randomised clinical trial of low dose versus high dose // Ann. Rheum. Dis. 2016. Vol. 75. № 1. P. 23–29.



Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

активности с последующим увеличением массы тела. Метаболический синдром называют болезнью сытой жизни.

Метаболический синдром – симптомокомплекс, проявляющийся нарушением углеводного обмена, избыточным весом, атеросклерозом, склонностью к тромбообразованию, артериальной гипертензией (АГ), повышением уровня мочевой кислоты, хроническим воспалением¹⁹.

С метаболическим синдромом связаны такие клинические состояния, как стеатоз печени, хроническая болезнь почек, синдром поликистозных яичников, синдром обструктивного апноэ сна, подагра, гипогонадизм.

Из существующих на сегодняшний день диагностических критериев метаболического синдрома наиболее приемлемым в клинической практике считается консенсус по диагностическим критериям метаболического синдрома Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF). Согласно критериям IDF, метаболический синдром диагностируется при наличии центрального ожирения (окружность талии (ОТ) > 94 см для мужчин и > 80 см для женщин) в сочетании с двумя из четырех факторов: увеличение уровня ТГ > 1,7 ммоль/л, снижение содержания липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышение уровня артериального давления (АД) $\geq 130/85$ мм рт. ст. или лечение ранее диагностированной АГ, повышение глюкозы натощак в плазме ($\geq 5,6$ ммоль/л) или ранее диагностированный СД 2-го типа.

Распространенность ожирения в мире достигла высокого уровня и стала тяжелым экономическим бременем для многих стран. Ожирение является компонентом метаболического синдрома и связано с нарушением работы органов и систем организма, снижением

подвижности, инвалидизацией. При этом диагностика метаболического синдрома в амбулаторных условиях затруднений не вызывает: можно измерить ОТ с помощью сантиметровой ленты, определить натошак липидный профиль и уровень глюкозы в крови, измерить уровень АД. ОТ > 94 см у мужчин и 80 см у женщин свидетельствует о наличии абдоминального ожирения. Однако некоторые ученые считают, что ожирение может быть безопасным и даже полезным. Этот феномен называют парадоксом ожирения. Дело в том, что ожирение может быть разным. При сходных показателях ОТ, индекса массы тела (ИМТ), уровня общего жира у одних людей жир накапливается в брюшной полости, печени, скелетных мышцах и приводит к инсулинорезистентности, у других – в подкожном депо и обладает высокой чувствительностью к инсулину. Ожирение, патогенетически связанное с инсулинорезистентностью, является одним из ключевых компонентов метаболического синдрома. Среди лиц с ожирением процент людей с метаболически положительным ожирением невысок.

Что касается популяции пожилых лиц, определенного параметра (ИМТ, ОТ, процентное содержание жировой массы) и референсных значений, с помощью которых можно было бы оценивать риски и прогноз ожирения, не существует. Расчет ИМТ нередко затруднен. Как известно, по сравнению с лицами молодого и среднего возраста у пожилых людей повышение ИМТ до 25–29,9 кг/м² связано со снижением риска смерти. Несмотря на то что относительный риск смерти уменьшается при повышении ИМТ в возрасте старше 60 лет, абсолютный риск смерти с увеличением ИМТ среди лиц старше 75 лет возрастает.

Ожирение – основная причина развития старческой астении.

Функциональная активность у тучных пожилых снижена за счет уменьшения мышечной массы и силы. Важен возраст дебюта ожирения. При дебюте ожирения в более позднем возрасте вероятность, что смерть наступит до развития осложнений собственно ожирения, существенно выше. Кроме того, такие факторы, как курение, вариабельность массы тела, запланированное снижение веса, могут быть более опасны для здоровья, чем стойкое повышение ИМТ.

Парадокс ожирения у пожилых лиц проявляется по-разному. Так, у пожилых людей с повышенным ИМТ выше минеральная плотность кости и ниже риск развития остеопороза и переломов бедренной кости вследствие дополнительного смягчающего эффекта жировой прослойки в области бедра при падении. Преимущества ожирения в повседневной жизни заключаются в увеличении скелетной и мышечной массы, силы длинных костей, снижении рисков переломов при падении, выживании при гипотермии и голоде. Кроме того, у полного человека лицо при старении более привлекательное. К преимуществу ожирения относится также более высокая выживаемость при хирургических операциях (при заболеваниях периферических артерий, аневризме брюшной аорты, гастрэктомии, протезировании клапанов сердца и др.). Однако в отношении гематологии избыточная масса тела и связанная с ней инсулинорезистентность – главные причины развития саркопении. Саркопения напрямую связана с увеличением риска смерти у пожилых лиц.

