

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

ISSN 1819-6446 (Print)
ISSN 2225-3653 (Online)

11(4)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2015

CYP3A4 and CYP2C19: clopidogrel antiplatelet effect in ACS patients

CYP3A4 и CYP2C19: антиагрегантный эффект клопидогрела при ОКС

Гиперурикемия как предиктор ХСН

Эффективность затрат на анализ реактивности тромбоцитов с помощью VerifyNow P2Y₁₂ после ОКС

Натрийуретические пептиды при фибрилляции предсердий

Противоревматическая терапия и диастолическая дисфункция при ревматоидном артрите

Инновации в кардиологии: от удивления к привычке

Продолжительность сна с позиций кардиолога

Цитопротекторы при кальцинированном аортальном клапане и ИБС

Представлен в EMBASE, DOAJ, Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory, Cyberleninka и Российском индексе научного цитирования

www.rpcardio.ru, www.rpcardio.com

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



Российское
кардиологическое общество

Государственный
научно-исследовательский
центр профилактической
медицины

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов • Выходит с 2005 г.

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ 2015; т.11, №4 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2015; v.11, N 4

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия 30.12.2004 (ПИ № ФС 77-19339).
Соучредители – физические лица.

Тираж: 5000. Периодичность: 6 раз в год

Подписной индекс «Роспечати»:

20168 - для индивидуальных подписчиков

20169 - для предприятий и учреждений

Подписной индекс «Пресса России»:

81306 - для индивидуальных подписчиков

81309 - для предприятий и учреждений

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» допускается только с письменного разрешения Издателя ООО «Столичная Издательская Компания»

Журнал включен в перечень рецензируемых научных журналов и изданий ВАК

Представлен в EMBASE, DOAJ, Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory, Cyberleninka и Российском индексе научного цитирования

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте журнала www.rpcardio.ru, www.rpcardio.com и на сайте Научной Электронной Библиотеки www.elibrary.ru

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала

Адрес редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 332

Тел. +7 (499) 553-68-47. E-mail: otsec@sticom.ru

Editorial office address:

Petroverigsky per. 10, room 332. Moscow 101990

Ph. +7 (499) 553-68-47. E-mail: otsec@sticom.ru

Отпечатано:

ООО «Технология ЦД»

119606, г.Москва, Проспект Вернадского, д.84. корп.2



Столичная
Издательская
Компания

Издатель: ООО «Столичная

Издательская Компания»

107076, Москва, Стромынка, 19-2

Тел: +7 (495) 585-44-15 (размещение рекламы)

E-mail: rpc@sticom.ru

URL: www.rpcardio.ru, www.rpcardio.com

Директор по маркетингу и продажам

Васильева И.В.

Marketing and Sales Manager

Vasilyeva I.V.

Дизайн, верстка

Меликан Т.Г.

Design, desktop publishing

Melikyan T.G.

Администратор сайта

Шипилов К.А.

Website Manager

Shipilov K.A.

Номер подписан в печать 24 августа 2015 г. Цена свободная.

© РФК, 2005-2015

© ООО «Столичная Издательская Компания», 2015

Главный редактор

Оганов Р.Г.

Editor-in-Chief

Oganov R.G.

Заместители главного редактора

Бойцов С. А.

Марцевич С. Ю.

Шальнова С. А.

Deputies Editor-in-Chief

Boytsov S.A.

Martsevich S.Yu.

Shalnova S.A.

Ответственный секретарь

Смирнова М. И.

Executive Editor

Smirnova M.I.

Выпускающий редактор

Лишута А. С.

Managing Editor

Lishuta A. S.

Редакционная коллегия

Александров Ан. А. (Москва)

Аничков Д. А. (Москва)

Ахмеджанов Н. М. (Москва)

Бурцев В. И. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Гиляревский С. Р. (Москва)

Голиков А. П. (Москва)

Горбунов В. М. (Москва)

Деев А. Д. (Москва)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Дошечин В. Л. (Москва)

Драпкина О.М. (Москва)

Задонченко В. С. (Москва)

Закирова А. Н. (Уфа)

Калинина А. М. (Москва)

Колос И. П. (Москва)

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

Концевая А. В. (Москва)

Кутишенко Н. П. (Москва)

Кухарчук В. В. (Москва)

Латфуллин И. А. (Казань)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)

Лукьянов М. М. (Москва)

Мартынов А. И. (Москва)

Матюшин Г. В. (Красноярск)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Никитин Ю. П. (Новосибирск)

Перова Н. В. (Москва)

Подзолков В. И. (Москва)

Поздняков Ю. М. (Жуковский)

Савенков М. П. (Москва)

Сулимов В. А. (Москва)

Ткачёва О. Н. (Москва)

Фишман Б. Б. (Великий Новгород)

Чазова И. Е. (Москва)

Шалаев С. В. (Тюмень)

Шостак Н. А. (Москва)

Якусевич В. В. (Ярославль)

Якушин С. С. (Рязань)

Editorial Board

Alexandrov An. A. (Moscow)

Anichkov D. A. (Moscow)

Akhmedzhanov N. M. (Moscow)

Burtsev V. I. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Gilyarevskiy S. R. (Moscow)

Golikov A. P. (Moscow)

Gorbulov V.M (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Dovgalevsky P. Ya. (Saratov)

Doshchitsin V. L. (Moscow)

Drapkina O.M. (Moscow)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Zakirova A. N. (Ufa)

Kalinina A. M. (Moscow)

Kolos I. P. (Moscow)

Konradi A. O. (St-Petersburg)

Kontsevaya A. V. (Moscow)

Kutishenko N. P. (Moscow)

Kukharchuk V. V. (Moscow)

Latfullin I. A. (Kazan)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)

Loukianov M. M. (Moscow)

Martynov A. I. (Moscow)

Matyushin G. V. (Krasnoyarsk)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Nikitin Yu. P. (Novosibirsk)

Perova N. V. (Moscow)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovsky)

Savenkov M. P. (Moscow)

Sulimov V. A. (Moscow)

Tkacheva O. N. (Moscow)

Fishman B. B. (Veliky Novgorod)

Chazova I. Ye. (Moscow)

Shalaev S. V. (Tyumen)

Shostak N. A. (Moscow)

Yakusevich V. V. (Yaroslavl)

Yakushin S. S. (Ryazan)

Международный редакционный совет

Адамян К. Г. (Ереван, Армения)

Вардас П. (Ираклион, Греция)

Виджайрагхаван Г. (Тируванантапурам, Индия)

ДеМария А. (Сан-Диего, США)

Джусипов А. К. (Алматы, Казахстан)

Кенда М.Ф. (Любляна, Словения)

Коваленко В.Н. (Киев, Украина)

Курбанов Р. Д. (Ташкент, Узбекистан)

Мрочек А. Г. (Минск, Беларусь)

Попович М. И. (Кишинев, Молдова)

Пушка П. (Хельсинки, Финляндия)

Стаченко С. (Эдмонтон, Канада)

Цинамдзгвривили Б. В. (Тбилиси, Грузия)

International Advisory Board

Adamjan K. G. (Erevan, Armenia)

Vardas P. (Heraklion, Greece)

Vijayaraghavan G. (Thiruvananthapuram, India)

DeMaria A. (San Diego, USA)

Dzhusipov A. K. (Almaty, Kazakstan)

Kenda M. F. (Ljubljana, Slovenia)

Kovalenko V. N. (Kyiv, Ukraine)

Kurbanov R. D. (Tashkent, Uzbekistan)

Mrochek A. G. (Minsk, Belarus)

Popovich M. I. (Kishinev, Moldova)

Puska P. (Helsinki, Finland)

Stachenko S. (Edmonton, Canada)

Tsinamdzgvrvishvili B. V. (Tbilisi, Georgia)

С Правилами публикации авторских материалов в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» можно ознакомиться на сайте www.rpcardio.ru/www.rpcardio.com (раздел «Для авторов»). Все статьи, поступающие в редакцию для публикации, проверяются на плагиат

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Влияние метаболической активности изофермента CYP3A4 и полиморфных маркеров гена CYP2C19 на антиагрегантный эффект клопидогрела у больных с острым коронарным синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство**
К.Б. Мирзаев, Р.Е. Казаков, В.В. Смирнов,
Д.А. Андреев, Д.А. Сычев344

- Гиперурикемия как предиктор хронической сердечной недостаточности**
М.В. Ледяхова, С.Н. Насонова, С.Н. Терещенко355

- Оценка эффективности затрат на анализ реактивности тромбоцитов с помощью методики VerifyNow P2Y₁₂ у пациентов после острого коронарного синдрома**
А.В. Рудакова, Н.В. Ломакин359

