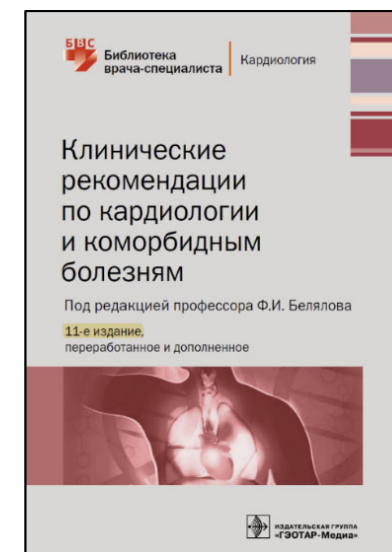


Фарид Исмагильевич Белялов

На пути к индивидуальной медицине



20.03.2021

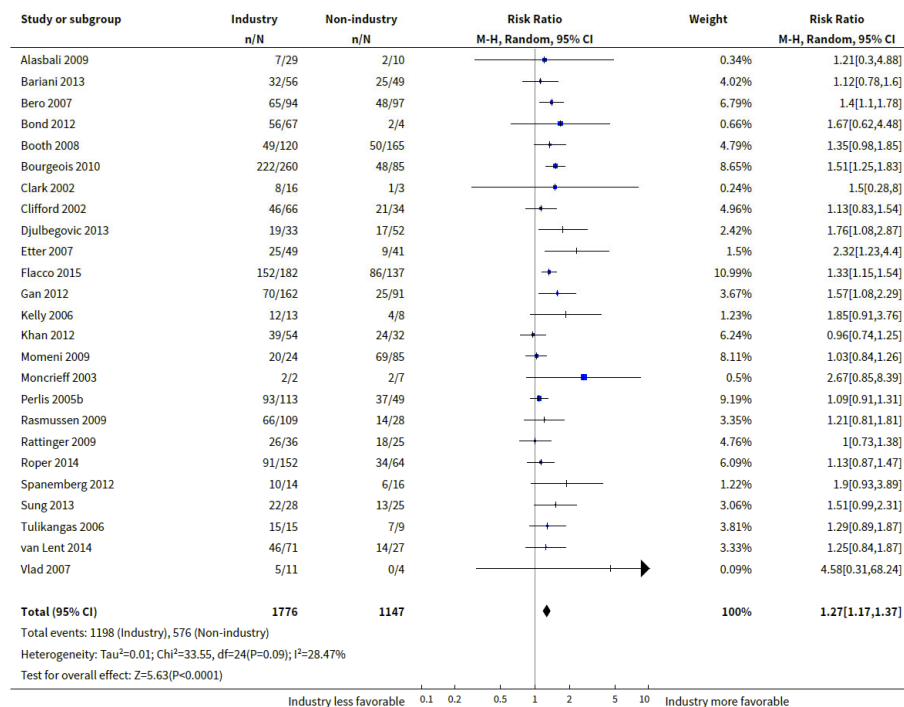


Valdes AM, Abhishek A, Muir K, et al. Association of Beta-Blocker Use With Less Prevalent Joint Pain and Lower Opioid Requirement in People With Osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(7):1076-1081.

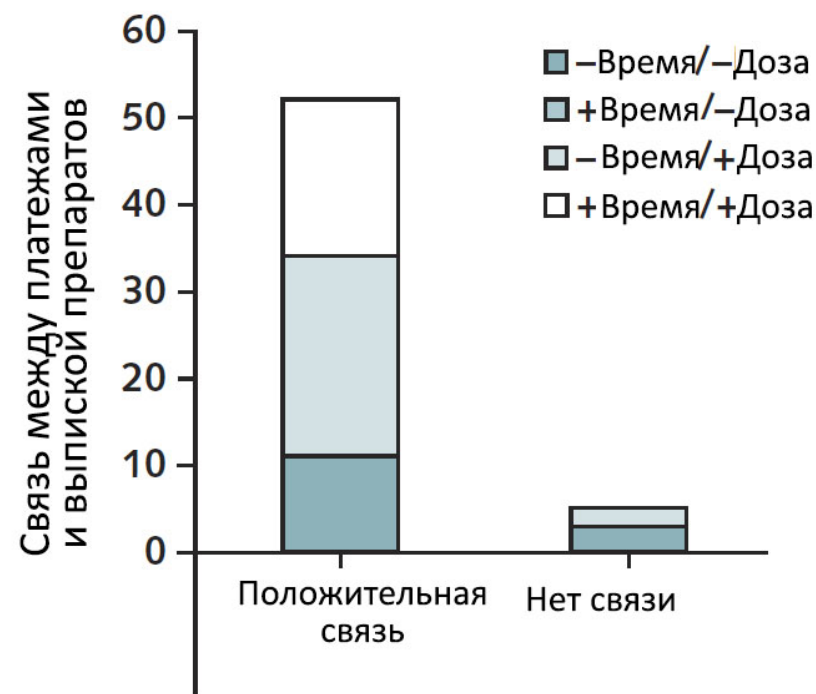
Nakafero G, Grainge MJ, Valdes AM, et al. β -blocker prescription is associated with lower cumulative risk of knee osteoarthritis and knee pain consultations in primary care: a propensity score matched cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Mar 12:keab234.

Конфликт интереса

Analysis 1.1. Comparison 1 Results: Industry sponsored versus non-industry sponsored studies, Outcome 1 Number of studies with favorable efficacy results.



Связь между спонсированием и результатами исследований



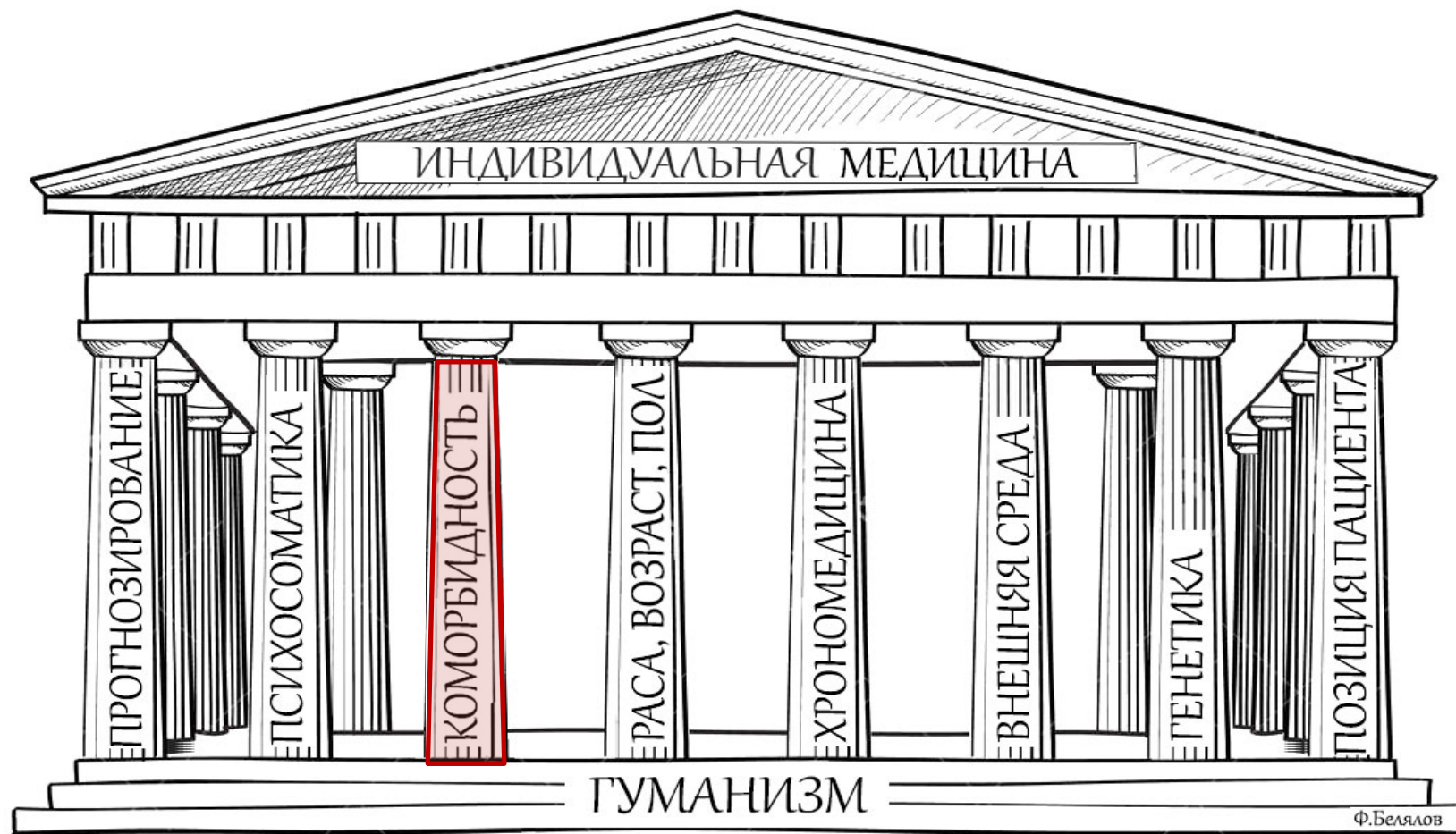
Связь между платежами и выпиской препаратов

Индустрия существенно влияет на результаты исследований, выводы рекомендаций, объективность лекторов, использование медицинских препаратов и устройств

Lundh A, et al. Industry sponsorship and research outcome. Cochrane Database Syst Rev. 2017;2:MR000033.