При повышенном ИМТ выживаемость пациентов всех возрастных категорий, в частности, при стрессах и хирургических операциях выше по сравнению с лицами с нормальной массой тела.

кардиология и ангиология

¹⁹ Reaven G.M. Pathophysiology of insulin resistance in human disease // Physiol. Rev. 1995. Vol. 75. № 3. P. 473–486.



III Национальный конгресс «Кардионеврология»

Аналогичная тенденция прослеживается и в пожилом возрасте: показатели ИМТ 22–35 кг/м² ассоциированы с низким риском смерти²⁰. При этом снижение массы тела в пожилом возрасте приводит к повышению риска смерти. Важно, чтобы на протяжении жизни не было резких колебаний ИМТ²¹.

Риск смерти при метаболическом синдроме крайне высок, особенно у лиц старше 70 лет. Инсулинорезистентность служит ключевым механизмом в развитии ожирения и АГ. Снижение инсулинорезистентности продлевает активное долголетие. Первое правило активного долголетия – правильное питание. Энергетическая ценность пищевого рациона в возрасте старше 75 лет – 1600 ккал для женщин и 1800 ккал для мужчин. Общий водный режим – не менее 2 л (с учетом блюд и продуктов рациона), при этом на питьевой режим в чистом виде должно приходиться не менее 800 мл. Потребление простых углеводов следует минимизировать. Потребность в белке у пожилых лиц выше, чем у лиц молодого и среднего возраста. Различные витаминные

и минеральные добавки хорошо влияют на общий статус пожилых. Им назначают препараты кальция (1000–1200 мг/сут) и витамина D (800–1000 мг/сут).

Лицам пожилого возраста не рекомендуется резко ограничивать потребление соли, животных жиров. Растительные и животные жиры, особенно ПНЖК, снижают риск смерти.

Диета в комплексе с физической активностью – залог продления жизни, залог активного долголетия. Физическая нагрузка положительно влияет на когнитивные функции не только в пожилом возрасте, но и в популяции в целом и особенно полезна для профилактики болезни Альцгеймера. Принципиально важным компонентом тактики ведения пожилых пациентов с метаболическим синдромом является эффективный контроль АД. Подход к лечению АГ в пожилом и старческом возрасте определяется старческой астенией. У лиц пожилого возраста с повышенным ИМТ эффективен препарат Физиотенз. Он снижает не только уровень АД, но и инсулинорезистентность. В одном из исследова-

ний антигипертензивный эффект Физиотенза у пациентов с высоким ИМТ превышал таковой других препаратов. Физиотенз способствовал снижению АД до целевых значений и уменьшению ИМТ²².

В исследовании ALMAZ сравнивали влияние Физиотенза и метформина на гликемический контроль у пациентов с избыточным весом, мягкой АГ, резистентностью к инсулину и нарушением толерантности к глюкозе или бессимптомным СД. Результаты исследования показали, что Физиотенз и метформин статистически достоверно повышают чувствительность к инсулину после нагрузки глюкозой: метформин – влияя на уровень глюкозы, а Физиотенз – на уровень инсулина²³.

Подводя итог, Е.Н. Дудинская отметила, что при лечении пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями необходимо учитывать функциональный статус. Следует стремиться не только к достижению контроля уровня АД, снижению уровня полипрагмазии или избыточной массы тела, но и повышению качества жизни.



Профессор, д.м.н.
И.В. Сергиенко

Дислипидемия – мировая эпидемия? Фибраты и их место на земле

Ведущий научный сотрудник отдела проблем атеросклероза Национального медицинского исследовательского центра кардиологии, директор Национального общества по изучению атеросклероза, д.м.н., профессор Игорь Владимирович СЕРГИЕНКО акцентировал внимание участников симпозиума на проблеме дислипидемии. Группа

заболеваний, связанных с нарушением липидного обмена, многочисленна.

