

Основные направления снижения сердечно-сосудистой смертности: что можно изменить уже сегодня?

Шляхто Е. В.^{1,2}, Баранова Е. И.^{1,2}

В статье приведены современные данные о распространённости сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от этой патологии в странах Европы и в Российской Федерации. Обсуждаются группы пациентов высокого риска, требующие особого внимания при проведении мероприятий по снижению сердечно-сосудистой смертности (ССС): больные артериальной гипертензией, в т.ч. резистентной, пациенты с выраженной дислипидемией, хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий. Особое внимание в статье уделено проблеме эффективного и безопасного лечения пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким риском инсульта, возможности снижения СССР у этих больных. Лечение этих пациентов может быть наиболее успешным из-за наличия эффективных препаратов, снижающих СССР. В статье обозначены основные парадигмы современного здравоохранения: нацеленность на результат, ориентация на пациента, интеграция стационарного и амбулаторного звеньев здравоохранения и ускорение внедрений инноваций в диагностике и лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая смертность, резистентная артериальная гипертензия, дислипидемия, фибрилляция предсердий, антикоагулянты.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Шляхто Е. В. — академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной

диагностики с клиникой им. Г. Ф. Ланга, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980, Баранова Е. И.* — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г. Ф. Ланга, зав. НИЛ метаболического синдрома института эндокринологии, ORCID: 0000-0002-8788-0076.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
baranova.grant2015@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АРА — антагонист рецепторов ангиотензина II 1 типа, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИБС — ишемическая болезнь сердца, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, НОАК — не-антагонист витамина К оральный антикоагулянт, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, РФ — Российская Федерация, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, СССР — сердечно-сосудистая смертность, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма.

Рукопись получена 25.06.2020

Рецензия получена 30.06.2020

Принята к публикации 07.07.2020



Для цитирования: Шляхто Е. В., Баранова Е. И. Основные направления снижения сердечно-сосудистой смертности: что можно изменить уже сегодня? *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(7):3983. doi:10.15829/1560-4071-2020-3983

Central directions for reducing cardiovascular mortality: what can be changed today?

Shlyakhto E. V.^{1,2}, Baranova E. I.^{1,2}

The article provides modern data on the prevalence of cardiovascular diseases and mortality in Europe and Russia. Groups of high-risk patients requiring special attention when conducting measures to reduce cardiovascular mortality are discussed: patients with hypertension, including resistant, patients with severe dyslipidemia, heart failure, and atrial fibrillation. Particular attention is paid to the problem of effective and safe treatment and reducing cardiovascular mortality in patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke. The treatment of these patients may be most successful due to the availability of effective medications that reduce cardiovascular mortality. The article outlines the major paradigms of modern healthcare: focus on results and patient, integration of inpatient and outpatient health care units and accelerating the innovation in the diagnosis and treatment of patients with cardiovascular diseases.

Key words: cardiovascular mortality, resistant hypertension, dyslipidemia, atrial fibrillation, anticoagulants.

Relationships and Activities: none.

¹First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg; ²Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980, Baranova E. I.* ORCID: 0000-0002-8788-0076.

*Corresponding author: baranova.grant2015@yandex.ru

Received: 25.06.2020 **Revision Received:** 30.06.2020 **Accepted:** 07.07.2020

For citation: Shlyakhto E. V., Baranova E. I. Central directions for reducing cardiovascular mortality: what can be changed today? *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7):3983. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3983

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место среди причин смертности в мире. Ежегодно 17,5 млн людей умирают от ССЗ, при этом большая часть этих летальных исходов потенциально может быть предотвратима [1]. В 2020г опубликованы данные по статистике ССЗ в 52 странах, объединенных Европейским обществом кардиологов (ЕОК) [2]. В этих странах за 2018г — последний год, доступный статистическому анализу, от заболеваний сердца и сосудов умерло 2,2 млн женщин и 1,9 млн мужчин, при этом сердечно-сосудистая смертность (ССС) составила 47% от всех летальных исходов у женщин и 39% — у мужчин [2]. Среди заболеваний, являющихся причиной смерти, первое место у женщин и у мужчин занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС) (18% и 17%, соответственно), а второе место — инсульт (12% и 8%, соответственно) [2]. В странах со средним доходом на душу населения, к которым относится и Российская Федерация (РФ), доля смертей, обусловленных ССЗ, выше, чем в странах с высоким экономическим доходом [2].

С помощью методов статистического анализа доказано, что в странах, объединенных ЕОК, число лет жизни, потенциально утраченных из-за преждевременной смерти вследствие ССЗ, в 2017г составило 28 млн у женщин и 38 млн у мужчин, что соответствует 37% от всех лет, потерянных для жизни у женщин и 34% — у мужчин [2]. ССЗ в большей степени ответственны за потенциально утраченные годы вследствие преждевременной смерти у жителей европейских стран со средним уровнем доходов на душу населения, чем у граждан государств с высоким уровнем доходов как среди женщин (43% и 28%), так и среди мужчин (39% и 28%) [2].

Смертность от ССЗ в РФ обуславливает каждый второй случай летальных исходов в РФ и превышает смертность от сердечно-сосудистой патологии в Европе и в США [3-5]. По данным Федеральной службы государственной статистики в РФ в 2018г от ССЗ умерли 841915 человек [3]. Вместе с тем, в РФ в последние годы отмечена отчетливая положительная динамика — в период с 2005 по 2018гг показатель смертности от ССЗ снизился на 36,6% [3, 4], а за период с 2000 по 2018гг уменьшилась доля ССЗ в структуре общей смертности с 55,3 до 46,3% [4]. Следует обратить особое внимание на то обстоятельство, что смерть является одним из наиболее достоверно устанавливаемых исходов, а система регистрация смерти универсальна в большинстве европейских стран [2]. Согласно Указу Президента РФ от 07.05.2018г № 204 “О национальных целях и стратегических задачах развития РФ на период до 2024 года”, одной из приоритетных задач является увеличение ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет к 2024г [6]. Разработанный и утвержденный 24 декабря 2018г Национальный проект “Здравоохра-

нение” Министерства здравоохранения РФ и входящий в его состав Федеральный проект “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями”, определяют задачу — снизить смертность от ССЗ до уровня ниже 450 случаев на 100 тыс. населения к 2024г, т.е. на 21,5% в течение ближайших 5 лет [7].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2013г провозгласила стратегию снижения смертности от ССЗ, сахарного диабета (СД), рака и хронических заболеваний легких на 25% к 2025г по сравнению с 2010г [1]. К 2019г смертность в странах Европы с высоким уровнем доходов на душу населения снизилась на 9% у женщин и на 11% у мужчин, а в странах со средним уровнем доходов на душу населения снизилась на 8% у женщин и лишь на 2% у мужчин [2], что делает маловероятным достижение цели ВОЗ — снижения ССС к 2025г на 25%.