Mitchell A, Trivedi N, Gennarelli R, et al. Are Financial Payments From the Pharmaceutical Industry Associated With Physician Prescribing?. Ann Intern Med. 2021;3:353-361.

Белялов Ф.И. Эффективность и безопасность лекарств: роль фармацевтической индустрии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(4):420-425.



Лечение пациента

Одно заболевание
Типичное течение
Средний возраст
Дефицит времени
Недостаточная квалификация
Малый опыт врача

Рекомендации
по одному заболеванию

**Стандартизированное
лечение**

Выраженная коморбидность

Психические расстройства
Атипичное течение
Непереносимость лекарств
Молодой или старческий возраст
Достаточно времени
Высокая квалификация
Большой опыт врача

Рекомендации по имеющимся болезням
Исследования (РКИ, наблюдательные)
Клинические случаи
Взаимодействие, кинетика лекарств,
Фенотипические и генетические особенности

Позиция пациента

**Индивидуальное
лечение**

Пациент 1

Инфаркт миокарда (16.01.2021).

Хроническая сердечная недостаточность с ФВЛЖ 25%, III ФК.

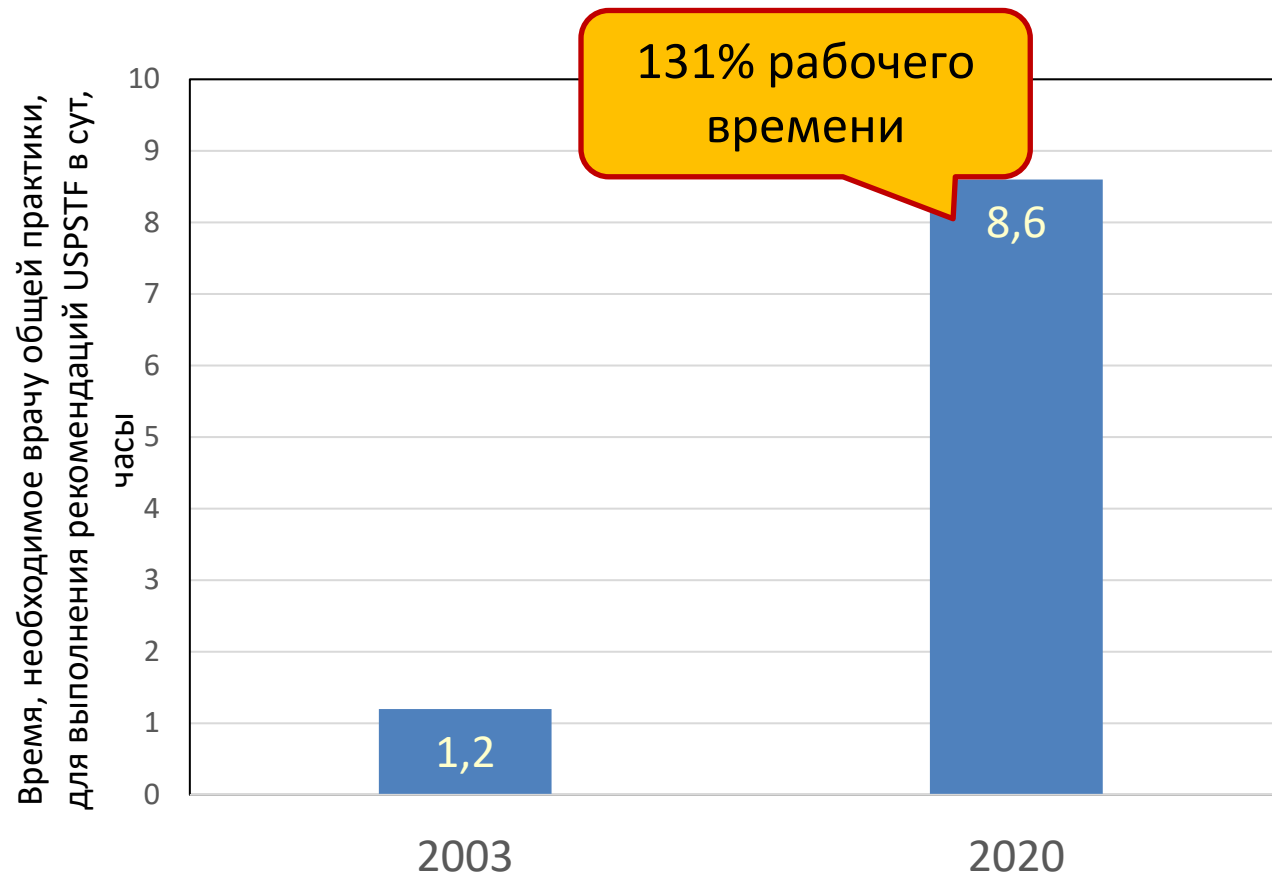
Пациент 2

Инфаркт миокарда (16.01.2021).

Хроническая сердечная недостаточность с ФВЛЖ 25%, III ФК.

Цирроз печени вирусный (НСV), класс С, портальная гипертензия (большой варикоз пищевода, асцит).

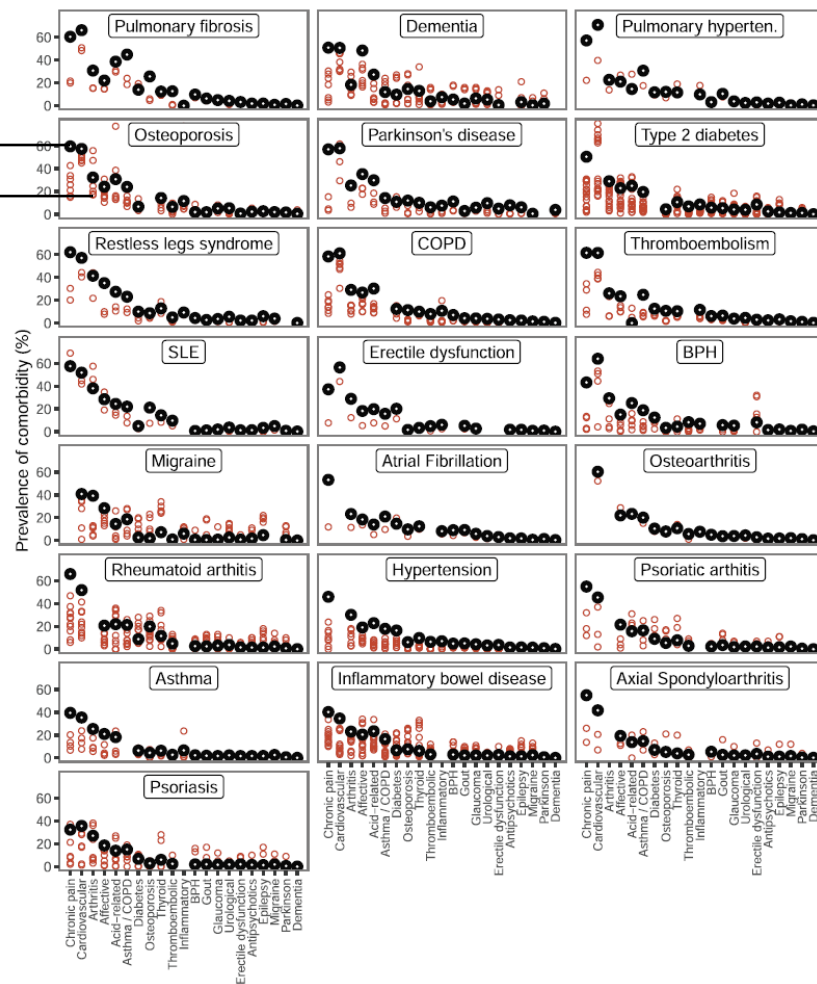
Время для выполнения рекомендаций USPSTF



**Нельзя выполнить все рекомендации.
Выделять главное, существенное для прогноза.**

Коморбидность в исследованиях и популяции

Население
Исследования

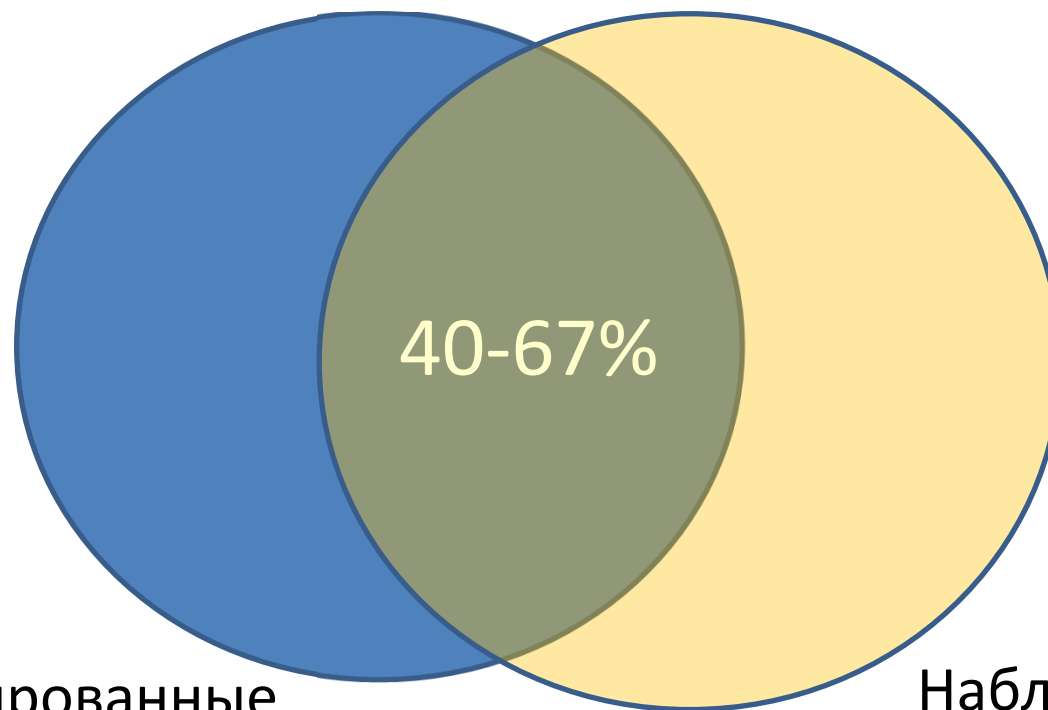


Исследования, на которых основаны рекомендации,
включают пациентов с меньшей коморбидностью