При гипертриглицеридемии (ГТГ) в крови повышается уровень ТГ. Различают первичную и вторичную ГТГ. Первичная развивается при нарушении липидного обмена, вторичная связана с СД, гипотиреозом, хронической почечной недостаточностью, ме-

²⁰ Adams K.F., Schatzkin A., Harris T.B. et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 355. № 8. P. 763–778.

²¹ Strandberg T.E., Strandberg A.Y., Salomaa V.V. et al. Explaining the obesity paradox: cardiovascular risk, weight change, and mortality during long-term follow-up in men // Eur. Heart J. 2009. Vol. 30. № 14. P. 1720–1727.

²² Abellán J., Leal M., Hernández-Menárguez F. et al. Efficacy of moxonidine in the treatment of hypertension in obese, noncontrolled hypertensive patients // Kidney Int. Suppl. 2005. Vol. 93. P. S20–24.

²³ Чазова И.Е., Алмазов В.А., Шляхто Е.В. Моксонидин улучшает гликемический контроль у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела в сравнении с метформином: исследование ALMA3 // Обзоры клинической кардиологии. 2007. № 9. С. 36–47.



Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

таблическим синдромом, алкоголизмом, стеатозом печени и т.д. Повышение уровня триглицеридов приводит к гиперпродукции липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и уменьшению их фракционного катаболизма, нарушаются гидролиз ТГ, функция липопротеинлипазы, а также клиренс ремнантов ТГ в печени. Хиломикроны, ЛПОНП, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и ЛПВП содержат разное количество ТГ. Риск, связанный с повышенным уровнем ТГ, зависит от того, в какие липопротеины они «упакованы».

СД значительно меняет липидный профиль и влияет на уровень как ТГ, так и холестерина ЛПНП. Липидный профиль больного СД 2-го типа может быть в норме. Нормальный уровень холестерина ЛПНП при СД иногда вводит в заблуждение. Дело в том, что у пациента с СД на фоне терапии снижается уровень гликированного гемоглобина до целевого уровня, уровень общего холестерина. При этом уровень ЛПВП остается низким, уровень ТГ – высоким. Сказанное означает, что даже при лечении СД выявляется высокий уровень ТГ^{24, 25}.

Повышение уровня ТГ у пациентов с СД связано с развитием осложнений, таких как диабетическая ретинопатия, нефропатия. СД ассоциирован с дислипидемией, которая характеризуется высоким уровнем ТГ, повышенным уровнем холестерина ЛПНП и сниженным уровнем ЛПВП.

При СД нарушается обмен хиломикронов, ЛПОНП и ЛПВП. Снижается уровень холестерина ЛПВП. Повышение ТГ при СД сопровождается увеличением количества мелких плотных частиц ЛПНП, которые считаются особенно атерогенными и повышают риск развития ИБС. Эти частицы ЛПНП агрессивно проникают в сосудистую стенку из-за малых размеров. Они в большей степени подвержены перекисному окислению, легко задерживаются в сосудистой стенке, способствуют развитию дисфункции эндотелия. Кроме того, мелкие частицы ЛПНП повышают активность тромбоцитов за счет увеличения синтеза тромбосана. Мелкие плотные ЛПНП не связываются с рецепторами печени, а значит, не выводятся из кровотока и не приводят к атерогенезу²⁶.

Показано, что у больных с низкой концентрацией холестерина ЛПВП даже по достижении целевых значений холестерина ЛПНП остается риск осложнений. При достижении целевого уровня холестерина ЛПНП < 1,8 ммоль/л риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с уровнем холестерина ЛПВП < 1,0 ммоль/л на 73% выше, чем у пациентов с уровнем холестерина ЛПВП ≥ 1,4 ммоль/л²⁷.

Фибраты – препараты, которые, действуя на альфа-рецепторы, снижают уровень ТГ. Альфа-рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR-альфа), – ядерные рецепторы,

находящиеся в печени, мышцах, жировой ткани, сердце, почках, макрофагах и тромбоцитах. Они активируются жирными кислотами, инсулином, лептином, глюкокортикостероидами. Доказана центральная роль альфа-рецепторов в регуляции метаболизма липидов и липопротеинов, воспаления и функции эндотелия²⁸. При СД происходит переактивация этих рецепторов, они перестают выполнять свои функции.