- Изменение уровня натрийуретических пептидов у пациентов с фибрилляцией предсердий при лечении антиаритмическими препаратами**
В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, И.Ж. Лория365

- Использование многоканальной объемной сфигмографии для кардиоангиологического скрининга взрослого населения**
Р.А. Хохлов, Н.И. Остроушко, А.Э. Гайдашев,
Д.В. Кирсанов, Н.М. Ахмеджанов371

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

- Ведение пациентов с выраженной дислипидемией в реальной клинической практике**
В.А. Корнева, Т. Ю. Кузнецова,
Е.С. Карпова, К.И. Рупасова380

- Отношение к лечению сердечно-сосудистых заболеваний: опрос пациентов государственных поликлиник и частных клиник**
О.Н. Семенова, Е.А. Наумова, Ю.Г. Шварц385

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КАРДИОЛОГИИ

- Результаты пилотного исследования влияния цитиколина и пирибедила на состояние когнитивных функций у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования**
М.М. Петрова, С.В. Прокопенко, О.В. Еремина,
Г.В. Матюшин, В.А. Сакович, Д.Б. Дробот,
Е.Ю. Можейко, Д.С. Каскаева391

- Влияние противоревматической терапии, проводимой в соответствии с принципом стратегии «treat-to-target», на диастолическую дисфункцию левого и правого желудочков у больных ранним ревматоидным артритом в течение 18 месяцев наблюдения**
И.Г. Кириллова, Д.С. Новикова, Т.В. Попкова,
Ю.Н. Горбунова, Е.И. Маркелова, Ю.О. Корсакова,
О.А. Фомичева, А.В. Волков, Е.Л. Лучихина,
Н.В. Демидова, К.А. Касумова, С.А. Владимиров,
М.А. Канонирова, Г.Л. Лукина, А.А. Новиков,
Е.Н. Александрова, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов398

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

- Influence of the CYP3A4 isoenzyme metabolic activity and CYP2C19 gene polymorphisms on clopidogrel antiplatelet effect in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention**
K.B. Mirzaev, R.E. Kazakov, V.V. Smirnov,
D.A. Andreev, D.A. Sychev344

- Hyperuricemia as a predictor of chronic heart failure**
M.V. Ledyakhova, S.N. Nasonova, S.N. Tereshchenko355

- Evaluation of cost-effectiveness of platelet reactivity analysis using the VerifyNow P2Y₁₂ assay in patients after acute coronary syndrome**
A.V. Rudakova, N.V. Lomakin359

- Changes in the level of natriuretic peptides in patients with atrial fibrillation treated with antiarrhythmic drugs**
V.I. Podzolkov, A.I. Tarzimanova, I.Z. Loriya365

- Multi-channel volume sphygmography in cardioangiological screening of the adult population**
R.A. Khokhlov, N.I. Ostroushko, A.E. Gaydashev,
D.V. Kirsanov, N.M. Akhmedzhanov371

PREVENTIVE CARDIOLOGY AND PUBLIC HEALTH

- The treatment of severe dyslipidemia in real clinical practice**
V.A. Korneva, T.Yu. Kuznetsova,
E.S. Karpova, K.I. Rupasova380

- Relationship for treatment of cardiovascular disease: a survey of patients of state and private clinics**
O.N. Semenova, E.A. Naumova, Yu.G. Shvarts385

ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY

- Pilot study results of the influence of citicoline and piribedil on cognitive function in patients with ischemic heart disease after coronary artery bypass surgery**
M.M. Petrova, S.V. Prokopenko, O.V. Eremina,
G.V. Matjushin, V.A. Sakovich, D.B. Drobot,
E.Yu. Mozhejko, D.S. Kaskaeva391

- Effect of «treat-to-target» antirheumatic therapy on diastolic dysfunction of the left and right ventricles in patients with early rheumatoid arthritis during 18 months of observation**
I.G. Kirillova, D.S. Novikova, T.V. Popkova,
Yu.N. Gorbunova, E.I. Markelova, Yu.O. Korsakova,
O.A. Fomicheva, A.V. Volkov, E.L. Luchikhina,
N.V. Demidova, K.A. Kasumova, S.A. Vladimirov,
M.A. Kanonirova, G.L. Lukina, A.A. Novikov,
E.N. Aleksandrova, D.E. Karateev, E.L. Nasonov398

ИННОВАЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

**Инновационные технологии в кардиологии:
от удивления к привычке или забвению**

С.Р. Гиляревский, М.В. Голшмид, И.М. Кузьмина404

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

**Продолжительность сна: современный взгляд
на проблему с позиций кардиолога**

О.М. Драпкина, Р.Н. Шепель413

**Эффективность и безопасность лекарств: роль
фармацевтической индустрии**

Ф.И. Белялов420

**Определение нарушений вегетативной нервной
системы в кардиологической практике: фокус
на анализ вариабельности сердечного ритма**

Э.Б. Ахмедова, Б.У. Марданов, М.Н. Мамедов426

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

**Перспективы применения цитопротекторов
в пожилом возрасте на примере кальцинированного
аортального стеноза и ишемической болезни сердца**

Н.Ю. Карпова, М.А. Рашид, Н.А. Шостак,
И.В. Погонченкова, Т.В. Казакова431

НАШИ УЧИТЕЛЯ

Сеять разумное, доброе, вечное

С.Р. Гиляревский438

ИНФОРМАЦИЯ

**Российский национальный конгресс кардиологов
22-25 сентября 2015, Москва**

Информационное письмо440

4-я Всероссийская конференция

**«Противоречия современной кардиологии:
спорные и нерешенные вопросы» и 3-й Форум
молодых кардиологов, 16-17 ноября 2015, Самара**

Информационное письмо443

**V Научно-образовательная конференция кардиологов
и терапевтов Кавказа, 27-28 октября 2015, Нальчик**

Информационное письмо444

Подписка на журнал447

INNOVATIVE CARDIOLOGY

**Innovative technologies in cardiology:
from surprise to habit or forgetfulness**

S.R. Gilyarevskiy, M.V. Golshmid, I.M. Kuz'mina404

POINT OF VIEW

**Sleep duration: modern view of the problem
from the standpoint of a cardiologist**

O.M. Drapkina, R.N. Shepel'413

**Drugs efficiency and safety:
the role of pharmaceutical industry**

F.I. Belyalov420

**Disorders of the autonomic nervous system
in the cardiology practice: focus on the analysis
of heart rate variability**

E.B. Akhmedova, B.U. Mardanov, M.N. Mamedov426

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

**Prospects for cytoprotectors use in the
elderly patients with calcified aortic stenosis
and ischemic heart disease**

N.Yu. Karpova, M.A. Rashid, N.A. Shostak,
I.V. Pogonchenkova, T.V. Kazakova431

OUR MENTORS

to sow reasonable, kind, eternal

S.R. Gilyarevskiy438

INFORMATION

**Russian National Congress of Cardiology,
22-25 September 2015, Moscow**

Information letter440

**4th All-Russia Conference "Contradictions
of the modern cardiology: controversial and open
questions" and 3rd Forum of the Young Cardiologists,
16-17 November 2015, Samara**

Information letter443

**V Caucasus scientific and educational conference of cardiology
and internal medicine, 27-28 October, 2015, Nalchik**

Information letter444

Subscription to the journal447

INFLUENCE OF THE CYP3A4 ISOENZYME METABOLIC ACTIVITY AND CYP2C19 GENE POLYMORPHISMS ON CLOPIDOGREL ANTIPLATELET EFFECT IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME UNDERGOING PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

K.B. Mirzaev¹, R.E. Kazakov², V.V. Smirnov³, D.A. Andreev⁴, D.A. Sychev¹

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Barricadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995, Russia

² Research Center for Evaluation of Medical Products. Petrovsky bulv. 8, Moscow, 127051 Russia

³ State Research Center Institute of Immunology, Federal Medical-Biological Agency of Russia.

Kashirskoye shosse, 24-2, Moscow, 115478 Russia

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991, Russia

Aim. Carriership of CYP2C19*2 allelic variant and reduced CYP3A4 activity can affect the formation of clopidogrel's active metabolite and, respectively, its antiplatelet effect. We sought to determine the impact of CYP3A4 isoenzyme activity and CYP2C19 polymorphisms on platelet aggregation.

Material and methods. The study included 81 patients with acute coronary syndrome (ACS) and subsequent percutaneous coronary intervention (PCI): 64 males and 17 females, mean age 63.9±10.9 years. CYP2C19 allelic variants were detected by the method of real-time polymerase chain reaction. CYP3A4 isoenzyme activity was estimated by urinary 6-β-hydroxycortisol/free cortisol ratio (6-OHC/FC) using the method of high-performance liquid chromatography. Platelet functional activity was evaluated by a portable aggregometer - the VerifyNow P2Y₁₂ assay.