Сравнение рандомизированных и наблюдательных исследований

Критерий	Исследования	
	Наблюдательные	Рандомизированные
Влияние вмешивающихся факторов	Существенное	Минимальное
Влияние приверженности к лечению	Существенное	Небольшое
Соответствие реальной практике	Больше	Меньше
Коморбидность	Чаще, тяжелее	Реже, легче
Число пациентов	Больше	Меньше
Длительность	Больше	Меньше
Трудоемкость и стоимость	Невысокая	Высокая
Результаты	Требуют подтверждения	Надежные

Совпадение результатов рандомизированных и наблюдательных исследований



Рандомизированные
исследования
*Двойные слепые,
многоцентровые,
большие выборки*

Наблюдательные
исследования
*Проспективные, регистры,
(псевдо)рандомизация*

**Рекомендации по лечению болезней
в условиях коморбидности основаны
преимущественно на недостаточно надежных
наблюдательных и анализе подгрупп
рандомизированных исследований**

12 тезисов

- Коморбидные **соматические и психические** заболевания встречаются часто, особенно у пожилых пациентов.
- Повышенная частота коморбидности не может объясняться распространенностью болезней.
- Коморбидность **включает двунаправленные влияния** сочетанных заболеваний.
- У пациентов с коморбидными заболеваниями возрастает тяжесть состояния и ухудшается прогноз.
- Коморбидность затрудняет диагностику заболеваний.
- Наличие коморбидных болезней снижает эффективность лечения.
- Лечение болезни может существенно повлиять на коморбидное заболевание.
- Лечение нескольких заболеваний требует учета взаимовлияния медикаментов.
- Коморбидность и повышение числа медикаментов увеличивают риск побочных эффектов.
- Коморбидные болезни снижают приверженность пациентов к лечению.
- Коморбидность значительно увеличивает затраты на лечение.
- Важно выработать оптимальную стратегию ведения сочетанных болезней.

Классификация сочетания болезней (коморбидности)

Виды болезней

- **Соматическая:** ревматоидный артрит и атеросклероз
- **Психическая:** депрессивное и тревожное расстройства
- **Психосоматическая:** аритмия и тревожное расстройство

Тип связи

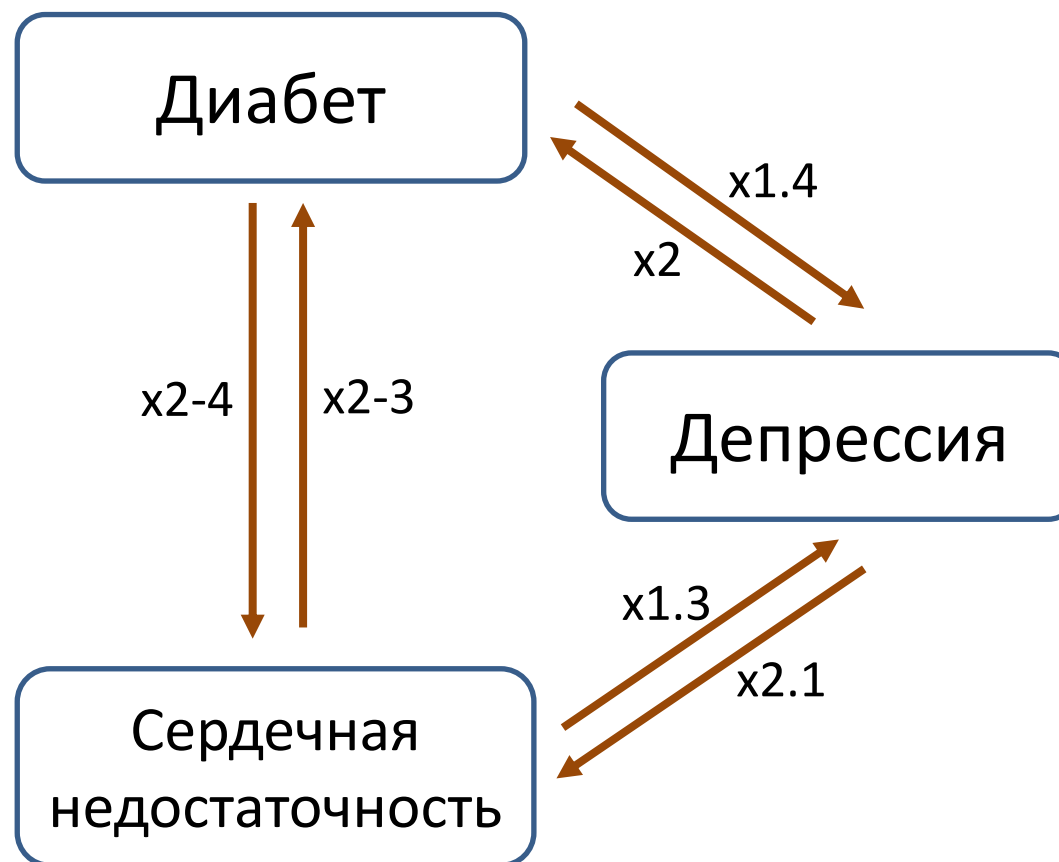
(Schellevis F, et al, 1993; Schafer I, et al, 2010)

- **Случайная:** остеоартроз и экзема
- **Причинная:** гепатит и нефрит, вызванные вирусом гепатита С
- **Осложненная:** диабет и нефропатия
- **Ассоциированная:** гипертония и коронарная болезнь

Число болезней

- **Биморбидность**
- **Поли-, мультиморбидность: ≥ 3 болезней**

Двунаправленные связи



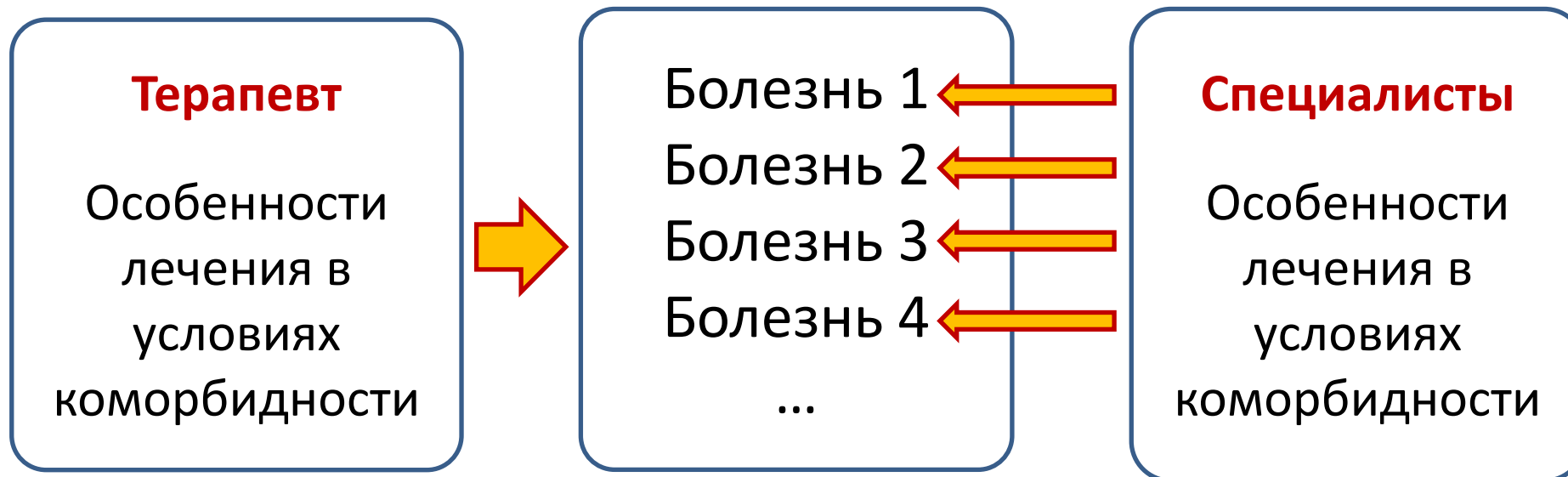
Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care*. 2001;24(9):1614-9.

Preiss D, Zetterstrand S, McMurray JJV, et al. Predictors of Development of Diabetes in Patients With Chronic Heart Failure in the CHARM Program. *Diabetes Care* 2009;32 (5):915-20.

Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2019;140(7):e294–e324.