Наиболее современным фибратом считается фенофибрат Трайкор – производное фиброевой кислоты, которая оказывает комплексное действие на липиды плазмы через активацию PPAR-альфа. Активированные PPAR-альфа связываются со специфическими участками ДНК, что приводит к активации или угнетению основных генов, участвующих в метаболизме липидов. Трайкор путем активации липопротеинлипазы и уменьшения синтеза аполипопротеина (Апо) СIII обеспечивает активное расщепление и снижение уровня ТГ и ЛПОНП. За счет увеличения синтеза АпоА1 и АпоА2 повышается уровень ЛПВП, улучшается выведение холестерина, а снижение синтеза АпоВ приводит к уменьшению уровня ЛПНП. Фенофибрат повышает клиренс ЛПНП и снижает содержание плотных и мелких частиц ЛПНП²⁹. Препарат Трайкор имеет преимущество перед статинами: он характеризуется более выраженной способностью влиять на снижение уровня ТГ³⁰.

²⁴ Walldius G., Jungner I. Rationale for using apolipoprotein B and apolipoprotein A-I as indicators of cardiac risk and as targets for lipid-lowering therapy // Eur. Heart J. 2005. Vol. 26. № 3. P. 210–212.

²⁵ Chahil T.J., Ginsberg H.N. Diabetic dyslipidemia // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. 2006. Vol. 35. № 3. P. 491–510.

²⁶ Reaven G.M., Chen Y.D., Jeppesen J. et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles // J. Clin. Invest. 1993. Vol. 92. № 1. P. 141–146.

²⁷ Barter P., Gotto A.M., LaRosa J.C. et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357. № 13. P. 1301–1310.

²⁸ Fruchart J.C., Duriez P. Mode of action of fibrates in the regulation of triglyceride and HDL-cholesterol metabolism // Drugs Today (Barc.). 2006. Vol. 42. № 1. P. 39–64.

²⁹ Keating G.M., Croom K.F. Fenofibrate: a review of its use in primary dyslipidaemia, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus // Drugs. 2007. Vol. 67. № 1. P. 121–153.

³⁰ Farnier M. Combination therapy with an HMG-CoA reductase inhibitor and a fibric acid derivative: a critical review of potential benefits and drawbacks // Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2003. Vol. 3. № 3. P. 169–178.



В исследовании ACCORD участвовали пациенты с СД 2-го типа и высоким сердечно-сосудистым риском. В той части исследования, которая касалась оценки эффективности статинов и фибратов в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений, принимали участие 5518 больных. Они были рандомизированы на группы фенофибрата или плацебо. Кроме того, все пациенты получали симвастатин (20–40 мг/сут). Первичная конечная точка исследования включала все случаи нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, сердечно-сосудистой смерти³¹. В исследовании ACCORD Lipid сердечно-сосудистый риск у больных оставался повышенным, несмотря на терапию статинами, и был связан с повышенным уровнем ТГ и сниженным уровнем ЛПВП. Фенофибрат снижал риск сердечно-сосудистых заболеваний на 31%. Комбинация фенофибрата и статина хорошо переносилась пациентами³². Результаты исследования согласуются с современными рекомендациями по лечению липидных нарушений: при уровне ТГ > 2,3 ммоль/л к статину целесообразно добавлять фибрат. Таким образом, в исследовании ACCORD Lipid была подтверждена эффективность фенофибрата в снижении сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт и др.) у пациентов со смешанной дислипидемией

(ТГ > 2,3 ммоль/л и ЛПВП < 0,8 ммоль/л)³³.

В исследовании FIELD с участием 9795 пациентов в возрасте 50–75 лет с СД 2-го типа оценивали влияние фенофибрата на показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Первичная конечная точка исследования включала случаи инфаркта миокарда или смерть от сердечно-сосудистых осложнений. Пациенты были разделены на группы фенофибрата 200 мг и плацебо³⁴. Результаты исследования продемонстрировали достоверное снижение в группе фенофибрата частоты нефатального инфаркта миокарда на 24%, риска сердечно-сосудистых осложнений и реваскуляризации – на 11%. При этом эффекты фенофибрата не зависели от контроля гликемии, сопутствующей терапии или снижения АД. В ходе клинических исследований получены данные о хорошей переносимости и безопасности препарата Трайкор.