Снижение смертности от ССЗ в РФ в последние десятилетия в значительной степени связано с реорганизацией кардиологической помощи, созданием региональных сосудистых центров, внедрением в клиническую практику высокоэффективных интервенционных методов лечения острого коронарного синдрома, хирургических способов коррекции пороков сердца (врожденных и приобретенных), интервенционных методов лечения аритмий и профилактики внезапной сердечной смерти. Вместе с тем, лишь высокотехнологичные методы лечения не могут кардинально решить проблему снижения ССС. Воздействие на факторы сердечно-сосудистого риска (ССР), первичная и вторичная профилактика ССЗ, повышение приверженности пациентов к оптимальной терапии, в т.ч. после применения высокотехнологичных методов лечения, также имеют большое значение для снижения смертности. Развитие фармакологии, создание новых классов лекарственных препаратов также оказывает положительное влияние на течение ССЗ. Некоторые из этих препаратов влияют не только на артериальную гипертензию (АГ), гиперлипидемию, гипергликемию, на течение ИБС, хронической сердечной недостаточности (ХСН), но и воздействуют на жесткие конечные точки, включая общую и ССС. Исходя из этого, следует определить основные направления решения проблемы снижения ССС.

Группы пациентов высокого риска, требующие особого внимания при проведении мероприятий по снижению ССС

Следует выделять целевые группы пациентов высокого риска, требующие особого внимания и проведения активных мероприятий по снижению смертности, т.к. лечение этих пациентов может быть наиболее успешным из-за наличия эффективных препаратов, снижающих ССС. К таким группам пациентов высокого риска относятся больные с часто встречаю-

щимися состояниями: тяжелой дислипидемией, резистентной АГ, ХСН и фибрилляцией предсердий (ФП).

Дислипидемия

Выраженная дислипидемия — один из классических модифицируемых факторов риска ССЗ и смертности. Проспективные рандомизированные клинические исследования (РКИ) продемонстрировали, что повышенный уровень атерогенных липидов, в т.ч. холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), увеличивает риск ССЗ атеросклеротического генеза [8]. Одна из серьезных проблем современной медицины — недостаточное выявление дислипидемии с целью первичной и вторичной профилактики ССЗ, в т.ч. у больных высокого риска: с СД 2 типа, инсультом, заболеваниями периферических артерий атеросклеротического генеза.

Несомненно, что коррекция дислипидемии снижает ССР. В метаанализе The Cholesterol Treatment Trialists, включавшем данные о более, чем 170 тыс. пациентов из 26 РКИ, доказано, что снижение ХС ЛНП на 1 ммоль/л в течение 5 лет ассоциировалось со снижением больших сосудистых событий на 22%, больших коронарных событий на 23%, инсульта на 17% и общей смертности на 10% [9]. Вторичная профилактика с помощью статинов снижает риск повторного инсульта на 12% при уменьшении ХС ЛНП на 1 ммоль/л и снижает ССС [10]. Низкая частота назначения интенсивной терапии статинами ведет к не достигнутому целевому уровню атерогенных липидов и к увеличению риска развития инфаркта, инсульта и преждевременной смерти [11]. По данным Российского исследования АРГО в 2013-2014гг гиперхолестеринемия выявлена у 81,3% женщин и 78,9% мужчин [12]. Среди пациентов с ИБС, АГ, реваскуляризацией, ишемическим инсультом в анамнезе или с заболеваниями периферических артерий терапию статинами получали лишь 43% больных, а терапию высокими дозами аторвастатина и розувастатина — 27,2% и 9,1% пациентов, соответственно. При этом целевого уровня ХС ЛНП достигли лишь 2,04% больных ИБС и 7,38% пациентов, имевших в анамнезе инфаркт миокарда (ИМ) и хирургическое или чрескожное вмешательство на коронарных артериях [12].

Рекомендации ЕОК по лечению больных с дислипидемией 2019г предписывают у больных высокого ССР снижение ХС ЛНП на 50% и более и достижение целевого уровня <1,8 ммоль/л, а у пациентов очень высокого риска целевой уровень ХС ЛНП — <1,4 ммоль/л [8]. Такого уровня атерогенных липидов крайне сложно добиться с помощью монотерапии статинами.

Комбинированная гиполипидемическая терапия более эффективно снижает уровень атерогенных липидов в крови. Терапия, включающая статины

в сочетании с эзетимибом, по данным исследования REDUCE-IT, снижает частоту комбинированной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, не фатальный инфаркт, не фатальный инсульт, коронарную реваскуляризацию и нестабильную стенокардию на 25% за 4,9 лет терапии [13].

Комбинированная терапия, включающая статин и ингибитор пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) эволокумаб у больных с атеросклеротическим ССЗ, как показало исследование FOURIER, не только эффективно снижает концентрацию ХС ЛНП при длительном лечении, но и снижает риск развития первичной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, ИМ, инсульт, госпитализацию в связи с нестабильной стенокардией или коронарную реваскуляризацию на 15% [14]. Вместе с тем, комбинированная терапия дислипидемии используется недостаточно часто вследствие инертности врачей, низкой приверженности больных к большому числу лекарственных препаратов, высокой стоимости некоторых препаратов и, в меньшей степени, вследствие нежелательных эффектов от их применения.