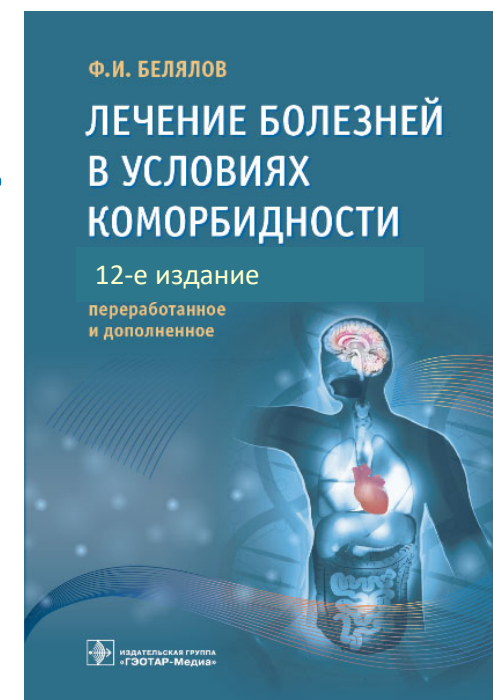
Bobo W, Ryu E, Petterson T, et al. Bi-directional association between depression and HF: An electronic health records-based cohort study. *J Comorb*. 2020;10:2235042X20984059.

Chen PC, Chan YT, Chen HF, et al. Population-Based Cohort Analyses of the Bidirectional Relationship Between Type 2 Diabetes and Depression. *Diabetes Care* 2013;36(2):376-82.



Специалисты часто выбирают неоптимальное лечение в условиях коморбидности, а терапевтам не хватает профильных знаний.

Нужны врачи, специализирующиеся на коморбидных болезнях, и оперативная справочная поддержка.



Пациент 3., 66 лет

ВЫПИСКА ИЗ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ № 18262

Пациент: [REDACTED]

Возраст: 10.10.1954 г.р., 66 лет

Даты поступления: 21.01.21 г., выписки: 01.02.21 г.

Домашний адрес, тел.: Иркутская область, [REDACTED]

Диагноз основной: ИБС: Ишемическая кардиомиопатия. Персистирующая тахиформа фибрилляции предсердий, срыв ритма 21.01.21г. EHRA III, CHA2DS2VASc-4б, HAS-BLED-1б. Дилатация предсердий. Относительная митральная, трикуспидальная недостаточность. ХСН IIa с сохранной ФВ 61% ФК 3

Диагноз сопутствующий: Гипертоническая болезнь 3стадии риск 4 (очень высокий) - (возраст, ИБС, СД 2 тип, ожирение ИМТ 36,33 кг/м², ХБП 4ст.). Неконтролируемая АГ. Целевое АД < 130/90 мм.рт.ст. Сахарный диабет 2 типа, индивидуальный целевой уровень HbA1c < 7,5 %. Диабетическая нефропатия. ХБП 4ст. Алиментарно-конституциональное ожирение 2ст. Контакт с большим коронавирусной инфекцией. Z 20,8.

5. Продолжить прием: торасемид 2,5 мг утро; - *фас кеуде*

- Дигоксин 0,125мг. утро 5 дней в неделю.

— Бисопролол (Конкор) 10мг утро- 5мг. вечер

— Лозартан 6,25-12,5мг вечер по АД с контролем калия, креатинина крови.

— Аторвастатин 40 мг вечер

— Дабигатран (прадакса) 150мг.х 2раза.

(Вероятнее всего кс. РИТ не до 60. 2N/
при повышении АД каптоприл 12,5 (25) мг под язык или моксонидин 0,2 (0,4) мг

— Гликлазид МВ 90мг. утро; Инс. Ринса 12-14ед.х 2раза утро-вечер с контролем гликемии.

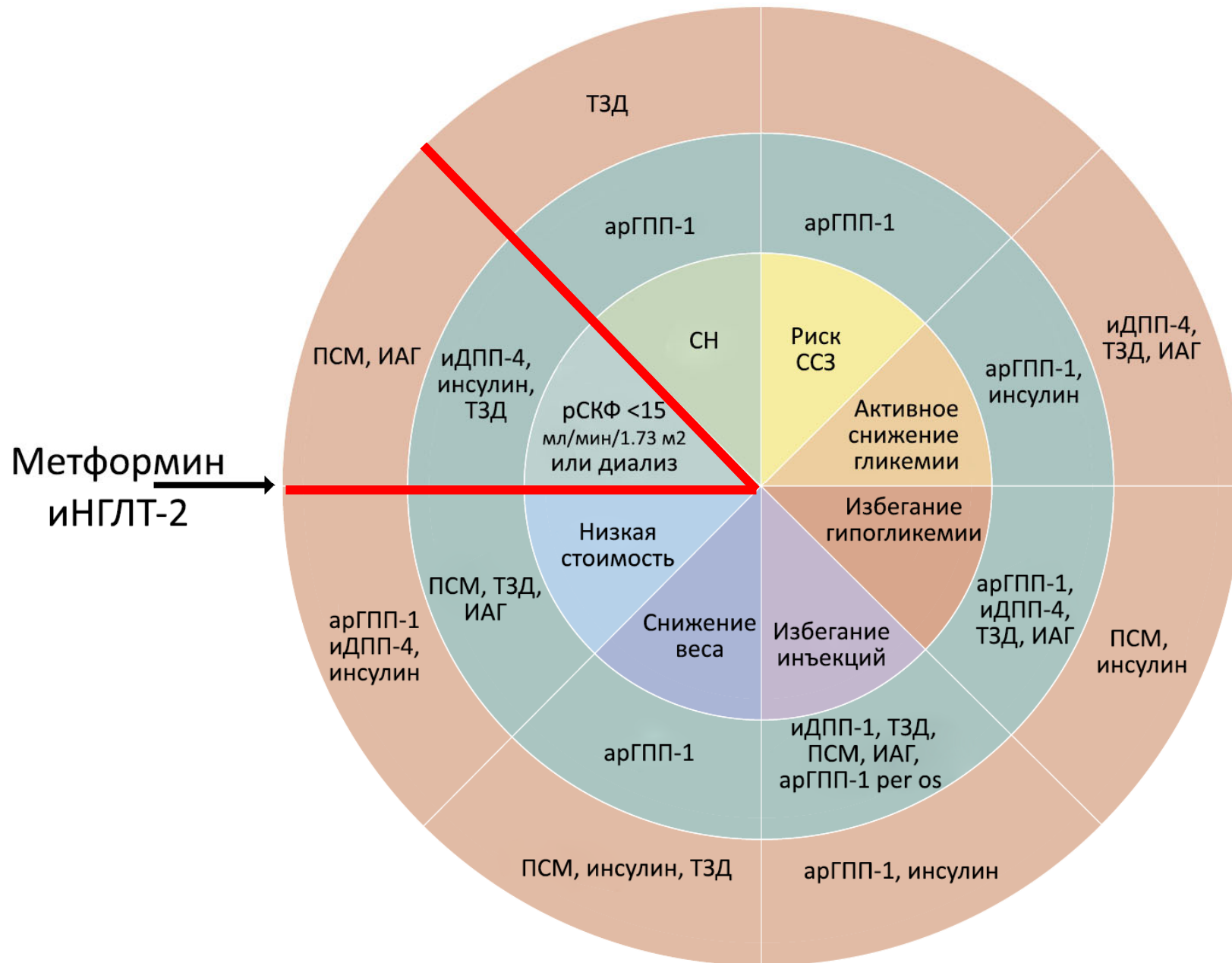
6. Проведения коронароангиографии амбулаторно.

Контроль АД и ритма в течение 14 дней
ВОИ

На приеме ЧСС 118 в мин, среднесуточная ЧСС 117 в мин
pСКФ 22 мл/мин/1.73 м²

Препарат	Доза препарата в зависимости от функции почек		
	30–59 мл/мин	15–29 мл/мин	<15 мл/мин
Варфарин (МНО)	90%	80%	Индивидуально
Апиксабан	5 мг 2 раза*	2.5 мг 2 раза	Не показан
Ривароксабан	15 мг	15 мг	Не показан
Эдоксабан	30 мг**	30 мг**	Не показан
Дабигатран	110 мг 2 раза	Не показан	Не показан
Бисопролол	100%	50-75%	50%
Гидрохлоротиазид	100%	100%	Не показан
Дигоксин	75%	50%	25%
Каптоприл	75%	50-75%	50%
Лизиноприл	75%	50%	25-50%
Рамиприл	50%	25-50%	25%
Сакубитрил-валсартан	100%	50%	25%
Спиронолактон	100%	50%	Не показан
Эналаприл	50–100%	50%	25%
Эплеренон	50%	Не показан	Не показан

* — при креатинине ≥ 133 мкмоль/л + возраст ≥ 80 лет или вес ≤ 60 кг, ** — доза снижается до 15 мг если вес ≤ 60 кг или применяется верапамил



5. Продолжить прием: торасемид 2,5 мг утро; - *эфар кеурен*
- Дигоксин 0,125мг. утро 5 дней в неделю.
— Бисопролол (Конкор) 10мг утро- 5мг. вечер
— Лозартан 6,25-12,5мг вечер по АД с контролем калия, креатинина крови.
— Аторвастатин 40 мг вечер
— Дабигатран (прадакса) 150мг.х 2раза. (*Варфарин 2,5мг по РИТ вместо 4,0, 2,0*)
при повышении АД каптоприл 12,5 (25) мг под язык или моксонидин 0,2 (0,4) мг
— Гликлазид МВ 90мг. утро; Инс. Ринса 12-14ед.х 2раза утро-вечер с контролем гликемии.
6. Проведения коронароангиографии амбулаторно. *Контроль сахара и холестерина в крови*