Согласно рекомендациям экспертов Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (American College of Cardiology, ACC/American Heart Association, АНА) по снижению уровня ТГ, при уровне ТГ ≥ 5,6 ммоль/л первоочередной задачей является предупреждение развития панкреатита с помощью фенофибрата. После этого решается задача достижения целевого уровня холестерина ЛПНП³⁵.

Докладчик отметил необходимость коррекции уровня ТГ

для предотвращения развития и прогрессирования атеросклероза и его осложнений. ГТГ может привести к панкреонекрозу. Существуют способы немедикаментозного снижения уровня ТГ. Прежде всего следует снизить массу тела, потребление алкоголя, увеличить физическую нагрузку. Кроме того, больные с повышенным уровнем ТГ должны придерживаться определенного рациона питания. Необходимо снизить потребление жиров, углеводов, моно- и дисахаридов, использовать препараты омега-3 ПНЖК в дозе 2–4 г в сутки.

Медикаментозная терапия при ГТГ предполагает назначение статинов и фенофибрата. У больных ИБС и пациентов с высоким риском часто монотерапия статинами оказывается недостаточно эффективной. Поэтому пациентам высокого риска с уровнем ТГ > 2,3 ммоль/л к терапии статинами добавляют фенофибрат (Трайкор).

В заключение профессор И.В. Сергиенко привел несколько клинических примеров.

Пациент 52 лет. Диагноз: ИБС, постинфарктный кардиосклероз, атеросклероз коронарных артерий. Состояние после чрескожного коронарного вмешательства передней нисходящей артерии со стентированием (2015 г.). Атеросклероз аорты, брахиоцефальных артерий, АГ второй степени, очень высокий риск. Уровни холестерина – 5,2 ммоль/л, холестерина ЛПНП – 4,1 ммоль/л, ТГ – 2,7 ммоль/л. Пациент получает

³¹ Cushman W.C., Evans G.W., Byington R.P. et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 362. № 17. P. 1575–1585.

³² ACCORD Study Group, Ginsberg H.N., Elam M.B., Lovato L.C. et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 362. № 17. P. 1563–1574.

³³ Elam M.B., Ginsberg H.N., Lovato L.C. et al. Association of fenofibrate therapy with long-term cardiovascular risk in statin-treated patients with type 2 diabetes // JAMA Cardiol. 2017. Vol. 2. № 4. P. 370–380.

³⁴ Keech A., Simes R.J., Barter P. et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial // Lancet. 2005. Vol. 366. № 9500. P. 1849–1861.

³⁵ Smith S.C., Allen J., Blair S.N. et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute // Circulation. 2006. Vol. 113. № 19. P. 2363–2372.



Сателлитный симпозиум компании «Эбботт»

зофеноприл, бисопролол, аспири́н, розувастатин. Адекватная тактика ведения такого пациента предусматривает увеличение дозы розувастатина (с 10 мг до 20 мг вечером) и добавление фенофибрата Трайкор в дозе 145 мг/сут (вечером).

Пациент 68 лет. Диагноз: ИБС, стенокардия, атеросклероз коронарных артерий, атеросклероз аорты, брахиоцефальных артерий, гипертоническая болезнь второй степени, высокий риск. Нарушения ритма сердца, постоянная форма мерцательной аритмии. Уровни холестерина – 4,4 ммоль/л, холестерина ЛПНП – 2,9 ммоль/л, ЛПВП – 0,7 ммоль/л, ТГ – 2,2 ммоль/л. Пациент получает эналаприл, бисопролол, ривароксабан, розувастатин. В данном случае

препарат Трайкор не назначают, а дозу розувастатина увеличивают до 20 мг.

Пациент 64 лет. Диагноз: СД 2-го типа, субкомпенсация, атеросклероз аорты, брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей. Гипертоническая болезнь второй степени, высокий риск, диабетическая полинейропатия, хроническая болезнь почек, хроническая почечная недостаточность стадии III. Уровни холестерина – 3,4 ммоль/л, глюкозы – 7,1 ммоль/л, креатинина – 168 мкмоль/л, ТГ – 2,4 ммоль/л. Получает валсартан, глиме́пирид, комбинацию метформина и ситаглиптина, аторвастатин, аспирин. Целесообразно добавление фенофибрата Трайкор (145 мг утром) и эмпаглифлозина.