Резистентная АГ

Проблема лечения больных АГ сохраняет свою актуальность. По данным исследования ЭССЕ-РФ лишь 16,4% мужчин и 32,6% женщин с гипертонической болезнью имели целевой уровень артериального давления [15]. Резистентная АГ встречается у 17,7% пациентов с АГ [16]. В 2018г опубликовано научное заключение Американской ассоциации сердца (АНА) по резистентной АГ, свидетельствующее, что резистентная АГ увеличивает риск инсульта на 14%, ИМ на 24% и риск смерти на 6% [17]. Лечение больных с резистентной АГ — сложная проблема, требующая исключения вторичного характера АГ, лечения коморбидных заболеваний, прекращения употребления алкоголя, ограничения применения нестероидных противовоспалительных препаратов, коррекции низкой физической активности и обструктивного апноэ во время сна. При лечении больных с АГ необходимо повышать приверженность пациентов к немедикаментозному лечению и фармакотерапии. Медикаментозное лечение больных с резистентной АГ включает, как правило, 4 и более антигипертензивных препарата, включающих, наряду с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, блокаторы медленных кальциевых каналов и тиазидные диуретики (предпочтителен хлорталидон), а при недостаточной их эффективности — антагонисты минералокортикоидных рецепторов [18]. В исследовании PATHWAY-2 доказано, что антигипертензивная эффективность спиронолактона у больных с резистентной АГ выше, чем эффект бисопролола или доксазозина [19]. При недостаточной эффективности терапии у больных ИБС или ХСН к лечению

Прадакса®
дабигатрана этексилат

Праксбайнд®
идаруцизумаб

ВАШ ВЫБОР – ЕЕ БУДУЩЕЕ!

**Прадакса® – это единственный#
НОАК, сочетающий 4 преимущества
по сравнению с хорошо
контролируемым варфарином¹:**

- ✓ Снижение на 24%* риска ишемического инсульта^{1,2}
- ✓ Снижение на 20%** риска сердечно-сосудистой смерти³
- ✓ Снижение на 72%** риска внутримозговых кровоизлияний³
- ✓ Возможность нейтрализации в неотложной ситуации⁴⁻⁶

#Среди лекарственных препаратов в Государственном реестре лекарственных средств по состоянию на 12.12.2019, доступным по ссылке: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. **Снижение относительного риска для дозировки 150 мг у пациентов с ФП. *Снижение относительного риска при назначении согласно инструкции у пациентов с ФП. ФП – фибрилляция предсердий

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009;361:1139–1151. 2. Pradaxa; EU, SmpC, доступно по ссылке http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf, дата доступа - 11.12.2019. 3. Lip et al. Thromb Haemost 2014; 111: 933–942. 4. Raval AN et al. Circulation. 2017;135:e604–e633. 5. Eikelboom JW et al. Br J Anaesth. 2017. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Праксбайнд, ЛП-005017.

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Прадакса® (ПРАДАКСА®). Регистрационный номер: ЛП-000872 (для дозировки 150 мг). **МНН:** дабигатрана этексилат. **Лекарственная форма:** таблетки. **Состав:** одна таблетка содержит действующее вещество 150 мг дабигатрана этексилата эквивалента, что соответствует 150 мг дабигатрана этексилата. **Код АТХ:** B01AD07. **Показания:** профилактика венозных тромбозов у пациентов после ортопедических операций; профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; лечение острого тромбоза глубоких вен (ПТБ) и/или тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызванных этим заболеванием; профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ПТБ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызванных этим заболеванием. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК <30 мл/мин); активные клинически значимые кровотечения; геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; существенный риск развития большого кровотечения из ишемической или надпочечной ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавно порождающие головной или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутримозговое кровоизлияние, наличие или подозрение на артериальную гипертензию, врожденная артериовенозная фистула, сосудистые аневризмы или большие внутримозговые сосудистые мальформации, одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе неорганочелюстных гепарина, низкомолекулярных гепаринов (Эноксарин, далтепарин и др.), протромбинный генератор (Фондацирукс и др.), пероральные антиагреганты (аспирин, клопидогрел, алксисиб и др.), за исключением случаев приема препарата ПРАДАКСА или в случае применения неорганочелюстного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера или при выполнении катетерной абляции при фибрилляции предсердий; одновременное назначение метотрексата для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и донорферона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезов/органочелюстных имплантов, возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь 1 или 2 раза в день (в зависимости от показаний) независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. **Способы указания при катетеризации катетера или бланшета:** отменить один индивидуальный блистер от блистера-упаковки по линии перфорации, вынуть капсулу из блистера, отделить фольгу, не выдавливая капсулу через фольгу. **Побочные действия:** побочные эффекты, выявленные при применении препарата с целью профилактики ПТБ после ортопедических операций, для профилактики инсульта и системных тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий, для лечения острого тромбоза глубоких вен (ПТБ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики смертельных исходов, вызванных этим заболеванием; для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ПТБ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызванных этим заболеванием. Часто (≥1/10, <1/10 случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, нарушение функции печени, кожный геморрагический синдром, ургентальные кровотечения, гематурия. **Лечить все побочные эффекты следует в инструкции по медицинскому применению. Своебы указания:** риск развития кровотечения. Применение препарата ПРАДАКСА, так же как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечения. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающиеся снижением АД, являются основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяется не должен, поскольку есть данные о ложном завышении уровня МНО. Для выявления умеренной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового или хромомогенового времени свертывания. В случаях, когда эти тесты не доступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследованиях RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий применение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше границы нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. **Условия хранения:** хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги при температуре не выше 25 °С. Не помещать капсулы в таблетницы и организаторы для лекарств, за исключением тех, в которых они могут оставаться в оригинальной упаковке (бланшетах). Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Полная информация предоставлена в инструкции по медицинскому применению.**