Кардиоаритмологический центр

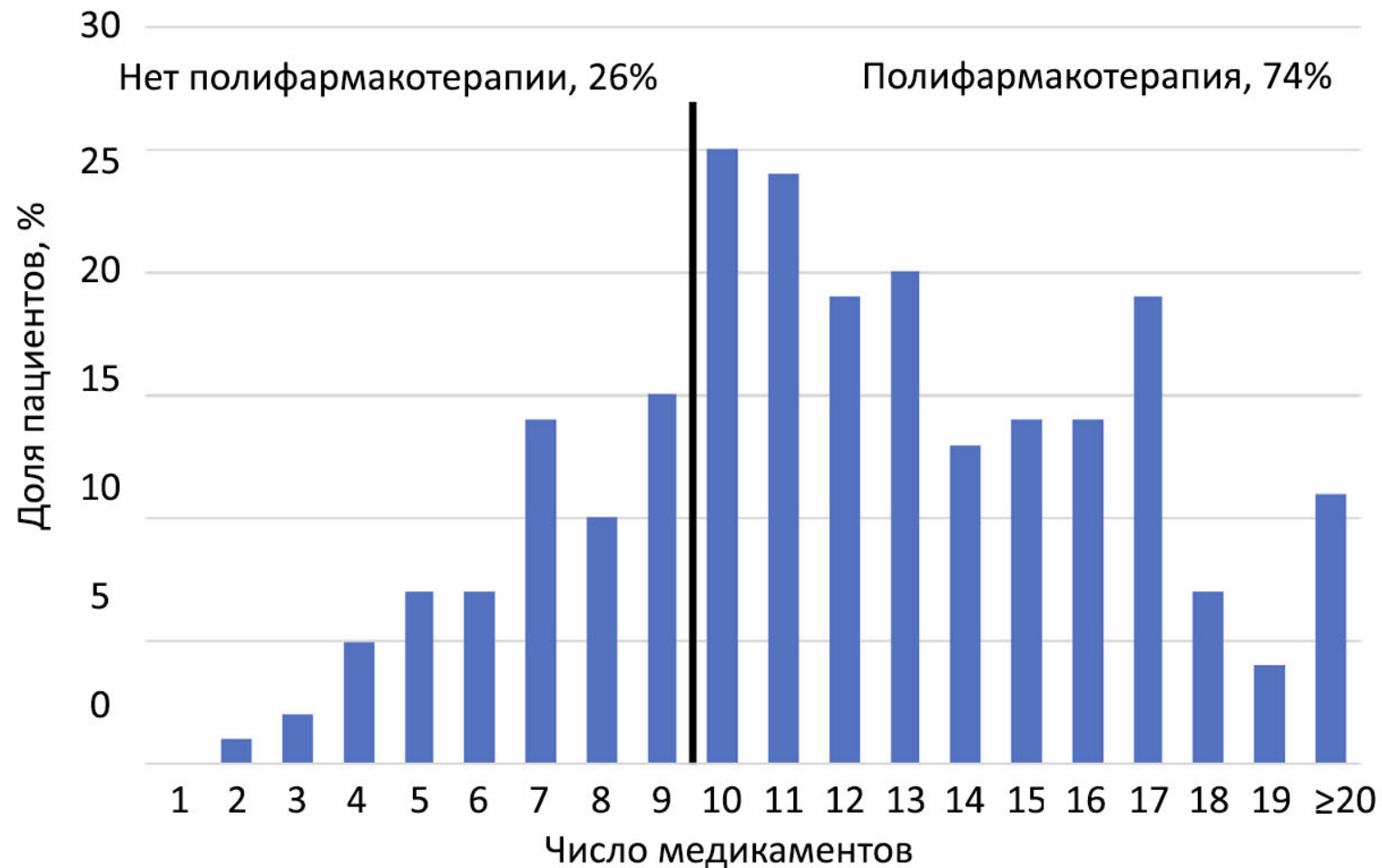
Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования

664049, Иркутск, м-н Юбилейный, 100 к.4, офис 317, тел.: (3952)467076, email: cor-2009@yandex.ru, сайт: therapy.irkutsk.ru/cor.htm

Заключение:

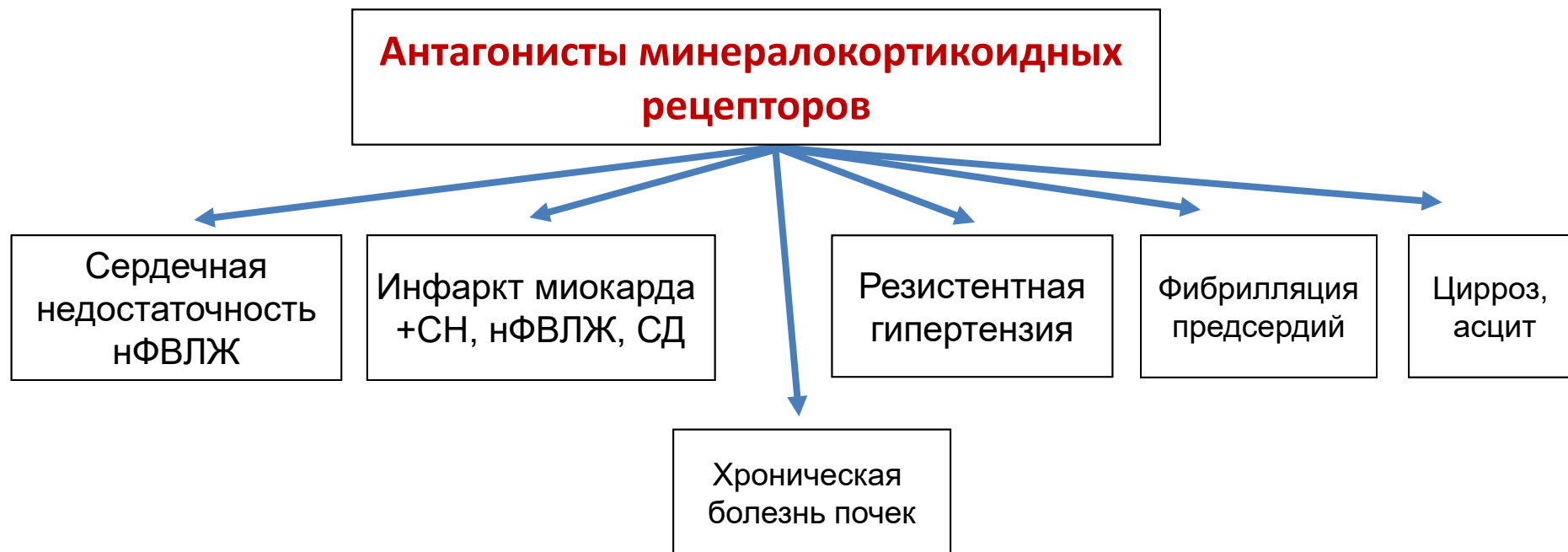
1. Приступы сердцебиения (фибрилляции предсердий) в 2014 и 2016 до 2 ч, с 21.01.2021 до настоящего времени с одышкой. = **аритмогенная сердечная недостаточность**
2. Можно попробовать восстановить синусовый ритм:
кордарон - 600 мг (3 т.) в течение 2 недель, затем 200 мг. (1 т.) ежедневно без перерывов. Через 2 мес. оценить эффект и сдать анализы на гормоны щитовидной железы (ТТГ, свободный Т4).
3. Если не поможет: контролировать частоту сокращений сердца с помощью метопролола тартрата - 50-75-100 мг 2 раза с интервалом в неделю, добиваясь частоты 60-80 в покое.
4. Отменить дигоксин, бисопролол.
5. Варфарин по МНО ~2.5 (2.0-3.0) вместо дабигатрана.
6. Для контроля гликемии не показан гликлазид - заменить на вилдаглиптин 50 мг однократно.
7. Регулярная длительная ходьба.
8. Оформить инвалидность.

Полифармакотерапия при сердечной недостаточности



Полифармакотерапия – проблема коморбидности

Препараты	Коморбидные болезни						
	ИБС	Гипертензия	ФП	Диабет	ХБП	СН	Цирроз
иАПФ, БРА	+	++	+	+	++	++	
аМКР	+	+	+		+/-	++	++
β-блокаторы	++	++	++			++	++
Ранолазин	++		++	+			--
Статины	++		+	++/-	+		+
Метформин	+			++	+	+	
иНГЛТ-2	+	+		++	++	++	