Results. Logistic regression analysis has demonstrated significantly increased risk of clopidogrel resistance in patients-carriers of the CYP2C19*2 polymorphism (p=0.022). CYP2C19*2 non-carriers had significantly higher mean platelet inhibition percentage as compared with the carriers of this allele: 30.7±20.1 in the CYP2C19*1/*1 group vs 18.2±16.4 in the CYP2C19*1/*2 one (p=0.03). Clopidogrel laboratory resistance (P2Y₁₂ Reaction Units (PRU)>208) was found out to be higher in the CYP2C19*2-carriers as compared with non-carriers: 53.8% in the patients with the CYP2C19*1/*2 genotype and 16.2% in subjects with the CYP2C19*1/*1 genotype (odds ratio [OR]=1.8; 95% confidence interval [95% CI]: 1.0–3.2; p=0.0067). Linear regression analysis has revealed that smaller mean diameter of stent slightly reduces the risk of clopidogrel resistance development. No significant distinctions in urinary 6-OHC/FC ratios (the marker of CYP3A4 activity) were observed: 3.4±2.8 in the PRU>208 group and 3.2±3.0 in the PRU<208 group (p=0.8). Besides, no significant correlation between platelet activity and the 6-OHC/FC ratio was found (p=0.84).

Conclusion. CYP2C19*2-carriership in ACS patients undergoing PCI significantly increases the risk of clopidogrel laboratory resistance. The urinary 6-OHC/FC ratio (as a marker of CYP3A4 isoenzyme activity) does not correlate with platelet functional activity.

Key words: CYP2C19*2; acute coronary syndrome; CYP3A4; pharmacogenetics; clopidogrel; P2Y₁₂-receptor blockers.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(4):344–354

Влияние метаболической активности изофермента CYP3A4 и полиморфных маркеров гена CYP2C19 на антиагрегантный эффект клопидогрела у больных с острым коронарным синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство

К.Б. Мирзаев¹*, Р.Е. Казаков², В.В. Смирнов³, Д.А. Андреев⁴, Д.А. Сычев¹

¹ Российская медицинская академия последилового образования. 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

² Научный центр экспертизы средств медицинского применения. 127051, Москва, Петровский бульвар, 8

³ Государственный научный центр Институт иммунологии, Федеральное медико-биологическое агентство России. 115478, Москва, Каширское шоссе, 24 корп. 2

⁴ Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Цель. Носительство аллельного варианта CYP2C19*2 и снижение активности изофермента CYP3A4 может влиять на процесс образования активного метаболита клопидогрела, и, соответственно, на его антиагрегантный эффект. Целью исследования является оценка влияния активности изофермента CYP3A4 и полиморфных маркеров гена CYP2C19 на функциональную активность тромбоцитов.

Материал и методы. В исследование включено 81 пациент с острым коронарным синдромом (ОКС) и последующим чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ): 64 мужчины и 17 женщин; средний возраст: 63,9±10,9 года. Аллельные варианты гена CYP2C19 определялись методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Активность изофермента CYP3A4 оценивалась через измерение отношения концентрации 6-β-гидрооксикортизола к кортизолу (6-OHC/FC) в утренней моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Функциональная активность тромбоцитов оценивалась с использованием портативного агрегометра VerifyNow P2Y₁₂ assay.

Результаты. Логистический регрессионный анализ показал достоверное повышение риска развития резистентности к клопидогрелу у пациентов-носителей полиморфного маркера CYP2C19*2 (p=0,022). Средний процент ингибирования тромбоцитов был значительно выше у пациентов без CYP2C19*2 по сравнению с носителями данного аллеля: 30,7±20,1 в группе CYP2C19*1/*1 против 18,2±16,4 в группе CYP2C19*1/*2 (p=0,03). Лабораторная резистентность к клопидогрелу (P2Y₁₂ Reaction Units (PRU)>208) оказалась выше среди носителей CYP2C19*2, по сравнению с пациентами без данного аллеля: 53,8% среди пациентов с генотипом CYP2C19*1/*2 и 16,2% с генотипом CYP2C19*1/*1 (отношение шансов [ОШ]=1,8; 95% доверительный интервал [95% ДИ]: 1,0–3,2; p=0,0067). Линейный регрессионный анализ показал, что меньшее значение среднего диаметра стента незначительно снижает риск развития резистентности к клопидогрелу. Значимых различий по показателю 6-OHC/FC в утренней моче (маркер активности CYP3A4) не обнаружено: 3,4±2,8 в группе PRU>208 и 3,2±3,0 в группе PRU<208 (p=0,8). Кроме того, не отмечалось статистически значимой корреляции между активностью тромбоцитов и отношением 6-OHC/FC (p=0,84).

Заключение. Носительство CYP2C19*2 у пациентов с ОКС, подвергнутых ЧКВ, достоверно повышает риск развития лабораторной резистентности к клопидогрелу. Отношение 6-OHC/FC в утренней моче, как маркер активности изофермента CYP3A4, не коррелирует с функциональной активностью тромбоцитов.

Ключевые слова: CYP2C19*2, острый коронарный синдром, CYP3A4, фармакогенетика, клопидогрел, блокаторы P2Y₁₂-рецепторов.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(4):344–354

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): karin05doc@yandex.ru

Author's information:

Karin B. Mirzaev – MD, Junior Researcher, Group of Clinical and Pharmacological Technology of the Research Center, Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Ruslan E. Kazakov – PhD, Head of the Laboratory of Clinical Pharmacogenetics and Personalized Medicine, Research Center for Evaluation of Medical Products

Valeriy V. Smirnov – PhD, Head of the Laboratory of Clinical Pharmacology, State Research Center Institute of Immunology, Federal Medical-Biological Agency of Russia

Denis A. Andreev – MD, PhD, Professor, Chair of the Urgent Cardiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Dmitriy A. Sychev – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Clinical Pharmacology and Therapy; Leading Researcher, Group of Clinical and Pharmacological Technology of the Research Center, Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Сведения об авторах:

Мирзаев Карин Бадавинович – м.н.с. группы клинико-фармакологических технологий, Научно-исследовательский центр РМАПО

Казаков Руслан Евгеньевич – к.б.н., руководитель лаборатории клинической фармакогенетики и персонализированной медицины НЦЭСМП

Смирнов Валерий Валерьевич – к.фарм.н., зав. лабораторией клинической фармакологии ГИЦ Институт иммунологии ФМБА России

Андреев Денис Анатольевич – д.м.н., профессор кафедры неотложной кардиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Сычев Дмитрий Алексеевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии РМАПО, в.н.с. группы клинико-фармакологических технологий НИЦ РМАПО

Platelets activation plays a key role in the development of thrombotic complications at a place of atheroma lesion [1]. Acute coronary syndrome (ACS), ischemic stroke and peripheral arteries thrombotic occlusion are the clinical consequences of such complications [1]. Dual antiplatelet therapy (DAT) comprised of acetylsalicylic acid (ASA) and one of P2Y₁₂-receptor blockers is the standard of ACS patients' treatment regardless of treatment strategy [2-4]. Non-responsiveness to antiplatelet agents is one of the key problems in the prevention of thrombotic events in cardiovascular diseases. So, clopidogrel non-responsiveness may reach 30% [5]. Intrinsic ASA non-responsiveness is rather rare, that is why non-responsiveness to clopidogrel (the most frequently used P2Y₁₂-receptor blocker) deserves more attention. A lot of factors (genetic, clinical, demographic, laboratory and other) influence clopidogrel pharmacodynamics, clinical efficacy and safety [6,7] (Table 1), that is why the response to clopidogrel varies significantly [8,9]. Two-step bioactivation involving enzymes of cytochrome P450 system is necessary to realize the antiplatelet effect of clopidogrel [10]. At that cytochrome P450 enzyme 2C19 plays a key role in the formation of active metabolite R-130964, while other P450 isoenzymes, such as 2B6, 1A2, 3A4, 3A5 and 2C9 are less important [11]. The most prevalent polymorphisms of *CYP2C19* gene are *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, which are responsible for the synthesis of isoenzyme with reduced function and insufficient clopidogrel antiplatelet effect, and *CYP2C19*17*, which is related to the synthesis of isoenzyme with high activity and excessive platelets' inactivation [12]. The *CYP3A4* isoenzyme can also play an important role in changes of clopidogrel antiplatelet effect. Several studies have demonstrated significant interindividual variability of this isoenzyme's activity due to its induction or inhibition by endo- or exogenous substrates, in particular, by drugs. At that *CYP3A4* gene polymorphism was noted as less significant factor determining *CYP3A4* activity [13]. So, phenotypic methods of *CYP3A4* enzyme activity estimation overweigh genotypic ones. These methods are as follows: erythromycin breath test, midazolam test, urinary 6- β -hydrocortisol to free cortisol ratio (6-OHC/FC) assessment and others. Evaluation of 6- β -hydrocortisol to free cortisol ratio in morning urine is the most simple and safe method of *CYP3A4* activity estimation [14].