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Праксбайнд®. Регистрационный номер: ЛП-005017. **Международное непатентованное наименование:** идаруцизумаб. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. **Состав:** на 1 флакон: Действующее вещество: идаруцизумаб 2,50000 г. **Показания в применении:** препарат ПРАКСБАЙНД® – это специфический антагонист дабигатрана, показанный пациентам, получающим лечение препаратом ПРАДАКСА, в тех ситуациях, когда требуется быстрое устранение антикоагулянтных эффектов дабигатрана, а именно, при: Экстремном хирургическом вмешательстве/ неотложной процедуре; Жизнеугрожающем или неконтролируемом кровотечении. **Противопоказания:** Возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют); гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным компонентам препарата. **Способ применения и дозы:** Рекомендуемая доза препарата составляет 5 г (2 флакона по 2,5 г/50 мл). Препарат (2 флакона по 2,5 г/50 мл) вводится внутривенно в виде двух последовательных инфузий длительностью не более 5–10 мин каждая или в виде болуса. У ограниченного числа пациентов в течение 24 часов после приема идаруцизумаба наблюдалось восстановление концентрации неовенозного дабигатрана и сопутствующая пролонгация течения на свертывание. Возможно применение второй дозы в 5 г препарата ПРАКСБАЙНД в следующих ситуациях: возобновление клинически значимого кровотечения вместе с увеличением времени свертывания, или Пациент нуждается во второй неотложной хирургической процедуре при увеличении времени свертывания. Соответствующие параметры коагуляции – это время свертывания тромбиновое время (ТВ), скорость тромбинового времени (ТВ) и жидкое время свертывания (ЖВС). Лекарственные препараты для поддержания введения крови, назначения следует проводить на клинических показателях и изменении цвета. **Препарат ПРАКСБАЙНД не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.** Вводная процедура может быть осуществлена через ранее установленный венозный катетер. Катетер необходимо промыть стерильным раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%) до и после инфузии препарата. **Одновременное введение других препаратов через тот же венозный доступ не разрешается.** До начала использования запечатанный флакон может в течение 48 часов находиться при комнатной температуре (до 30 °С), если хранится во вторичной упаковке, защищающей от света. При комнатной температуре после вскрытия флакона идаруцизумаб сохраняет физико-химическую стабильность в течение 6 часов. Раствор не должен оставаться на свету более чем на 8 часов. ПРАКСБАЙНД – препарат для однократного использования и не содержит консервантов. **Возобновление антикоагулянтной терапии.** Применение препарата ПРАДАКСА может быть возобновлено через 24 часа после введения препарата ПРАКСБАЙНД при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Другая антикоагулянтная терапия (например, низкомолекулярные гепарины) могут назначаться в любой момент при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Отсутствует антипротромботический эффект. Пациент подвергает повышенному риску тромбозов/осложнений вследствие вымывания или забора крови при патологических состояниях. **Почечная недостаточность.** У пациентов с нарушенной функцией почек коррекция дозы не требуется. **Почечная недостаточность** не влияет на ингибирующий эффект идаруцизумаба. **Побочные действия:** Безопасность препарата ПРАКСБАЙНД была изучена в исследованиях III фазы у 503 пациентов с неконтролируемым кровотечением или необходимостью выполнения экстремного хирургического вмешательства или неотложной процедуры во время приема препарата ПРАДАКСА, а также у 294 здоровых добровольцев в исследованиях I фазы. Побочные реакции не выявлены. **Условия хранения:** Хранить при температуре 2-8 °С в картонной упаковке для защиты от света. Срок годности: 3 года. **Полная информация предоставлена в инструкции по медицинскому применению.**



ООО «Берингер Ингельхайм». 125171 Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Телефон (495) 5445044. Факс (495) 5445620.
www.boehringer-ingelheim.ru. Сообщить информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу: ООО «Берингер Ингельхайм».
Почтовый адрес: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Тел.: +7 495 544 50 44. Электронная почта:
PV_local_Russia@boehringer-ingelheim.com

следует добавить бета-адреноблокаторы, а при отсутствии этой патологии к терапии могут быть добавлены альфа-адреномиметики центрального действия (клонидин, метилдопа) или периферические вазодилататоры (гидралазин) [18, 20]. Анализ исследований SPRINT и ACCORD показал, что оптимальное систолическое артериальное давление для снижения числа неблагоприятных исходов, таких как ИМ, инсульт, ХСН, ССС и общая смертность у пациентов с резистентной АГ и без резистентной АГ составляет <120 мм рт.ст. [21]. Серьезная проблема при лечении резистентной АГ — низкая приверженность больных к лекарственной терапии, которая достигает, как показал анализ данных 24 исследований, лишь 31,2% [22]. ЕОК (2018) и АСС/АНА (2017) не рекомендуют рутинное применение устройств для лечения резистентной АГ [23, 24]. Следовательно, проблему лечения больных с резистентной АГ в настоящее время нельзя считать решённой, в значительной степени снизить число больных с АГ, в т.ч. с резистентной, можно с помощью профилактики и здорового образа жизни.

ХСН

ХСН — одна из наиболее актуальных проблем современной кардиологии [25]. Распространённость ХСН в развитых странах среди взрослого населения составляет 1-2%, прогрессивно увеличиваясь с возрастом [26]. В Европе в настоящее время 15 млн больных ХСН [27]. Абсолютное число больных с терминальной стадией ХСН возрастает вследствие увеличения продолжительности жизни населения и за счет совершенствования методов лечения больных с ССЗ (хирургические, инвазивные методы лечения, совершенствование фармакотерапии). Наличие ХСН увеличивает смертность больных на 7-17% в год [25].