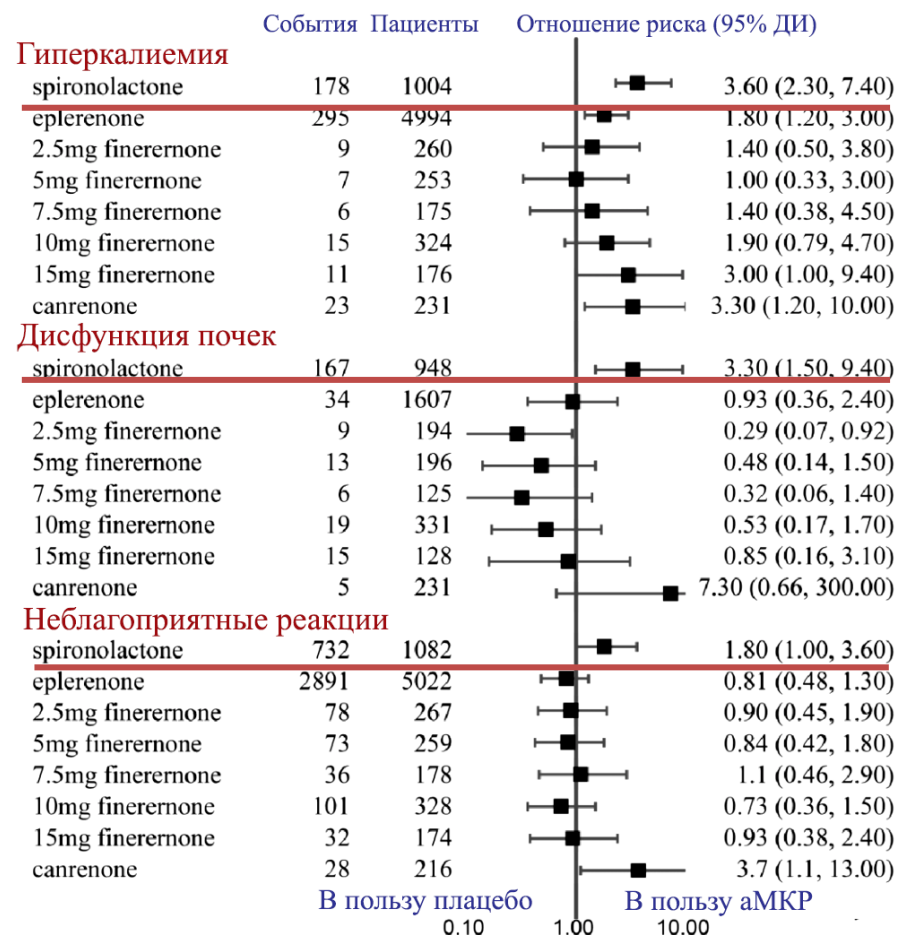
Селективность аМКР

	РЕЦЕПТОРЫ			
	Минерало кортикоидные	Глюко кортикоидные	Андрогенные	Прогестероновые
	MR K_i (μ M)	GR K_i (μ M)	AR K_i (μ M)	PR K_i (μ M)
Эплеренон	0.12	1.8	8.9	29
Спиронолактон	0.0023	0.033	0.039	0.40



Гинекомастия, аменорея,
гирсутизм, эректильная
дисфункция ...

Сравнение аМКР при сердечной недостаточности

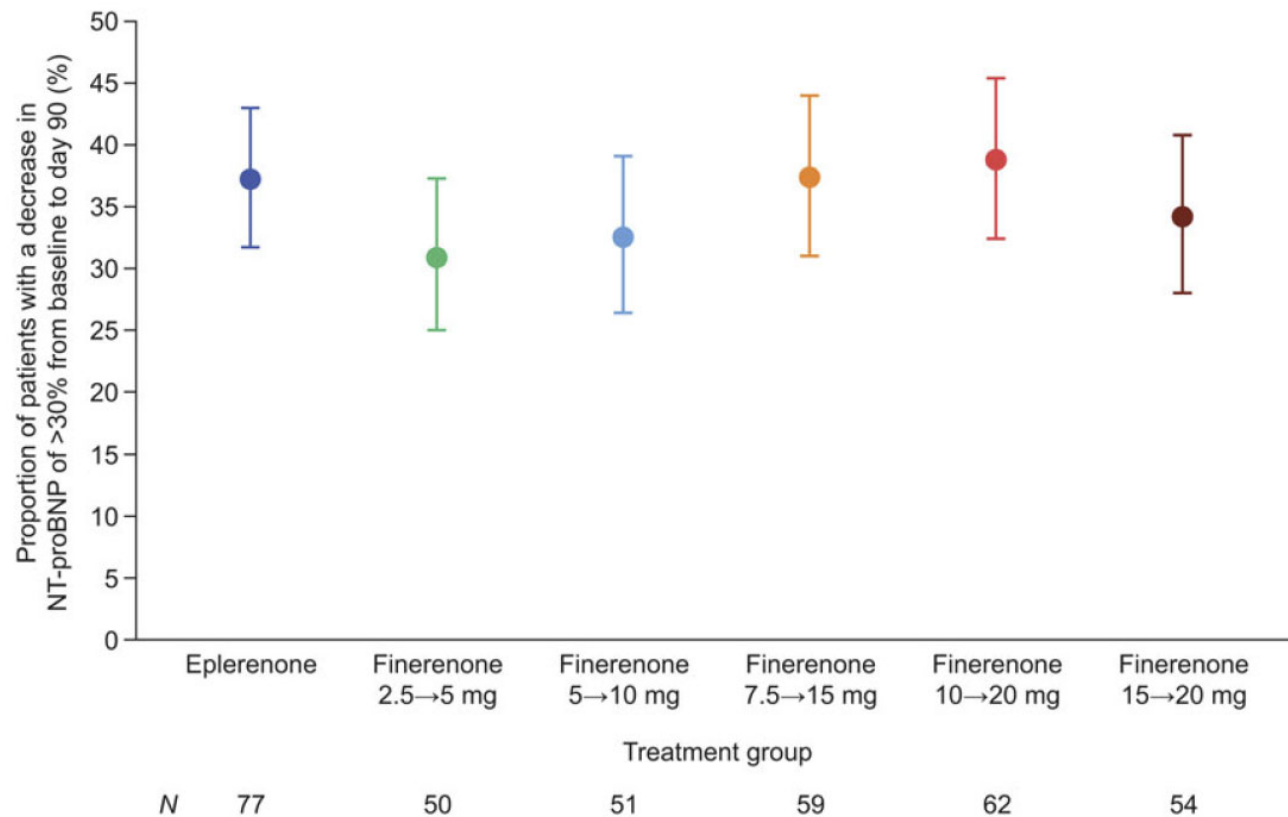


Спиронолактон чаще вызывает неблагоприятные реакции, чем селективные эплеренон и финеренон

Метаанализ

Yang P, Shen W, Chen X, et al. Comparative efficacy and safety of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure: a network meta-analysis of randomized controlled trials. Heart Fail Rev. 2019;24(5):637-646.