The aim of our study was to evaluate the influence of *CYP3A4* isoenzyme metabolic activity, *CYP2C19* polymorphisms and different clinical, demographic, laboratory and instrumental factors on platelets' functional activity.

Активация тромбоцитов играет ведущую роль в развитии тромботических осложнений на месте повреждения атеросклеротической бляшки [1]. Клиническими последствиями подобных осложнений является развитие острого коронарного синдрома (ОКС), а так же ишемического инсульта и тромботической окклюзии периферических артерий [1]. Стандартом лечения больных с ОКС, независимо от стратегии лечения, является двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ), в состав которой входит ацетилсалициловая кислота (АСК) и один из блокаторов P2Y₁₂-рецепторов [2-4]. Одной из ключевых проблем в профилактике тромботических осложнений сердечно-сосудистых заболеваний является проблема резистентности к антиагрегантным препаратам. Так, частота резистентности к клопидогрелу может достигать до 30% [5]. Истинная резистентность к АСК встречается достаточно редко, и поэтому большего внимания заслуживает резистентность к наиболее часто применяемому блокатору P2Y₁₂-рецепторов – клопидогрелу. На фармакодинамический ответ, клиническую эффективность и безопасность клопидогрела влияет множество факторов: генетических, клинических, демографических, лабораторных и др. [6,7] (табл. 1), в связи с чем ответ на клопидогрел отличается значительной вариабельностью [8,9]. Для реализации антиагрегантного эффекта требуется двухступенчатая биоактивация клопидогрела в организме человека при участии ферментов системы цитохрома P450 [10], при этом главенствующая роль в образовании активного метаболита R-130964 играет изофермент P450 2C19, в меньшей степени участвуют другие изоферменты P450: 2B6, 1A2, 3A4, 3A5 и 2C9 [11]. Наиболее распространенными полиморфными маркерами гена *CYP2C19* являются *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, которые приводят к синтезу изофермента с низкой ферментативной активностью и недостаточным антиагрегантным эффектом клопидогрела, а так же *CYP2C19*17*, связанный с синтезом изофермента с высокой ферментативной активности и чрезмерным подавлением функциональной активности тромбоцитов [12]. Важную роль в изменении антиагрегантного эффекта клопидогрела может играть и изофермент *CYP3A4*. В нескольких исследованиях была продемонстрирована выраженная межиндивидуальная вариабельность активности этого изофермента вследствие индукции или ингибирования активности изофермента эндо- и экзогенными субстратами и, в частности, лекарственными препаратами, при этом было отмечено, что полиморфизм гена *CYP3A4* – менее значимый фактор, определяющий активность изофермента *CYP3A4* [13]. Таким образом, фенотипические методы оценки активности изофермента *CYP3A4* имеют большее значение, чем генотипические. К таким методам относятся эритромициновый дыхательный тест, мидозаламовый тест, определение отношения концентрации 6- β -гидроксикортизола к свободному кортизолу (6-ОНС/FC) в моче и др. Наиболее удобным и безопасным методом оценки активности *CYP3A4* является метод определения отношения концентрации 6- β -гидроксикортизола к свободному кортизолу в утренней моче [14].

Table 1. Factors associated with alteration of pharmacological response to clopidogrel

Таблица 1. Факторы, ассоциированные с нарушением фармакологического ответа на клопидогрел

Nongenetic / Негенетические	Genetic / Генетические
I. Clinical and demographic / Клинико-демографические:	I. Gene polymorphisms / Полиморфизмы генов:
1. Age / Возраст	1. CYP2C19
2. Renal failure / Почечная недостаточность	2. CYP2C9
3. Gender / Пол	3. CYP3A4
4. Body mass index / Индекс массы тела	4. CYP3A5
5. Diabetes mellitus / Сахарный диабет	5. ABCB1
6. Systemic inflammation / Системное воспаление	6. ABCC3
7. Hematocrit / Гематокрит	7. ITGB3
8. Platelet count / Количество тромбоцитов	8. IRS-1
9. Fibrinogen level / Уровень фибриногена	9. P2Y12
10. Acute coronary syndrome / Острый коронарный синдром	10. PON-1
11. Low ejection fraction / Низкая фракция выброса	11. CYP4F2
12. Smoking / Курение	12. CES1
13. Inadequate dose / Неадекватная доза	
II. Interaction with medications and herbs / Взаимодействие с лекарственными средствами и травами:	
1. Proton pump inhibitors / Ингибиторы протонной помпы	
2. Calcium-channel blockers / Блокаторы кальциевых каналов	
3. Statins / Статины	
4. Coumarin derivatives / Производные кумарина	
5. Ketoconazole / Кетоконазол	
6. Morphine / Морфин	
7. Rifampicine / Рифампицин	
8. Hypericum perforatum / Зверобой продырявленный	
III. Low treatment adherence / Низкая приверженность лечению	

Material and methods

Population. The clinical part of the study (including estimation of platelets' functional activity) was conducted in Moscow city clinical hospital №1 and №7. Genotyping for CYP2C19 and phenotyping for CYP3A4 were performed in "Research Center for Evaluation of Medical Products" of the Ministry of Health of the Russian Federation. The research protocol was approved by a local Ethics Committee.

The inclusion criteria were as follows: ACS with subsequent percutaneous coronary intervention (PCI); ASA intake in the loading dose of 300 mg and in the maintaining one of 100 mg, clopidogrel intake in the loading dose of 300 mg and in the maintaining one – 75 mg (11 patients were receiving 600 mg as the loading dose and 2 patients – 150 mg as the maintaining one); patient's written consent for participation in the study.

Exclusion criteria were as follows: individual ASA or clopidogrel intolerance, active bleeding, major trauma or surgical interventions during the last month, severe renal and liver failure.

A total of 81 patients with ACS and subsequent PCI (64 males) were enrolled into the study. All the patients were prescribed DAT: ASA in the loading dose of 300 mg and maintaining dose of 100 mg, clopidogrel in the loading dose of 300 mg and in the maintaining one – 75 mg (11 patients received 600 mg

Целью нашего исследования является оценка влияния метаболической активности изофермента CYP3A4, полиморфных маркеров гена CYP2C19, а также различных клинико-демографических и лабораторно-инструментальных факторов на функциональную активность тромбоцитов.

Материал и методы

Популяция. Клиническая часть исследования (включая оценку функциональной активности тромбоцитов) проводилась на базе ГКБ №1 и ГКБ №7 города Москвы. Генотипирование по CYP2C19 и фенотипирование по CYP3A4 проводились на базе ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом.

Критерии включения: ОКС с последующим чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ); прием АСК в дозе 300 мг – нагрузочная и 100 мг – поддерживающая; клопидогрел в дозе 300 мг – нагрузочная, 75 мг – поддерживающая (11 пациентов получали нагрузочную дозу – 600 мг и 2 пациента поддерживающую дозу – 150 мг); письменное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: индивидуальная непереносимость АСК или клопидогрела, активное кровотечение, обширные травмы и операции за последний месяц, тяжелая почечная и печеночная недостаточность.

В исследование включен 81 пациент (64 мужчины и 17 женщин) с ОКС и последующим ЧКВ. Всем больным была

as the loading dose and 2 patients – 150 mg as the maintaining one). ACS with ST-segment elevation was diagnosed in 50 patients and ACS with no ST-segment elevation – in 31 patients.

Patient selection and biological material sampling were performed 2-5 days after the intervention. In patients receiving IIb-IIIa glycoprotein inhibitors platelet aggregation was evaluated no sooner than 5-6 days after cessation of intravenous administration of the drug. 77 patients had undergone coronary artery stenting, to 30 of them (38.9%) drug-eluting stents were implanted; mean number of stents for one patient was 1.13.

Estimation of platelet aggregation. Venous blood samples obtained no sooner than 24 hours after the PCI in 2 ml vacutainer tubes with 3.2% sodium citrate were used to estimate platelet functional activity.

The assessment of platelet on-treatment reactivity was carried out using a test-system for bed-side test of platelet activity – the VerifyNow P2Y₁₂ («Accumetrics», the USA). Platelets are activated due to ADP influence and interact with fibrinogen on microparticles in the solution. The more agglutination is expressed, the less an optical dense of the solution is. The blockade of the P2Y₁₂ receptors results in the absence of platelet activation and, consequently, of agglutination on microparticles. The level of platelet aggregation is expressed in units of the PRU reaction and in platelet inhibition percentage. The assessment was performed within one hour after venous blood collection.