За последние 30 лет в лечении больных ХСН произошли прогрессивные изменения, увеличившие выживаемость пациентов со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка [25]. Нейрогуморальные антагонисты (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II 1 типа (АРА), антагонисты минералокортикоидных рецепторов и бета-адреноблокаторы) рекомендованы для лечения всех пациентов со сниженной ФВ левого желудочка при отсутствии противопоказаний, т.к. уменьшают смертность [25]. В последние годы появились новые препараты в лечении ХСН: сакубитрил/валсартан, ивабрадин, ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2 типа. Сакубитрил/валсартан рекомендован для лечения больных с ХСН с низкой ФВ, если у них сохраняются симптомы ХСН на фоне терапии иАПФ/АРА, т.к. этот препарат превзошёл эналаприл в снижении смертности и ССС [28]. Ивабрадин снижает комбинированную точку — смертность или госпитализацию, связанную с ХСН у симптомных пациентов

с низкой ФВ, синусовым ритмом с частотой 70 в мин и более [29]. Ингибитор натрий-глюкозного транспортера 2 типа эмпаглифлозин в исследовании EMPA-REG OUTCOME у больных СД 2 типа снижал комбинированную первичную конечную точку ЗР-МАСЕ (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт, нефатальный инсульт) на 14%, снижал риск госпитализации на 35% в связи с ХСН, снижал общую смертность на 32% и ССС на 38% [30].

Несмотря на существенные достижения в лечении пациентов с сердечной недостаточностью, нередко в реальной клинической практике больные ХСН лечатся неадекватно, что приводит к неблагоприятным исходам, в т.ч. увеличивает смертность этих пациентов. Нередко не проводится титрование доз иАПФ/АРА, бета-адреноблокаторов и диуретиков, не назначаются препараты, которые в последние годы доказали несомненное влияние на снижение смертности (сакубитрил/валсартан, эмпаглифлозин) [28, 30]. Основные причины неадекватного лечения на амбулаторном этапе лечения — изменение схем терапии и неэффективный контроль гемодинамики. По данным исследования ЭПОХА-Д-ХСН изменение схем лечения основных препаратов после декомпенсации ХСН в течение года проводилось у 78,5% пациентов [31].

ФП

ФП в Европе составляет 1-2% [32]. Смертность у больных на фоне ФП увеличивается в 1,5-2 раза [27]. В значительной степени увеличение смертности обусловлено большой частотой инсульта у больных с ФП, т.к. наличие этой аритмии — один из важнейших факторов риска инсульта [32]. Число больных, перенесших инсульт, в странах, объединенных ЕОК, в 2017г составило 20,4 млн, причем инсульт чаще встречался у жителей Восточной Европы и в странах с невысоким уровнем дохода на душу населения [2]. Стандартизированный по возрасту показатель распространенности инсульта в РФ у женщин составляет 1700 и более, а у мужчин 1600-1900 на 100 тыс. населения [2]. Предотвращение инсульта является одним из приоритетных направлений в снижении ССС.

В 2017г в 54 странах, объединенных ЕОК, было зарегистрировано 10,0 млн больных ФП, средний стандартизированный по возрасту показатель распространенности ФП в этих странах составил 571,8, а в России — 474 у женщин и 732 у мужчин на 100 тыс. населения [2]. Предполагается, что число больных с ФП к 2060г увеличится более, чем в 2 раза (по сравнению с 2010г) и достигнет 17900 тыс. пациентов, и предполагается, что ФП будет встречаться у одного из четырех человек старше 40 лет [33, 34].

Следует обратить внимание на тот факт, что ФП нередко не диагностируется, т.к. протекает бессимптомно или пароксизмы аритмии отмечаются редко и их продолжительность не позволяет зарегистриро-

вать аритмию. Частота бессимптомной ФП в клинических исследованиях варьирует от 1,4% до 34,8% в зависимости от метода диагностики аритмии — наиболее часто ФП выявлялась при регистрации ритма с помощью имплантированных устройств [35]. Бессимптомная ФП значительно повышает риск инсульта и системных эмболий [36]. Исследование ASSERT, проведенное у пациентов с АГ старше 65 лет с имплантированным двухкамерным кардиостимулятором или кардиовертером-дефибриллятором показало, что в период наблюдения в среднем в течение 2,5 лет у 18,8% пациентов развилась бессимптомная ФП. Риск инсульта и тромбоэмболии был в 3 раза выше у пациентов с бессимптомной ФП, длившейся более 24 ч по сравнению с теми, у кого не было ФП [36]. Результаты проведенного в США исследования свидетельствуют, что диагноз ФП не установлен у 18% людей с этой аритмией. При этом особое значение имеет тот факт, что у 77% из них число баллов по шкале CHADS₂ ≥ 1, а у 56% — 2 и более баллов, т.е. большинство имеют высокий риск инсульта и, следовательно, показания для антикоагулянтной терапии [37]. По данным исследования CRISTAL-AF частота выявления ФП после криптогенного инсульта у больных с имплантированным кардиомонитором в 14 раз выше, чем при стандартном наблюдении [38]. Следовательно, у пациентов с инсультом неясной этиологии необходимо проводить мониторинг электрокардиограммы (ЭКГ) (минимум в течение 72 ч), чтобы диагностировать ФП для назначения антикоагулянтов с целью вторичной профилактики инсульта. Для диагностики ФП все чаще используются новые устройства: часы AppleWatch, тонометр с функцией диагностики ФП (WatchBP Home A, Microlife), смартфон, накладной ЭКГ-монитор [35]. Тот факт, что сегодня создаются новые устройства и методы диагностики ФП свидетельствует, что выявление этой аритмии чрезвычайно важно, поскольку принципиально меняет тактику ведения больного.