Финеренон vs эплеренон при СН и диабете

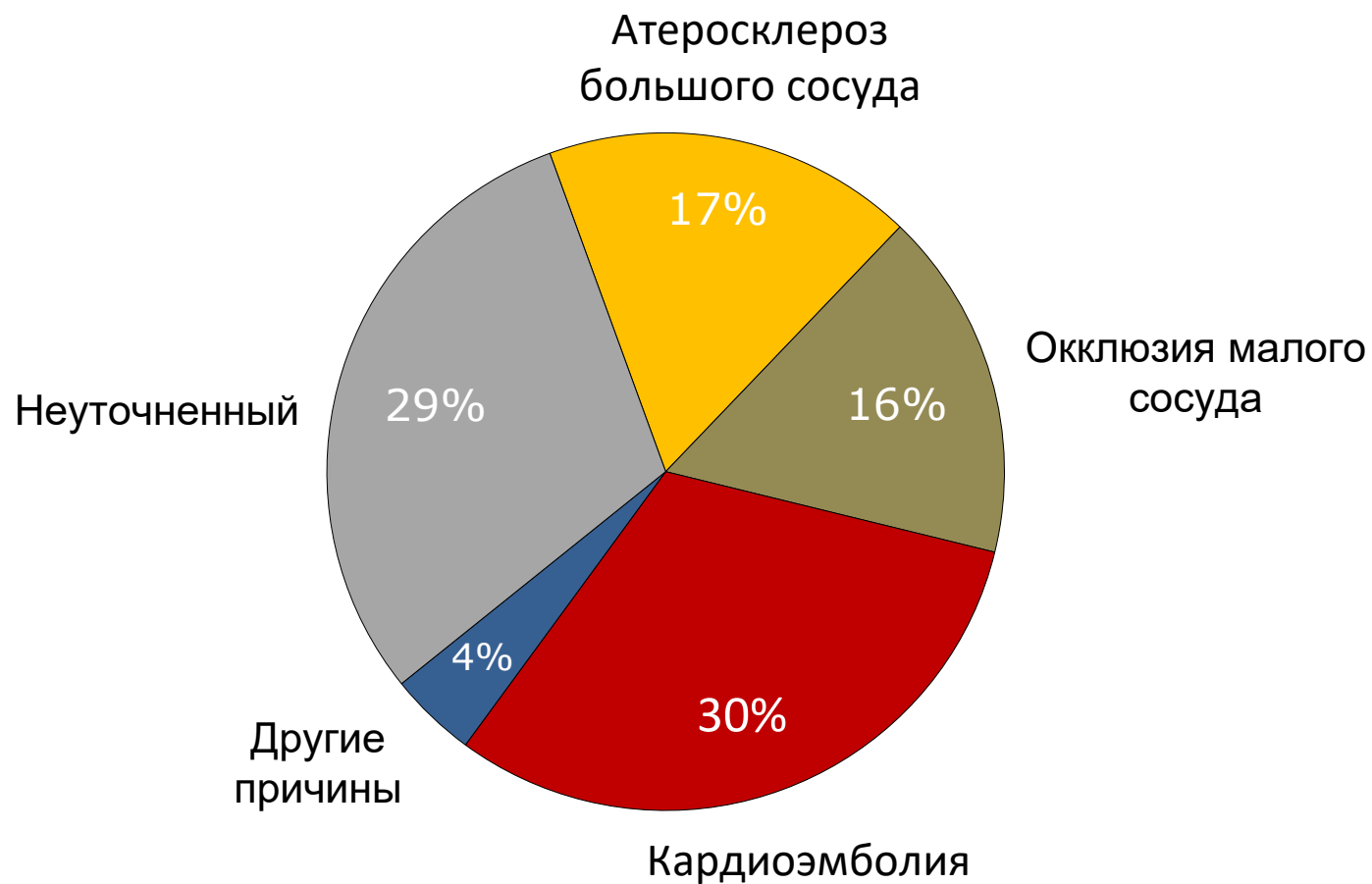


**Снижение NT-proBNP >30% от исходного
а финеренона и эплеренона было сопоставимым**

ARTS-HF

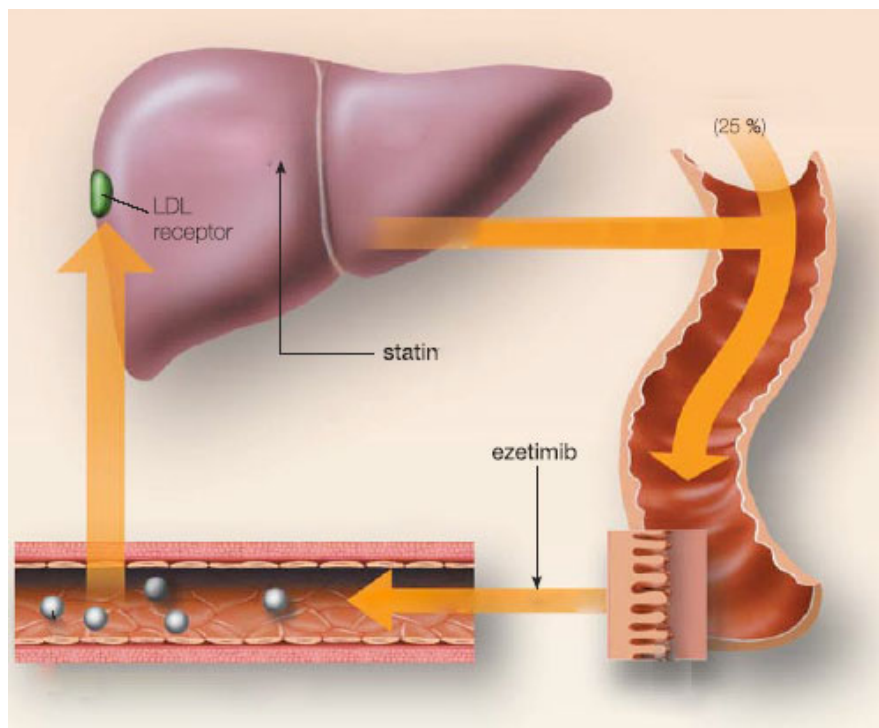
Filippatos G, Anker SD, Böhm M, et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. Eur Heart J. 2016 Jul 14;37(27):2105-14.

Типы ишемического инсульта



**Поиск причины ишемического инсульта
и профилактика часто недостаточны**

Лечение атеросклеротических заболеваний



Максимальная доза
статинов (розувастатин 40 мг,
аторвастатин 80 мг)
+ диета

**Цель: снижение холестерина ЛНП
>50% от исходного + <1.4 ммоль/л**

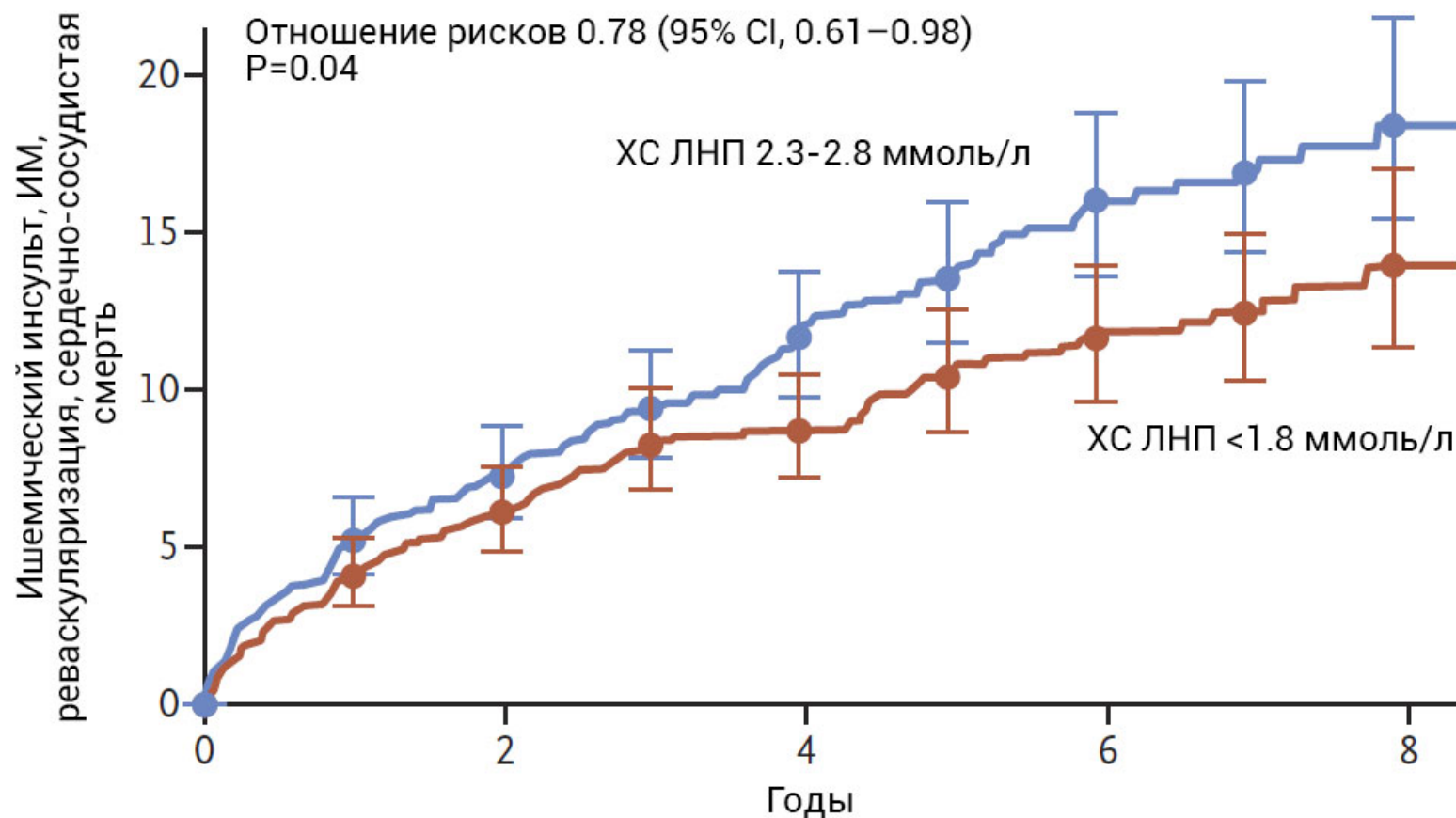


± Эзетимиб 10 мг



**± Ингибитор PCSK9
(алирокумаб 150 мг п/к через 2 нед,
эволокумаб 140 мг п/к через 2 нед
420 мг ежемесячно)**

Интенсивная терапия после ишемического инсульта



Интенсивная терапия (статины ± эзетимиб) снижает сердечно-сосудистые риски после ишемического инсульта

TST

Amarenco P, Kim J, Labreuche J, et al. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. N Engl J Med. 2020; 382:9-19.

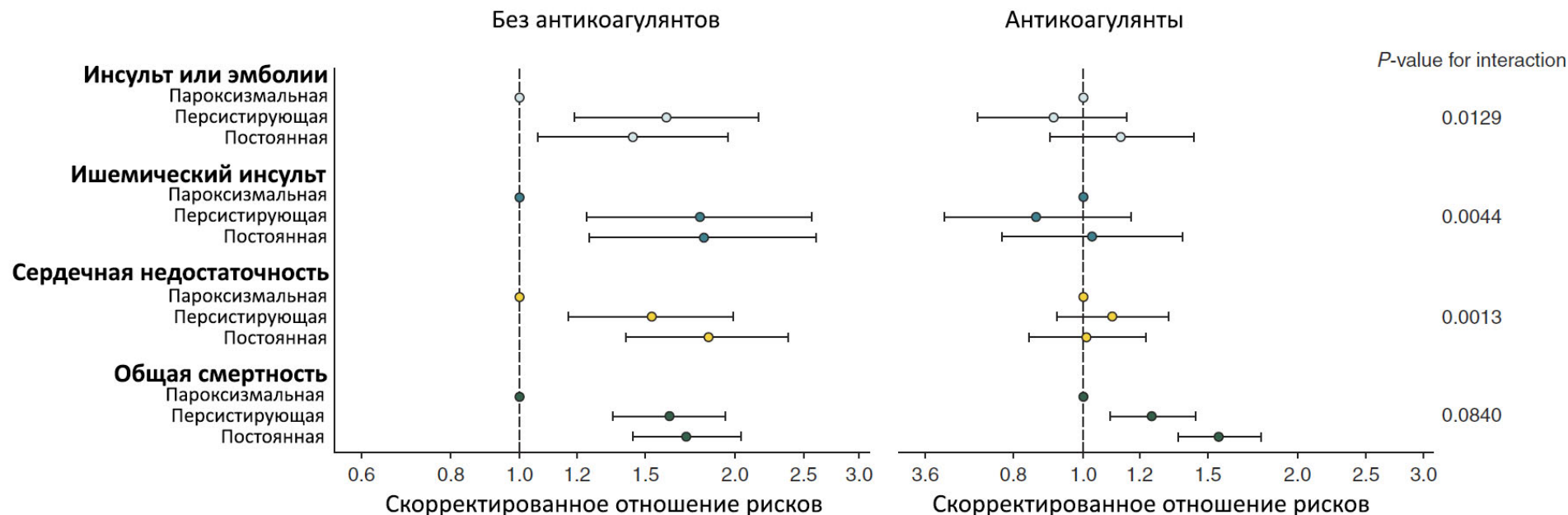
Диагностика фибрилляции предсердий



AF-SCREEN

Schnabel Renate B, Haeusler Karl Georg, Healey Jeffrey S, et al. Searching for Atrial Fibrillation Poststroke. Circulation. 2019;22:1834-1850.