Identification of CYP2C19 gene polymorphisms. Venous blood samples obtained on 2-5 day after the PCI in the VACUETTE® vacutainer tubes (Greiner Bio-One, Austria) with ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) were used for genotyping. Carriership of CYP2C19 polymorphisms was revealed by the method of polymerase chain reaction in real time (the Real-Time PCR) on the Applied Biosystems StepOne™ device (Life Technologies, the USA). The PCR sets "Clopidogrel 1" and "Clopidogrel 2" ("Litech", Russia) were used for genotyping.

Measurement of CYP3A4 isoenzyme metabolic activity. 5 ml of patient's morning urine samples collected on 2-5 day in tubes without preserving additives were used as a material for the assay. 6-β-hydroxycortisol and cortisol levels were measured by the chromatography-mass spectrometry analysis on a high-performance liquid chromatograph – the Agilent G1978B Multimode Source for 6410 Triple Quade LC/MS (Agilent Technologies, Inc., USA). Metabolic activity of the CYP3A4 was estimated by urinary 6-OHC/FC ratio.

назначена ДАТ: АСК в дозе 300 мг – нагрузочная и 100 мг – поддерживающая; клопидогрел в дозе 300 мг – нагрузочная, 75 мг – поддерживающая (11 пациентов получали нагрузочную дозу – 600 мг и 2 пациента поддерживающую дозу – 150 мг). У 50 пациентов наблюдался ОКС с подъемом сегмента ST, и у 31 – ОКС без подъема сегмента ST.

Отбор пациентов и набор биологического материала осуществлялся на 2-5 день после вмешательства. У пациентов, получавших ингибиторы гликопротеина IIb-IIIa, агрегация оценивалась не ранее 5-6 дней после окончания внутривенного введения препарата. Стентирование коронарных артерий было выполнено 77 пациентам: 30 (38,9%) с лекарственным покрытием; среднее количество стентов на пациента – 1,13.

Оценка агрегации тромбоцитов. Для оценки функциональной активности тромбоцитов использовали венозную кровь, набранную не ранее 24 часов после ЧКВ в вакуумные пробирки объемом 2 мл с 3,2% цитратом натрия. Измерение остаточной реактивности тромбоцитов осуществлялось на тест-системе для прикроватной оценки активности тромбоцитов – VerifyNow P2Y₁₂ («Accumetrics», США). Тромбоциты под влиянием АДФ активируются и взаимодействуют с фибриногеном на микрочастицах в растворе. Чем больше выражена агглютинация, тем ниже оптическая плотность раствора. При блокаде P2Y₁₂ рецепторов активации тромбоцитов и, следовательно, агглютинации на микрочастицах, не происходит. Степень агрегации тромбоцитов выражается в единицах реакции PRU (P2Y₁₂ Reaction Units) и процентах ингибирования. Исследование проводилось в течение 1 часа после взятия образца цельной венозной крови.

Определение полиморфизмов гена CYP2C19. Для генотипирования использовали венозную кровь, собранную на 2-5 сутки после ЧКВ в вакуумные пробирки VACUETTE® (Greiner Bio-One, Австрия) с этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА). Носительство полиморфных маркеров гена CYP2C19 выявлялось методом полимеразно-цепной реакции в реальном времени (Real-Time PCR) на приборе Applied Biosystems StepOne™ (Life Technologies, USA). При проведении генотипирования были использованы наборы для ПЦР реакции: «Клопидогрел 1» и «Клопидогрел 2» (ООО НПФ «Литех», Россия).

Измерение метаболической активности изофермента CYP3A4. Материал для исследования: 5 мл утренней мочи пациента, собранные на 2-5 день в пробирки без консерванта. Содержание 6-β-гидроксикортизола и кортизола определялось методом хромато-масс-спектрометрического анализа на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent G1978B Multimode Source for 6410 Triple Quade LC/MS (Agilent Technologies, Inc., USA). Метаболическая активность CYP3A4 оценивалась по отношению 6-ОНС/ФС в утренней моче.

Статистическая обработка результатов. Статистическая обработка результатов проводилась в SPSS Statistics 20.0.

Statistical processing of the results. Statistical processing of the results was performed using the Statistics 20.0 SPSS. Mean values are presented as $M \pm SD$, where M - Mean and SD - Standard Deviation. To estimate significance of differences between quantitative variables the one-way analysis of variance (ANOVA) was used. The influence of quantitative factors on platelet activity was estimated by the linear regression analysis. To determine distinctions in categorical variables the Pearson's chi-squared (χ^2) test was used. The influence of CYP2C19 genotypes on platelet aggregation was assessed by the logistic regression method. Variables which revealed tendency to statistical significance of differences in groups of aggregation in variance analysis (heart rhythm disturbances, calcium channel blockers intake) were also included in a number of covariates. To check on compliance with the Hardy-Weinberg equilibrium the Fisher's exact test was applied. Differences with $p < 0.05$ were regarded as significant.

Results

Characteristics of the patients enrolled into the study are shown in Tables 2-4.

Linear regression analysis revealed that a smaller mean stent diameter slightly decreased the risk of high on-treatment platelet reactivity (HPR) (Table 5). Other quantitative clinical, demographic and laboratory parameters did not influence the risk of HPR occurrence (Table 2-4). Logistic regression analysis revealed significant increase in HPR risk in patients-carriers of CYP2C19*2 polymorphism (Table 5). The tendency of increasing HPR risk was also shown in those who were receiving calcium channel blockers or had different heart rhythm disturbances.

Influence of CYP2C19 gene polymorphism on platelet activity. CYP2C19 genotypes were distributed as follows: 68 (84.0%) patients had normal genotype (CYP2C19*1/*1) and 13 (16.0%) were the carriers of the allele associated with reduced metabolism (CYP2C19*1/*2) (Fig.1). CYP2C19*2/*2 genotype and CYP2C19*3 allelic variant were not revealed. Distribution of alleles and genotypes was in line with Hardy-Weinberg law ($\chi^2=0.61$; $p=0.43$). Patients non-responsive to clopidogrel (PRU>208) were significantly more often the CYP2C19*2 carriers: 36.8% vs 9.7% ($p=0.01$) (Fig.2). The mean platelet inhibition percentage was significantly higher in patients with no CYP2C19*2 as compared to the carriers of this allele: 30.7 ± 20.1 in the group of the CYP2C19*1/*1 vs 18.2 ± 16.4 in the group of the CYP2C19*1/*2 ($p=0.03$) (Fig.3). A share of patients with laboratory non-re-

Средние показатели представлены как $M \pm SD$, где M – среднее, SD – стандартное отклонение. Для оценки достоверности различий количественных показателей был применен однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Определение влияния количественных факторов на активность тромбоцитов проводилась при помощи линейного регрессионного анализа. Для установления различий категориальных показателей был применен критерий хи-квадрат Пирсона χ^2 . Влияния генотипов CYP2C19 на агрегацию тромбоцитов оценивалось методом логистической регрессии; в число ковариат были также включены переменные, имеющие тенденцию к значимости различий между группами агрегации в вариационном анализе (нарушение ритма, прием блокаторов медленных кальциевых каналов). Для проверки соблюдения равновесия Харди-Вайнберга применялся точный критерий Фишера. Различия считались значимыми при $p < 0.05$.

Результаты

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 2-4.

Линейный регрессионный анализ показал, что меньшее значение среднего диаметра стента незначительно снижает риск развития высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ) (табл. 5). Остальные количественные клинические, демографические и лабораторные показатели не влияли на риск развития ВОРТ (табл. 2-4). В результате логистического регрессионного анализа было выявлено значимое повышение риска развития ВОРТ у пациентов-носителей полиморфного маркера CYP2C19*2 (табл. 5), а также наблюдалась тенденция к повышению риска ВОРТ среди пациентов, принимающих блокаторы медленных кальциевых каналов, и имеющих различные виды нарушения ритма сердца.

Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на активность тромбоцитов. Распределение генотипов CYP2C19: 68 (84,0%) пациентов имели нормальный генотип (CYP2C19*1/*1) и 13 (16,0%) являлись носителями аллеля, связанного со сниженным метаболизмом (CYP2C19*1/*2) (рис. 1). Генотип CYP2C19*2/*2 и аллельный вариант CYP2C19*3 обнаружены не были. Распределение аллелей и генотипов соответствовало закону Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,61$; $p=0,43$). Носительство CYP2C19*2 значимо чаще встречалось в группе резистентных к клопидогрелу (PRU>208): 36,8% (n=7) против 9,7% (n=6; $p=0,01$) (рис. 2). Средний процент ингибирования тромбоцитов был значительно выше у пациентов без CYP2C19*2 по сравнению с носителями данного аллеля: $30,7 \pm 20,1$ в группе CYP2C19*1/*1 против $18,2 \pm 16,4$ в группе CYP2C19*1/*2 ($p=0,03$) (рис. 3). Доля пациентов с лабораторной резистентностью к клопидогрелу (PRU>208) оказалась выше среди носителей CYP2C19*2 по сравнению с пациентами без данного аллеля: 53,8% среди пациентов с генотипом CYP2C19*1/*2 и 16,2% с генотипом CYP2C19*1/*1 (от-

Table 2. Clinical and demographic data

Таблица 2. Клинико-демографические данные

Parameters Параметры	All patients Все пациенты	Patients with PRU<208 Пациенты с PRU<208	Patients with PRU<208 Пациенты с PRU>208	p
Age, years / Возраст, годы	63.9±10.9	63.2±11.0	66.2±10.4	0.265
Men / Число мужчин, n (%)	64 (79.0)	50 (80.6)	14 (73.7)	0.360
BMI, kg/m ² / ИМТ, кг/м ²	27.8±3.1	28.0±3.2	27.8±3.1	0.361
Diagnosis / Диагноз				
Unstable angina pectoris / Нестабильная стенокардия, n (%)	10 (12.3)	9 (14.5)	1 (5.3)	0.290
Q-wave myocardial infarction Q-образующий инфаркт миокарда, n (%)	50 (61.7)	35 (56.5)	15 (78.9)	
Non-Q-wave myocardial infarction Не-Q-образующий инфаркт миокарда, n (%)	17 (21.0)	14 (22.6)	3 (15.8)	
Unspecified myocardial infarction Инфаркт миокарда неуточненный, n (%)	4 (4.9)	4 (6.5)	0 (0.0)	
Risk factors / Факторы риска				
Type 2 diabetes mellitus / Сахарный диабет 2 тип, n (%)	16 (19.8)	12 (19.4)	4 (21.1)	0.552
Arterial hypertension / Артериальная гипертония, n (%)	75 (92.5)	58 (95.1)	17 (89.5)	0.340
Anemia / Анемия, n (%)	4 (4.9)	4 (6.5)	0 (0.0)	0.335
Active smoking / Активное курение, n (%)	17 (21.5)	20 (0.0)	5 (26.3)	0.385
Myocardial infarction / Инфаркт миокарда, n (%)	14 (17.2)	8 (12.9)	6 (31.5)	0.497
Ischemic stroke / Ишемический инсульт, n (%)	5 (6.2)	4 (6.5)	1 (5.6)	0.686
FC II-III CHF / XCH II-III ФК, n (%)	3 (3.7)	1 (1.6)	2 (10.5)	0.136
Heart rhythm disturbances, n (%) / Нарушения ритма, n (%)	8 (9.9)	4 (6.5)	4 (21.1)	0.083
Previous PCI / Выполненное ЧКВ, n (%)	12 (14.8)	8 (12.9)	4 (21.1)	0.295
PRU - P2Y ₁₂ Reaction Units; FC – functional class; CHF – chronic heart failure; PCI – percutaneous coronary intervention; BMI – body mass index				
PRU – единицы реакции тромбоцитов (P2Y ₁₂ Reaction Units); ФК – функциональный класс; XCH – хроническая сердечная недостаточность; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ИМТ – индекс массы тела				

sponsiveness to clopidogrel was higher among the CYP2C19*2 carriers as compared to non-carriers: 53.8% among the CYP2C19*1/*2 patients and 16.2% - in those with the CYP2C19*1/*1 genotype (odds ratio [OR]=1.8; 95% confidence interval [95% CI]: 1.0–3.2; p=0.0067). Carriership of CYP2C19*2 responsible for hypometabolism irrespectively increased the HPR risk (OR=4.3; 95% CI: 1.3–17.6; p=0.022).

Estimation of CYP3A4 metabolic activity influence on platelet activity. According to linear regression analysis results the levels of 6- -hydrocortizol, cortizol and their ratio did not significantly influence the HPR. No significant distinctions with respect to urinary 6-OHC/FC ratio (the marker of CYP3A4 activity) were found: 3.4±2.8 in the group of PRU>208 and 3.2±3.0 in the group of PRU<208 (p=0.8) (Fig.4). Moreover, we revealed no significant correlation between platelet activity and 6-OHC/FC ratio (p=0,849).

Discussion

Previous studies have proved the association of HPR with ischemic complications in patients with is-

ношение шансов [ОШ]=1,8; 95% доверительный интервал [95% ДИ]: 1,0-3,2; p=0,0067). Носительство аллеля, ответственного за сниженный метаболизм CYP2C19*2, независимо повышало риск развития ВОПТ (ОШ=4,3; 95% ДИ: 1,3-17,6; p=0,022).

Оценка влияния метаболической активности CYP3A4 на активность тромбоцитов. По результатам линейного регрессионного анализа, достоверного влияния уровня 6-β-гидрокортизола, кортизола, а также их соотношения на ВОПТ не обнаружено. Не наблюдалось и значимых различий по показателю 6-ОНС/ФС в утренней моче (маркер активности CYP3A4): 3,4±2,8 в группе PRU>208 и 3,2±3,0 в группе PRU<208 (p=0,8) (рис. 4). Кроме того, не было отмечено статистически значимой корреляции между активностью тромбоцитов и отношением 6-ОНС/ФС (p=0,849).

Обсуждение

В проведенных ранее исследованиях была доказана ассоциация ВОПТ с развитием ишемических осложнений у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [15-17]. Так, в многоцентровом регистре ADAPT-DES (Assessment of Dual AntiPlatelet Therapy with Drug Eluting Stents) [18] с участием 8583 пациентов с ИБС, подвергнутых ЧКВ (50% с

Table 3. Angiographic data

Таблица 3. Ангиографические данные

Parameters Параметры	All patients Все пациенты	Patients with PRU<208 Пациенты с PRU<208	Patients with PRU>208 Пациенты с PRU>208	p
Single-vessel disease / Поражен 1 сосуд, n (%)	70 (86.4)	53 (85.5)	17 (89.5)	0,508
Two-vessel disease / Поражено 2 сосуда, n (%)	7 (8.6)	5 (8.1)	2 (10.5)	
Three-vessel disease / Поражено 3 сосуда, n (%)	4 (4.9)	4 (6.5)	0 (0.0)	
Left main coronary artery / Ствол левой коронарной артерии, n (%)	4 (4.9)	4 (6.5)	0 (0.0)	0.335
Circumflex artery / Огибающая артерия, n (%)	27 (34.2)	22 (36.7)	5 (26.3)	0.295
Right coronary artery / Правая коронарная артерия, n (%)	23 (28.3)	15 (24.6)	8 (42.1)	0.115
Obtuse marginal artery / Артерия тупого края, n (%)	4 (4.9)	3 (4.8)	1 (5.3)	0.665
Anterior descending artery / Передняя нисходящая артерия, n (%)	39 (49.4)	32 (53.3)	7 (36.8)	0.161
Stent thrombosis / Тромбоз стента, n (%)	2 (2.5)	1 (1.7)	1 (5.3)	0.416
Drug-eluting stents / Стенты с лекарственным покрытием, n (%)	30 (38.9)	25 (43.1)	5 (26.3)	0.331
Stent mean diameter, mm / Средний диаметр стента, мм	2.75±6.8	2.6±0.8	3.0±0.3	0.049
Mean overall stent length for a patient, mm Средняя суммарная длина стентов на пациента, мм	25.5±5.1	26.3 (10.9)	22.7 (6.4)	0.178
1 stent deployment / Установлен 1 стент, n (%)	67 (82.7)	50 (86.2)	17 (89.4)	0.489
2 stents deployment / Установлено 2 стента, n (%)	10 (12.3)	8 (13.7)	2 (10.5)	
PRU - P2Y ₁₂ Reaction Units PRU – единицы реакции тромбоцитов (P2Y ₁₂ Reaction Units)				

Table 4. Laboratory and instrumental parameters and medical co-therapy 2-5 days after PCI

Таблица 4. Лабораторно-инструментальные показатели и сопутствующая медикаментозная терапия через 2-5 дней после ЧКВ