Одно из основных направлений терапии пациентов с ФП — профилактика инсульта и системных эмболий с помощью антикоагулянтной терапии [32]. Назначение антикоагулянтов определяется риском инсульта и значительно снижает риск тромбоэмболических осложнений и смерти у пациентов с ФП [32]. Вместе с тем, по данным регистра Risk-Stroke, из 94 тыс. человек, перенесших ишемический инсульт, у 22% была ранее диагностирована ФП, но только 16% из них получали антикоагулянтную терапию в период 6 мес., предшествовавших инсульту [39]. Антагонисты витамина К эффективно снижают риск тромбоэмболических событий у пациентов с ФП [40]. Хорошо контролируемая терапия варфарином ассоциирована со снижением риска инсульта на 64%, а смертности на 26% в сравнении с плацебо [41], но также ассоциирована и с увеличением риска

больших кровотечений [40]. Кроме того, применение варфарина сопряжено с рядом сложностей: необходимость лабораторного контроля, взаимодействие с другими лекарственными средствами и пищевыми продуктами, трудности подбора дозы и поддержание целевого уровня гипokoагуляции в течение длительного времени [42]. Для эффективного лечения варфарином необходимо, чтобы пациент находился в терапевтическом диапазоне действия варфарина (международное нормализованное отношение (МНО) от 2,0 до 3,0) и время в терапевтическом диапазоне должно составлять >70%. На практике достичь такого эффекта чрезвычайно сложно — в РКИ, сопоставлявших эффективность и безопасность прямых оральных антикоагулянтов — не антагонистов витамина К (НОАК) с варфарином, время терапевтического диапазона для варфарина составило от 55% до 66% [43-45]. В реальной клинической практике результаты контроля эффективности терапии варфарином, как правило, ниже. В частности, в одномоментном когортном исследовании, проведенном Е. И. Барановой и др., показано, что лишь 40% пациентов с ФП и показаниями для назначения антикоагулянтов получали эти препараты, а МНО в целевом диапазоне было зарегистрировано лишь у 26,8 больных, госпитализированных в университетскую клинику Санкт-Петербурга [46]. По данным анализа антикоагулянтной терапии у больных ФП в нескольких городах России, достижение целевого МНО на фоне лечения варфарином не превышает 40% [47]. Эффективность и безопасность НОАК сопоставлена с варфарином в крупных контролируемых РКИ, включавших >150 тыс. пациентов [48]. НОАК в РКИ и в реальной клинической практике продемонстрировали не меньшую эффективность и, несомненно, более высокую безопасность по сравнению с антагонистами витамина К [49-52]. При этом частота геморрагических инсультов и внутричерепных кровоизлияний при применении НОАК значительно ниже в сравнении с варфарином, а терапия дабигатрана этексилатом характеризуется и снижением риска ишемического инсульта на 24% [49, 53].

Следует отметить еще одно важное свойство некоторых НОАК — РКИ продемонстрировали, что длительное применение дабигатрана этексилата (при использовании дабигатрана в соответствии с инструкцией) и аписабана снижает риск общей смертности [51, 54, 55]. Из всех НОАК только дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. показал достоверное снижение ССС по сравнению с хорошо контролируемым варфарином — относительный риск 0,85 (95% доверительный интервал 0,72-0,99), $p=0,0430$ [49, 53].

Несмотря на эти положительные эффекты НОАК по-прежнему многие больные с ФП не получают эффективной антитромботической терапии, хотя в целом динамика назначения антикоагулянтов,

несомненно, положительна. В частности, регистр GLORIA-AF продемонстрировал, что большинство пациентов с ФП и высоким риском инсульта на всех континентах получают антикоагулянты, но доля больных, не получающих антитромботической терапии или получающих лишь антиагреганты, варьирует в широком диапазоне среди пациентов различного возраста и живущих на разных континентах [52]. По данным регистра GLORIA-AF, наиболее неблагоприятная ситуация с назначением антикоагулянтов в странах Азии, в частности, 41,8% пациентов в возрасте 65-74 лет и 45,9% пациентов 85 лет и старше не получали адекватной антитромботической терапии [52]. По данным когортного исследования, проведенного среди больных с ФП, обратившихся к кардиологам в Санкт-Петербурге, антикоагулянтная терапия (при наличии показаний) не была назначена 25,7% пациентов и, что имеет особое значение, 13,4% больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, также не получали антикоагулянты [56].

Терапию антикоагулянтами у больных с ФП, высоким риском инсульта и при отсутствии противопоказаний следует проводить пожизненно, т.к. это лечение влияет на прогноз больных с ФП. В настоящее время особое значение имеет отмена антикоагулянтной терапии по инициативе врачей на амбулаторном этапе лечения или прекращение приема НОАК самими пациентами. Прекращение терапии антикоагулянтами увеличивает риск инсульта у пациентов с ФП в 4,21 раза, а риск смерти в 3,43 раза [57]. Отмена антикоагулянтов нередко обусловлена опасением развития больших, особенно, внутримозговых, кровотечений на фоне применения антикоагулянтов. Но частота развития геморрагических инсультов и внутримозговых кровотечений при применении НОАК значительно ниже, чем на фоне лечения варфарином [49-51]. При назначении НОАК в соответствии с Европейской инструкцией частота больших кровотечений в РКИ на фоне использования дабигатрана и апиксабана ниже, чем на фоне лечения варфарином, а число больших желудочно-кишечных кровотечений сопоставимо [51, 54]. На фоне лечения ривароксабаном в сравнении с варфарином число больших кровотечений было сопоставимо, а риск больших желудочно-кишечных кровотечений был выше [50]. В реальной клинической практике наблюдается аналогичная тенденция — в национальном когортном исследовании, включавшем 52476 пациентов с ФП, которым впервые назначены НОАК, большие кровотечения на фоне применения дабигатрана наблюдались реже, чем на фоне ривароксабана, а различий частоты кровотечений на фоне дабигатрана и апиксабана не было [58].

Безопасность применения прямых оральных антикоагулянтов в последние годы увеличилась, т.к. в клинической практике появились блокаторы дей-

ствия этих препаратов, применяемые при неконтролируемых кровотечениях, представляющих угрозу для жизни пациентов. По данным статистики 3,5% пациентов в год нуждаются в экстренной нейтрализации антикоагулянтного эффекта [59]. Следует подчеркнуть, что необходимость прекращения действия антикоагулянта возникает не только при массивном кровотечении или кровотечении в жизненно важный орган (1,5% в год), но и при необходимости выполнения экстренного хирургического вмешательства или процедуры с высоким риском кровотечения (2% в год) [59]. Лишь дабигатрана этексилат имеет блокатор действия с двумя зарегистрированными показаниями — идаруцизумаб, и этот препарат зарегистрирован в РФ [60]. Возможность быстрой нейтрализации антикоагулянтного эффекта повышает уверенность врачей и пациентов и, следовательно, приводит к увеличению числа больных, принимающих антикоагулянты, а вследствие этого, к уменьшению частоты инсультов и к снижению ССС [61].