Длительность ФП и сердечно-сосудистые риски



Чем выше нагрузка ФП, тем чаще ишемический инсульт, эмболии, сердечная недостаточность.

Контроль сердечного ритма (антиаритмики, абляция) сложнее, но улучшает качество жизни.

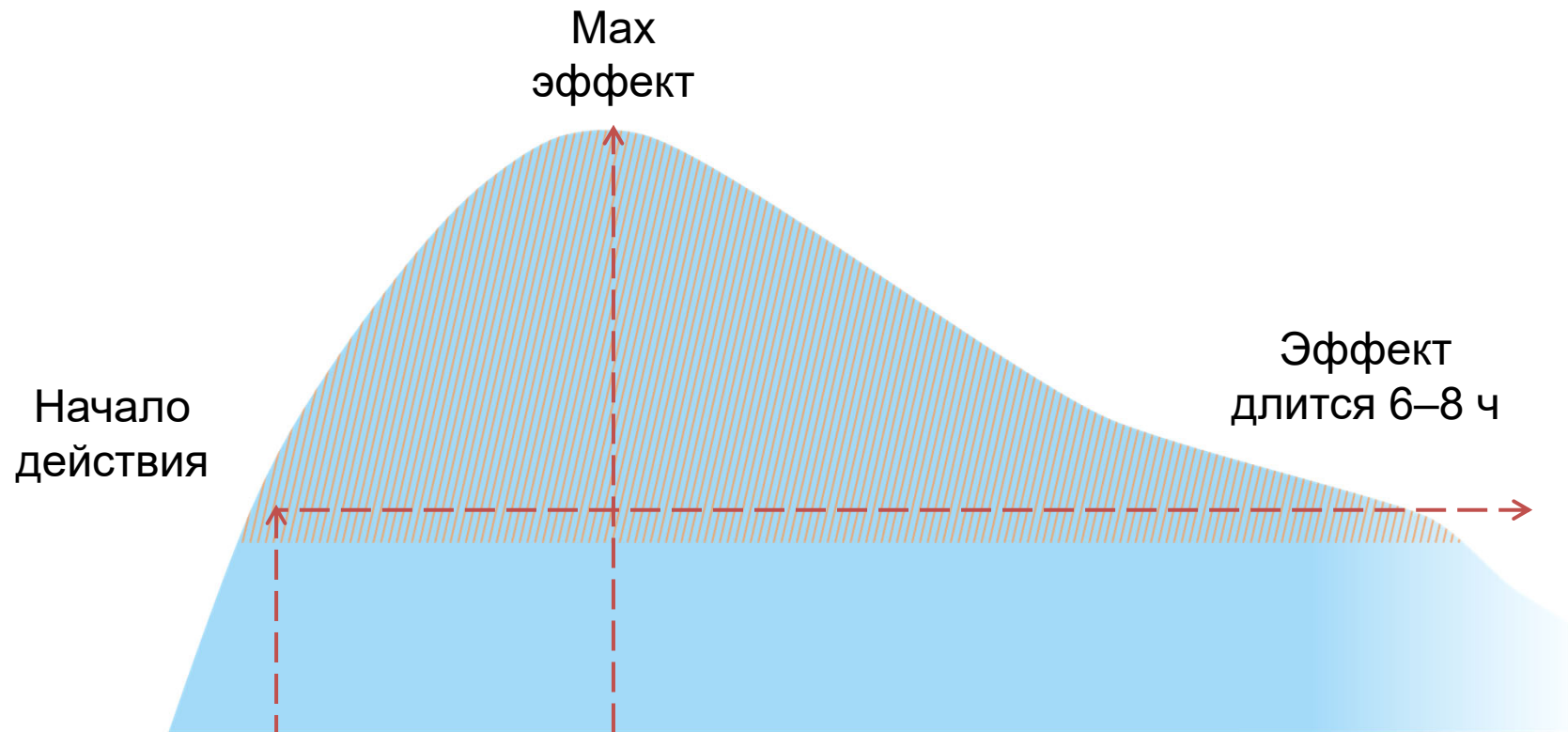
GARFIELD-AF

Atar D, Berge E, Le Heuzey J, et al. The association between patterns of atrial fibrillation, anticoagulation, and cardiovascular events. EP Europace. 2020;2:195-204.



Этацизин может использоваться для лечения экстрасистол и ФП без выраженной коронарной болезни и сердечной недостаточности

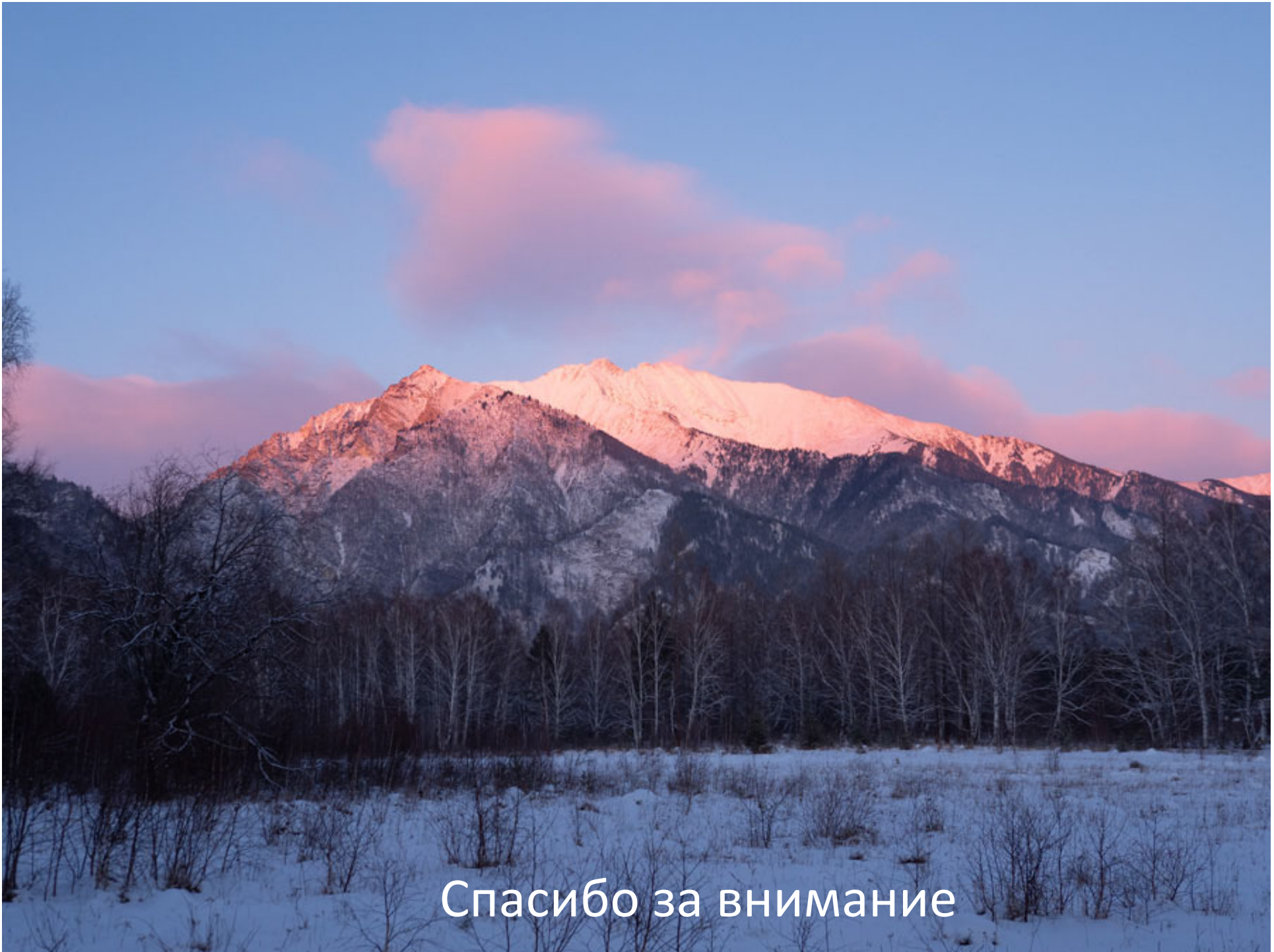
Антиаритмическое действие этацизина



Появляется в крови
через 30–60 minutes

Max концентрация в
плазме через 2.5–3 ч

**Препараты IC класса различаются.
Этацизином 100 мг можно восстанавливать синусовый ритм.**



Спасибо за внимание