Parameters Параметры	All patients Все пациенты	Patients with PRU<208 Пациенты с PRU<208	Patients with PRU>208 Пациенты с PRU>208	p
Left ventricle ejection fraction Фракция выброса левого желудочка, %	48.8±8.8	48.8±9.1	49.0±8.2	0.922
Left ventricle aneurism / Аневризма левого желудочка, n (%)	8 (10.0)	7 (11.3)	1 (5.3)	0.396
White blood count, 10 ⁹ cell/l / Лейкоциты, 10 ⁹ клеток /л	8.9±2.5	8.8±2.7	9.5±1.6	0.275
Platelet count, 10 ⁹ cell/l / Тромбоциты, 10 ⁹ клеток /л	229.2±59.5	228.4±55.9	219±20.3	0.614
Hemoglobin, g/l / Гемоглобин, г/л	142.1±17.4	143.4±18.1	137±14.6	0.233
Total cholesterol, mmol/l / Общий холестерин, ммоль/л	5.1±1.1	5.2±1.2	4.9±1.1	0.415
LDL-C, mmol/l / ЛПНП, ммоль/л	2.8±1.2	2.88±1.1	2.8±1.0	0.810
Triglycerides, mmol/l / Триглицериды, ммоль/л	1.6±0.6	1.7±0.7	1.6±0.5	0.729
Creatinine, mcml/l / Креатинин, мкмоль/л	105.1±20.3	104.9±21.2	105.8±17.9	0.862
Glucose, mmol/l / Глюкоза, ммоль/л	6.1±1.7	6.9±2.4	6.2±2.0	0.657
Hematocrit / Гематокрит, %	43±3.4	41.9±7.5	42.1±3.6	0.689
Calcium channel blockers / Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	5 (6.2)	2 (3.2)	3 (15.8)	0.081
Diuretics / Диуретики, n (%)	22 (27.2)	17 (27.4)	5 (26.3)	0.588
Proton pump inhibitors / Ингибиторы протонной помпы, n (%)	80 (98.8)	62 (100)	18 (94.7)	0.235
Beta-adrenoblockers / Бета-адреноблокаторы, n (%)	71 (89.9)	54 (90.0)	17 (89.5)	0.621
ACE-inhibitors / Ингибиторы АПФ, n (%)	62 (76.5)	49 (79.0)	13 (68.4)	0.254
LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; ACE-inhibitors - angiotensin-converting-enzyme inhibitors				
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ингибиторы АПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента				

chemic heart disease (IHD) [15-17]. So, the multi-center ADAPT-DES register of 8583 IHD patients undergoing PCI (50% with ACS) has shown that HPR development on clopidogrel treatment (PRU>208; method: VerifyNow) was irrespectively associated

ОК), было выявлено, что развитие БОПТ на терапии клопидогрелом (PRU>208; метод: VerifyNow) независимо ассоциировано с трехкратным повышением риска вероятного/определенного тромбоза стента как в первые 30 дней (ОШ: 3,00; 95% ДИ: 1,39-6,49; p=0,005), так и инфарк-

Table 5. High on-treatment platelet reactivity predictors

Таблица 5. Предикторы высокой остаточной реактивности тромбоцитов

Factors / Факторы	Odds ratio Отношение шансов	95% confidence interval 95% Доверительный интервал	p
CYP2C19*2	4.365	1.248-17.673	0.022
Mean stent diameter / Средний диаметр стента	0.219	0.002-0.229	0.049

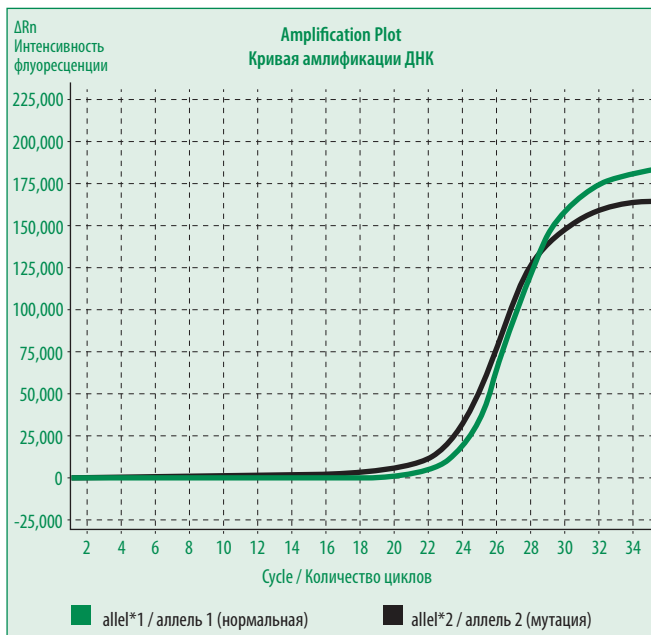


Figure 1. The Real-Time PCR results of the patient D.M. with the CYP2C19*1/*2 genotype

Рисунок 1. Результат ПЦР в реальном времени пациента Д.М. с генотипом CYP2C19*1/*2

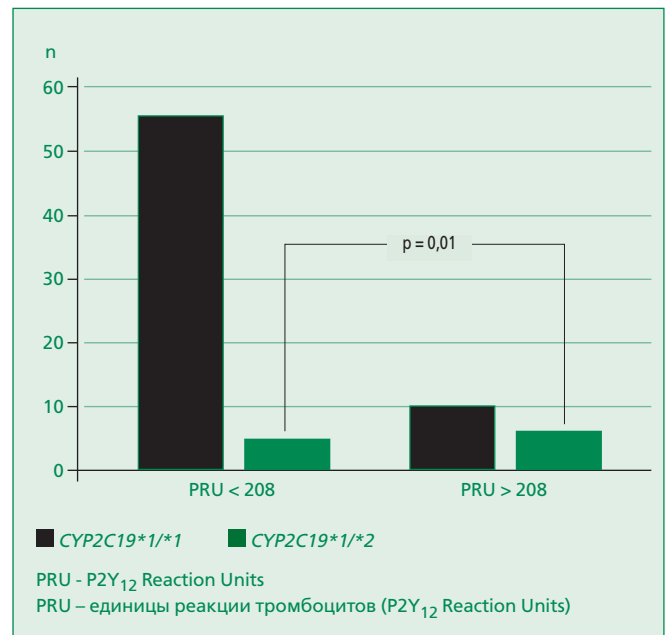


Figure 2. CYP2C19*2 carriership influence on the absolute platelet reactivity

Рисунок 2. Влияние носительства CYP2C19*2 на абсолютную реактивность тромбоцитов

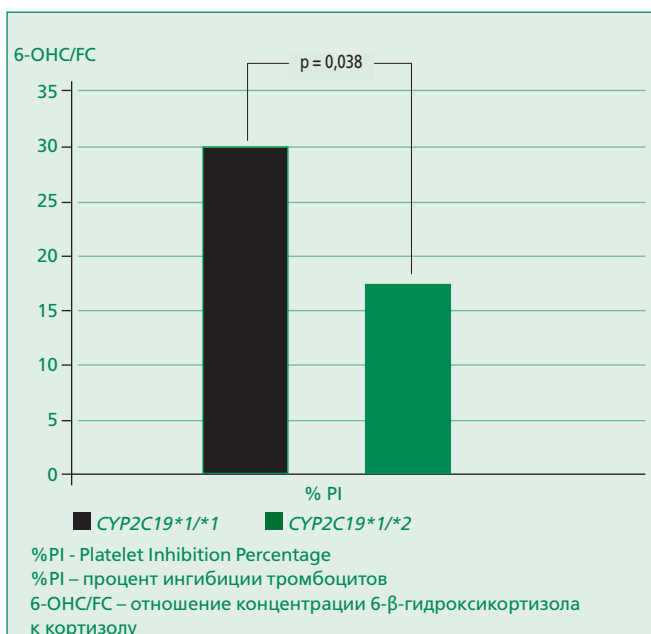


Figure 3. CYP2C19*2 carriership influence on mean platelet inhibition percentage

Рисунок 3. Влияние носительства CYP2C19*2 на средний процент ингибирования тромбоцитов

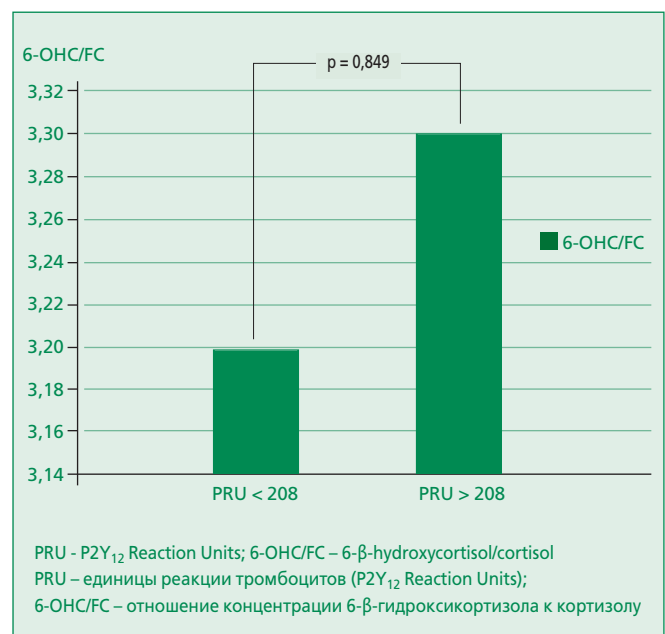


Figure 4. Influence of the index of CYP3A4 metabolic activity on platelet aggregation