Пациент 38 лет. Диагноз: дислипидемия, состояние после перенесенного панкреатита. Уровни холестерина – 26 ммоль/л, холестерина ЛПНП, ТГ – 23 ммоль/л. ЛПВП не определяется. Пациент получал терапию розувастатином (20 мг/сут). От генетического исследования отказался. Назначены розувастатин 40 мг/сут, Трайкор (145 мг вечером), Омакор (1 г утром и 1 г вечером). В перспективе предусмотрено проведение плазмафереза.

Согласно международным и российским рекомендациям, фенофибраты назначаются в первой или второй линии терапии для коррекции липидных нарушений у больных метаболическим синдромом и СД 2-го типа, ГТГ, сердечно-сосудистых заболеваний.

Заключение

Одной из главных задач современной кардиологии является снижение сердечно-сосудистого риска и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Наряду с рекомендациями по изменению образа жизни пациентам с наличием факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений показано комбинированное медикаментозное лечение, в том числе препаратами разнонаправленного действия. По данным многочисленных исследований, лекарственные препараты омега-3 ПНЖК могут применяться как в профилактических целях у здоровых лиц, так и у больных с метаболическим синдромом, ГТГ, АГ, СД, после перенесенного инфаркта миокарда для снижения сердечно-сосудистого риска и смерти. Препарат Омакор («Эбботт Лэбораториз ГмбХ», Германия) – гиполипидемическое средство, в состав которого входят омега-3 кислот (эйкозапентаеновой и докозагексаеновой) этило-

вые эфиры 90. Омакор снижает концентрацию ТГ вследствие уменьшения ЛПОНП, активно влияет на гемостаз. Доказано, что применение высокоочищенных этиловых эфиров омега-3 ПНЖК способно улучшать прогноз пациентов с сердечной недостаточностью. Омакор показан к применению в составе комбинированной терапии пациентам с ГТГ, в целях вторичной профилактики инфаркта миокарда.

В исследованиях последних лет убедительно доказана клиническая польза фенофибратов у разных категорий больных. Фенофибраты – гиполипидемические средства с преимущественным действием на ТГ и повышением уровня холестерина ЛПВП. Действующее вещество препарата Трайкор («Эбботт Лэбораториз») – фенофибрат является производным фиброевой кислоты. На фоне применения препарата снижается уровень общего холестерина и ТГ, а также повышается уровень холестерина

ЛПВП, если он был ниже нормы. Трайкор эффективен у пациентов с гиперхолестеринемией, как сопровождающейся, так и не сопровождающейся ГТГ. Фенофибрат снижает уровни маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, оказывает урикозурическое и антиагрегантное действие. Назначение препарата в комплексной терапии больным СД 2-го типа способствует замедлению прогрессирования проявлений диабетической нефропатии, невропатии, пролиферативной ретинопатии.

Физиотенз («Майлан Лэбораториз САС», Франция) – антигипертензивное средство, в состав которого входит моксонидин. Моксонидин является гипотензивным средством с центральным механизмом действия. На фоне применения моксонидина снижаются системное сосудистое сопротивление и АД. Результаты исследований подтверждают, что Физиотенз улучшает индекс чувствительности к инсулину у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью и умеренной степенью АГ. ☺

кардиология и ангиология

МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ЕВРАЗИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ КАРДИОЛОГОВ



СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ 2019

16-17 ОКТЯБРЯ 2019 Г.

Г. МОСКВА, РОССИЯ

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

КОНГРЕСС-ЦЕНТР ПЕРВОГО МГМУ
ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ),
119992, Г. МОСКВА, УЛ. ТРУБЕЦКАЯ, Д. 8

ТЕЛ./ФАКС: 8 (495) 414-62-70

E-MAIL: CONGRESS@CARDIO-EUR.ASIA
INFO-CARDIO@CARDIO-EUR.ASIA

ТЕЗИСЫ ПРИНИМАЮТСЯ
ДО 15 АВГУСТА 2019 Г.