Таким образом, ситуация с диагностикой ФП и с лечением этих больных, направленным на профилактику инсульта и системных эмболий, является примером того, как создание и использование на практике высокоточных доступных методов ранней диагностики, высокоэффективных методов лечения и профилактики тромбоэмболических событий позволяет реально снижать ССС.

Основные парадигмы современного здравоохранения:

1. Ориентация на ценность помощи: нацеленность на результат;
2. Ориентация на пациента: интересы пациента выше интересов учреждения, системы, медицинских работников;
3. Интеграция процессов: преемственность между врачами стационарного и амбулаторного звеньев здравоохранения;
4. Ускорение внедрения инноваций: преодоление бюрократических барьеров для практического внедрения новых эффективных технологий.

Вызовы современной медицины многообразны, прежде всего это пациент-ориентированная медицина, нацеленная на результат — медицина, направленная на увеличение продолжительности жизни больного и улучшение ее качества.

Следует обозначить ключевые направления современной кардиологии:

1. Ранняя диагностика (с применением достижений технического прогресса: популяционные исследования, поиск в группах высокого риска, индивидуальный поиск у пациентов, обратившихся к врачу, самоконтроль) заболеваний и нарушений, лечение которых может повлиять на прогноз и качество жизни пациента.

2. Первичная, вторичная профилактика и лечение с применением современных технологий, наце-

ленных на повышение образования врачей, осведомленности пациентов, повышения приверженности больных к терапии.

3. Формирование перед фундаментальной наукой задач, цель которых — создание методов лечения (фармакологических и инвазивных), обеспечивающих высокую эффективность и безопасность лечения пациентов, что может привести к снижению ССС.

Стратегия контроля и управления рисками в континууме ССЗ заключается в первичной профилак-

тике, раннем лечении, лечении острого события и вторичной профилактике, лечении осложнений. Эта стратегия нацелена на снижение ССС, являющейся одной из приоритетных задач здравоохранения РФ, сформулированной в Федеральном проекте “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями”, утвержденном 24 декабря 2018г [7].

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- WHO Global Action Plan for the Prevention and Control of Non-communicable Diseases 2013-2020 (resolution WHA66.10, 27 May 2013), http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_R10-en.pdf?ua=1.
- Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *European Heart Journal*. 2020;41:12-85. doi:10.1093/eurheartj/ehz859.
- Federal State Statistics Service (Федеральная служба государственной статистики), <https://www.gks.ru/>
- Russian Statistical Yearbook 2018, p. 694. (In Russ.) Российский статистический ежегодник 2018. Стат.сб./Посстат, 2018.694 с. <https://www.world-heart-federation.org/cvd-roadmaps>.
- Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *JACC*. 2017;70:1-25. doi:10.1016/j.jacc.2017.04.052.
- Degree of the President of the Russian Federation of 07.05.2018 № 204 “On national goals and strategic objectives of the development of the Russian Federation for the period until 2014” *Rossiyskaya Gazeta*. № 97с. 05/09/2018. (In Russ.) Указ Президента РФ от 07.05.2018 № 204 “О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года”. *Российская газета*. № 97с. 09.05.2018.
- Passport of the national project “Healthcare”. (In Russ.) “Паспорт национального проекта “Здравоохранение”, (утв. Президиумом Совета при президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24.12.2018 №16), <http://consultant.ru> (19 Aug 2019).
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2019;00:1-78. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
- Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol*. 2009;8:452-63. doi:10.1016/S1474-4422(09)70058-4.
- Koskinas KC, Siontis GC, Piccolo R, et al. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials *Eur Heart J*. 2018;39:1172-80. doi:10.1093/eurheartj/ehx566.
- Akhmedzhanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS, et al. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO study): part I. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(3):253-60. (In Russ.) Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С. и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): часть I. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015;11(3):253-60. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-3-253-260.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380:11-22. doi:10.1056/NEJMoa1812792.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-22. doi:10.1056/NEJMoa1615664.
- Boytsov SA, Balanova YA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):4-14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
- Carey RM, Sakhaja S, Calhoun DA, et al. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension in the United States. Comparison of the 2008 and 2018 American Heart Association Scientific Statement on resistant hypertension. *Hypertension*. 2019;73:424-31. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12191.
- Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72(5):e53-e90. doi:10.1161/HYP.0000000000000804.
- Aronow WS. Approaches for the management of resistant hypertension in 2020. *Current Hypertension Reports*. 2020;22:3. doi:10.1007/s11906-019-1013-0.
- Williams B, MacDonald TM, Moran S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomized, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386:2059-68. doi:10.1016/S0140-6736(15)00257-3.
- Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, et al. Spironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension. The ReHOT randomized study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertens*. 2018;71:681-90. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10662.
- Smith SM, Gurka MJ, Calhoun DA, et al. Optimal systolic blood pressure target in resistant and non-resistant hypertension: a pooled analysis of patient-level data from SPRINT and ACCORD. *Am J Med*. 2018;131:1463-72. doi:10.1016/j.amjmed.2018.08.005.
- Durand H, Hayes P, Morrissey EC, et al. Medication adherence among patients with apparent treatment-resistant hypertension: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2017;35:2346-57. doi:10.1097/HJH.0000000000001502.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;00:1-98. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation and management of high blood pressure in adults. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:e127-e248. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.006.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93:1137-46. doi:10.1136/hrt.2003.025270.
- Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1123-33. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.053.
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077.
- Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivalabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT) a randomized placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376:875-85. doi:10.1016/S0140-6736(10)62264-7.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1504720.
- Fomin IV, Kraiem N, Polyakov DS, et al. The notion of CHF course stability: Is it acceptable for Russian practice? *Kardiologia*. 2018;58(3S):55-63. (In Russ.) Фомин И.В., Крайем Н., Поляков Д.С. и др. Понятие стабильности течения ХСН — приемлемо ли оно для российской практики? *Кардиология*. 2018;58(3S):55-63. doi:10.18087/cardio.2356.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
- Morillo CA, Banerjee A, Perel P, et al. Atrial fibrillation: the current epidemic. *J Geriatr Cardiol*. 2017;14(3):195-203. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2017.03.011.
- Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110:1042-6. doi:10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42.