WWW.CARDIO-EUR.ASIA



**РОССИЙСКОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ
ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ИЗУЧЕНИЮ ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

**VII ВСЕРОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС**

ЛЁГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ 2019

Москва, Россия

11-12 декабря 2019 г.

rsh@gipertonik.ru

www.gipertonik.ru



Организаторы:



**ДЕПАРТАМЕНТ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ГОРОДА МОСКВЫ**

Московское
научное общество
анестезиологов
и реаниматологов

МОСКВА  26–27 АПРЕЛЯ 2019 ГОДА

IV МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ

«Междисциплинарный подход
в анестезиологии и реаниматологии»

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

1. Отчет главного внештатного специалиста Департамента здравоохранения города Москвы по анестезиологии и реаниматологии Д.Н. Проценко
2. Создание службы боли в многопрофильных НПО
3. Роль анестезиолога и реаниматолога:
 - в акушерстве и гинекологии;
 - при острых сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваниях;
 - при тяжелой черепно-мозговой и сочетанной травме;
 - у детей и взрослых;
 - у больных пожилого и старческого возраста
4. П редоперационная терапия боли
5. Стандарты и медицинские услуги в анестезиологии, интенсивной терапии и неотложной медицине
6. Вопросы деонтологии и непрерывное медицинское образование

Место проведения:

конгресс-центр ЦМТ
(г. Москва, Краснопресненская наб.,
д.12, подъезд №4, метро «Улица 1905 года»).

KST
interforum

Конгресс-оператор

ООО «КСТ Интерфорум»

Москва, ул. Обручева,
30/1 стр. 2

Тел. +7 (495) 419 08 68

✉ info@kstinterforum.ru

www.kstinterforum.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2019

24–26 СЕНТЯБРЯ 2019 ГОДА | ЕКАТЕРИНБУРГ

ЭКСПО-БУЛЬВАР, Д. 2
(МЕЖДУНАРОДНЫЙ ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР «ЕКАТЕРИНБУРГ-ЭКСПО»)

www.scardio.ru



- Снижает риск внезапной сердечной смерти на 45%^{1*}
- Повышает насосную функцию сердца^{2*}
- Способствует восстановлению клеток сердца^{3, 4*}