35. Jones NR, Taylor CJ, Hobbs FDR, et al. Screening for atrial fibrillation: a call for evidence. *European Heart J*. 2020;41:1075-85. doi:10.1093/eurheartj/ehz834.
36. Van Gelder IC, Healey JS, Crijns HJ, et al. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. *European Heart Journal*. 2017;38(17):1339-44. doi:10.1093/eurheartj/ehx042.
37. Turakhia MP, Shafiq J, Bogner K, et al. Estimated prevalence of undiagnosed atrial fibrillation in the United States. *PLoS One*. 2018;13:e0195088. doi:10.1371/journal.pone.0195088.
38. Passman RS, Rymer MM, Liu S, Ziegler P. Incidence of atrial fibrillation among patients with an embolic stroke of undetermined source. *Stroke*. 2017;48(S1):A78-A78.
39. Friberg L, Rosenqvist M, Lindgren A, et al. High prevalence of atrial fibrillation among patients with ischemic stroke. *Stroke*. 2014;45:2599-605. doi:10.1161/STROKEAHA.114.006070.
40. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 ACC/AHA/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130:2071-104. doi:10.1161/CIR.0000000000000041.
41. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-67. doi:10.7326/0003-44819-146-12-200706190-00007.
42. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost*. 2013;110:1087-107. doi:10.1160/TH13-06-0443.
43. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet*. 2010;376:975-83. doi:10.1016/S0140-6736(10)61194-4.
44. Wallentin L, Lopes RD, Hanna M, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation*. 2013;127:2166-76. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.142158.
45. Singer DE, Hellkamp AS, Piccini JP, et al. Impact of global geographic region on time in therapeutic range on warfarin anticoagulant therapy: data from the ROCKEF AF clinical trial. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000067. doi:10.1161/JAHA.112.000067.
46. Baranova EI, Soboleva AV, Aznaurian RS, et al. The adequacy of antithrombotic therapy in patients with nonvalvular atrial fibrillation in real clinical practice. *Atherothrombosis*. 2015;1:16-24. (In Russ.) Баранова Е.И., Соболева А.В., Азнаурян Р.С., и др. Адекватность анти тромботической терапии при неклапанной фибрилляции предсердий в реальной клинической практике. *Атеротромбоз*. 2015;1:16-24. doi:10.21518/2307-1109-2015-1-16-23.
47. Shalnova SA, Vilkov VG, Metelskaya VA, et al. Thirty-year changes in average blood lipids levels in populations of the Russian Federation and the USA. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(1):4-11. (In Russ.) Шальнова С.А., Вилков В.Г., Метельская В.А. и др. Тридцатилетняя динамика средних характеристик липидов крови в популяциях Российской Федерации и США. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(1):4-11. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-1-4-11.
48. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-62. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
49. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51. doi:10.1056/nejmoa0905561.
50. Patel M, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91. doi:10.1056/nejmoa1009638.
51. Granger C, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92. doi:10.1056/nejmoa1107039.
52. Mazurek M, Halperin JL, Huisman MV, et al. Antithrombotic treatment for newly diagnosed atrial fibrillation in relation to patient age the GLORIA_AF registry programme. *Europace*. 2020;22:47-57. doi:10.93/europace/euz278.
53. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2010;363:1875-6. doi:10.1056/NEJMc1007378.
54. Lip GYH, Noack H, Ferreira J, et al. Patient outcomes using the European label for dabigatran. A post-hoc analysis from the RE-LY database *Thromb Haemost*. 2014;111(5):933-42. doi:10.1160/TH13-09-0734.
55. Pradaxa; EU, SmpC, доступно по ссылке http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf.
56. Ionin VA, Barashkova EI, Filatova AG, et al. Atrial fibrillation in St Petersburg cohort: frequency, risk factors, antiarrhythmic therapy and thromboembolism prevention. *Arterialnaya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2020;26(2):192-201. (In Russ.) Ионин В.А., Барашкова Е.И., Филатова А.Г. и др. Фибрилляция предсердий в когорте амбулаторных пациентов Санкт-Петербурга: встречаемость, факторы риска, антиаритмическая терапия и профилактика тромбоемболических осложнений. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(2):192-201. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-192-201.
57. Gallego P, Roldan V, Marín, F, et al. Cessation of oral anticoagulation in relation to mortality and the risk of thrombotic events in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2013;110(06):1189-98. doi:10.1160/TH13-07-0556.
58. Rutherford O-CW, Jonasson C, Ghanima W, et al. Comparison of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for effectiveness and safety in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *European Heart J Cardiovasc Pharmacotherapy*. 2020;6(2):75-85. doi:10.1093/ehjcvp/pvz086.
59. Andresen K, Atar D, Gjertsen E, et al. Mechanisms of action and clinical use of specific reversal agents for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2018;52(3):156-62. doi:10.1080/14017431.2018.1453613.
60. Revishvili ASH, Shlyakhto EV, Zamiatin MN, et al. Emergency medical care for patients receiving direct oral anticoagulants: consensus document of an interdisciplinary expert group. *Bulletin of Arrhythmology*. 2018;92:59-72. (In Russ.) Ревিশвили А.Ш., Шляхто Е.В., Замятин М.Н. и др. Особенности оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим прямые оральные антикоагулянты: согласительный документ междисциплинарной группы экспертов. *Вестник аритмологии*. 2018;92:59-72. doi:10.25760/VA-2018-92-59-72.
61. Pollack Jr, Reilly CV, Van Ryn PA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal — full cohort analysis. *N Engl J Med*. 2017;377:431-41. doi:10.1056/NEJMoa1707278.