* У пациентов после инфаркта миокарда в составе комбинированной терапии



ОМАКОР ДЕЛО ЖИЗНИ

ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА⁵



Омакор, Регистрационный номер: ЛС-000559. Международное непатентованное или группировочное наименование: Омега-3 кислот эфирные эфиры 90. Лекарственная форма: капсулы, 1000 мг. Фармакологические свойства*: Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 – эйкозапентаеновая кислота (ДПК) – относятся к незаменимым (эссенциальным) жирным кислотам (НЖКК). Результаты клинического исследования GISSI-Prevenzione, полученные за 3,5 года наблюдений, показали существенное снижение относительного риска смертности от всех причин, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта на 15 % (I2=26) (p=0,0226) у пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда, принимавших препарат Омакор по 1 г в сутки. Дополнительно, относительный риск смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта снижались на 20 % (I5=32) (p=0,0082). Результаты клинического исследования GISSI-Heart Failure, в котором пациенты с хронической сердечной недостаточностью получали препарат Омакор по 1 г в сутки в среднем в течение 3,9 лет, показали снижение относительного риска смертности от всех причин на 9 % (p=0,044), снижение относительного риска смертности от всех причин и госпитализации по причине сердечной недостаточности патологий на 8 % (p=0,009), снижение относительного риска повторной госпитализации по причине желудочковых аритмий на 28 % (p=0,013). Показаны к применению. Гипертриглицеридемия: эндогенная гипертриглицеридемия IV типа по классификации Фредериксона (в монотерапии) в качестве дополнения к гипопиридинемической диете при ее недостаточной эффективности; эндогенная гипертриглицеридемия III или III типа по классификации Фредериксона в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статины), когда концентрация триглицеридов недостаточно контролируется приемом статинов. Вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Противопоказания. Повышенная чувствительность к действующему веществу, сое, арахису или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Возраст до 18 лет (адекватность и безопасность не установлены). Беременность и период грудного вскармливания. Омакор не следует применять у пациентов с экзогенной гипертриглицеридемией (гиперхиломикронемией I типа), с осторожностью. Установленная гиперчувствительность или аллергия на рыбу, возраст старше 70 лет; нарушения функции печени. Одновременный прием с пероральными антикоагулянтами, геморагический диатез; пациенты с высоким риском кровотечения (вследствие тяжелой травмы, хирургической операции); вторичная эндогенная гипертриглицеридемия (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). Применение при беременности и в период грудного вскармливания*. Назначать Омакор беременным следует с осторожностью, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный вред (вследствие тяжелой травмы, хирургической операции). Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приема пищи. Во избежание развития возможных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) препарат Омакор может приниматься во время приема пищи. Гипертриглицеридемия. Начальная доза составляет 2 капсулы в сутки. В случае отсутствия терапевтического эффекта возможно увеличение дозы до максимальной суточной дозы – 4 капсулы. Вторичная профилактика инфаркта миокарда. Рекомендуется принимать по 1 капсуле в сутки. Побочное действие*: Желудочно-кишечные расстройства (в том числе вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, отрыжка, газоразогабельная рефлюксная болезнь, тошнота или рвота). Перечень всех побочных эффектов приведен в инструкции по медицинскому применению. Пародонтоз, острая и хроническая почечная недостаточность. Длительный прием, проведенный в рамках клинических исследований, ассоциирован с другими лекарственными средствами*. При одновременном применении препарата Омакор с пероральными антикоагулянтами или другими препаратами, влияющими на систему гемостаза (например, ацетилсалициловая кислота или НПВП), наблюдалось увеличение времени свертывания крови. При этом геморагических осложнений не наблюдалось. Ацетилсалициловая кислота: пациентам должны быть проинформированы о возможном увеличении времени свертывания крови. Совместное применение препарата Омакор с варфарином не приводило к какому-либо геморагическим осложнениям. Однако необходим контроль соотношения протромбинового времени/международного нормализованного отношения (ПТВ/МНО) при совместном применении препарата Омакор с другими препаратами, влияющими на соотношение ПТВ/МНО, или после прекращения терапии препаратом Омакор. Особые указания*. Омакор должен применяться с осторожностью у пациентов с установленной гиперчувствительностью или аллергией на рыбу. В связи с умеренным увеличением времени свертывания крови (при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки) требуется наблюдение за пациентами, имеющими нарушения со стороны свертывающей системы крови или получающими антикоагулянтную терапию или другие препараты, влияющие на систему гемостаза (например, ацетилсалициловую кислоту или НПВП), при необходимости, доза антикоагулянта должна быть скорректирована. Необходимо учитывать увеличение времени свертывания крови у пациентов с высоким риском развития кровотечения. При терапии препаратом Омакор снижается уровень образования тромбоскана А2. Существенное влияние на уровень других факторов свертывания крови не наблюдалось. У некоторых пациентов наблюдалось небольшое, но достоверное повышение активности АСТ и АЛТ (в пределах нормы), при этом отсутствуют данные, указывающие на повышенный риск приема препарата Омакор пациентами с нарушением функции печени. Необходим контроль активности АСТ и АЛТ у пациентов с любыми признаками нарушения функции печени (в частности, при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки). Опыт применения препарата для лечения экзогенной гипертриглицеридемии (гиперхиломикронемии типа I) отсутствует. Опыт применения препарата при вторичной эндогенной гипертриглицеридемии ограничен (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами*. Ожидается, что препарат не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте! Условия отпуска. Отпускают по рецепту. *Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СМФ от 06.02.2019 на основании ИМП от 30.01.2019. 1. Marchionti R et al. Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction. Circulation 2002;105:1897-1903. 2. Gho S, Scott L, Latini R, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and of rosuvastatin on left ventricular function in chronic heart failure: a substudy of GISSI-HF trial. European Journal of Heart Failure 2010; 12: 1345-1353. 3. Wilson Tang W, H., Samara M. A. Polyunsaturated Fatty Acids in heart failure. Should we give more and give earlier? J. Am. Coll. Card. 2011; 57:880-883. 4. Rupp Heine, Omakor (Prescription Omega-3-Acid Ethyl Esters 90) From Severe Rhythm Disorders to Hypertriglyceridemia. Adv Ther. 2009 Jul;26(7): 675-90. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Омакор от 30.01.2019. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. ООО «Фабрика Лаборатории» - 125171, г. Москва, Ленинградское ш., 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис», тел. (495) 259-42-80. www.abbott-russia.ru