Рисунок 4. Влияние показателя метаболической активности CYP3A4 на активность тромбоцитов

with three-fold increase both in the risk of probable/definite stent thrombosis in the first 30 days (OR: 3.00; 95% CI: 1.39–6.49; $p=0.005$) and of myocardial infarction (MI) and stent thrombosis a year after the intervention: (OR: 2.49; 95% CI: 1.43–4.31; $p=0.001$) and (OR: 1.42; 95% CI: 1.09–1.86; $p=0.01$) respectively. Independent meta-analyses have also confirmed significant increase in the risks of MI, stent thrombosis and cardiovascular death [19,20]. According to the guidelines of the European Society of Cardiology the assessment of platelet functional activity is indicated for ACS patients at a high risk for stent thrombosis: left main coronary artery (LMCA) lesion, history of stent thrombosis, thrombosis of an only patent artery, multivascular lesion [21]. So, it is important to additive determine different clinical, demographic, laboratory and genetic factors influencing platelet activity to detect predictors of clopidogrel non-responsiveness. Our study revealed no significant impact of any clinical, demographic, laboratory and instrumental factors on the risk of clopidogrel non-responsiveness development. Insufficient sample size is a possible reason for this result. Mean stent diameter was the only angiographic index which significantly influenced HPR risk ($p=0.049$). At that carriership of the *CYP2C19*2* allele significantly several times increased the risk of HPR development ($p=0.022$). This is in line with the literature data. For example, Mega et al. in a well-known meta-analysis of 9685 patients (PCI – 91%, ACS – 55%) [22] demonstrated significant increase in the risk of composite endpoint (cardiovascular death, myocardial infarction or stroke) in carriers of *CYP2C19* alleles encoding enzyme with reduced function (OR=1.76; 95% CI: 1.24–2.50; $p=0.002$). According to guidelines of the International Pharmacogenetics Implementation Consortium in patients with revealed *CYP2C19* gene alleles P2Y₁₂-receptors blockers, that are not metabolized by P450C19 (ticagrelor, prasugrel), should be recommended, [23], at that genotyping for P2Y₁₂-receptors blockers selection is not indicated for everyone, but first of all, for patients at a high risk for stent thrombosis (grade of recommendation IIB [4,24,25]): interventions on unprotected left main coronary artery (LMCA), stenosis of LMCA bifurcation, stenosis of the only patent coronary artery, repeated PCI. The influence of new genetic markers on platelet functional activity is being extensively studied. So, V. Tatarunas et al. studied the effect of *CYP4F2* gene polymorphisms on the platelet activity in 89 IHD patients receiving clopidogrel as a part of DAT: patients with GA genotype for polymorphic marker *CYP4F2* G1347A had significantly higher platelet aggregation level as

та миокарда (ИМ) и тромбоз стента через год после вмешательства (ОШ: 2,49; 95% ДИ: 1,43-4,31; $p=0,001$) и (ОШ: 1,42; 95% ДИ: 1,09-1,86; $p=0,01$) соответственно. Достоверное повышение риска ИМ, тромбоза стента и смерти от сердечно-сосудистых причин также подтверждено результатами независимых мета-анализов [19, 20]. Согласно рекомендациям экспертов Европейского общества кардиологов оценка функциональной активности тромбоцитов показана прежде всего пациентам с ОКС, имеющим высокий риск тромбоза стента: поражение ствола левой коронарной артерии, тромбоз стента в анамнезе, тромбоз единственной проходимой артерии, многососудистое поражение [21]. Таким образом, чрезвычайно важно установить различные клиничко-демографические, лабораторные и генетические факторы, влияющие на активность тромбоцитов, с целью выявления предикторов резистентности к клопидогрелу. В проведенном нами исследовании достоверного влияния различных клиничко-демографических и лабораторно-инструментальных факторов на риск развития резистентности к клопидогрелу обнаружено не было. Возможной причиной такого результата является недостаточный объем выборки. Единственным ангиографическим показателем, достоверно влияющим на риск развития ВОПТ, оказался средний диаметр стента ($p=0,049$). Вместе с тем, носительство аллеля *CYP2C19*2* достоверно повышало в несколько раз риск развития высокой остаточной реактивности тромбоцитов ($p=0,022$). В этом наши результаты согласуются с литературными данными. Например, в известном мета-анализе Мега и соавт. [22] с включением 9685 пациентов (ЧКВ – 91%, ОКС – 55%) продемонстрировано значительное повышение риска комбинированной конечной точки в виде сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта у носителей аллелей *CYP2C19*, кодирующих фермент со сниженной функциональной активностью (ОШ=1,76; 95% ДИ: 1,24-2,50; $p=0,002$). Согласно рекомендациям международного консорциума по внедрению фармакогенетики при выявлении у пациента аллелей гена *CYP2C19* рекомендуется назначение блокатора P2Y₁₂-рецепторов, не метаболизирующегося изоферментом P450C19 (тикагрелор, прасугрел) [23], при этом генотипирование для выбора блокатора P2Y₁₂-рецепторов показано не всем пациентам, а, прежде всего, имеющим высокий риск тромбоза стента (класс рекомендаций IIB [4, 24, 25]): вмешательства на незащищенном стволе левой коронарной артерии (ЛКА), бифуркационный стеноз ствола ЛКА, стеноз единственной проходимой коронарной артерии, повторные ЧКВ. Активно изучается и влияние новых генетических маркеров на функциональную активность тромбоцитов. Так, в исследовании V. Tatarunas и соавт. среди 89 больных ИБС, получающих клопидогрел в составе ДАТ, было изучено влияние полиморфизма гена *CYP4F2* на активность тромбоцитов: пациенты с генотипом GA по полиморфному маркеру *CYP4F2* G1347A имели достоверно более высокий уровень агрегации тромбоцитов

compared with the carriers of GG ($p=0.04$) or AA ($p=0.01$) genotypes [26].

Russian studies experience. While discussing the issue of clopidogrel resistance it is necessary to mention one of the first full-value studies on this problem conducted by V.A. Sulimov et al in Russian Federation [27]. The study included 100 patients (74 males) with angina pectoris of functional class II-IV and mean age 61 (40-79) years. The main results of this research related to the aspects studied in our trial are listed below: 1) incidence rate of clopidogrel in standard dose non-responsiveness was 56%; 2) such factors as diabetes mellitus, obesity, omeprazol intake and angina pectoris functional class significantly influenced the development of non-responsiveness. Unlike V.A. Sulimov's et al research our study included patients with ACS, and the primary goal was to estimate the influence of CYP3A4 metabolic activity and CYP2C19 polymorphisms on platelet functional activity. Contribution of genetic factors to clinical and laboratory clopidogrel non-responsiveness was studied in some other more recent studies that revealed similar data with some limitations (A.L. Komarov, 2012 [28]; E.Z. Goluhova, 2014 [29]; A.V. Mazurov, 2014 [30]). The study of Komarov A.L. et al demonstrated that male sex, low ejection fraction, multivascular lesion of coronary arteries, the ABCB1 C3435T polymorphism and proton pump inhibitors intake significantly increase the risk of clopidogrel non-responsiveness. Carrier-ship of CYP2C19*2 allelic variant in homozygous state 2.4-times increased the risk of thrombotic cardiovascular complications (95% CI=1.2-4.9; $p=0.01$) [28].

Our study was the first to assess the influence of CYP3A4 isoenzyme metabolic activity on platelet functional activity in ACS patient undergoing PCI on dual antiplatelet therapy. According to the study data there was no significant association between the CYP3A4 isoenzyme activity and platelet on-treatment reactivity. This may be a result (1) of inadequacy of the method for CYP3A4 metabolic activity estimation [31] due to significant variability of cortisol and its metabolites levels in urine as well as (2) of relatively small sample size.

Conclusion

CYP2C19*2 carriership in ACS patients subjected to PCI significantly increases the risk of clopidogrel resistance (high on-treatment platelet reactivity). Urinary 6-OHC/FC ratio used as a marker of CYP3A4 isoenzyme activity does not correlate with platelet functional activity.

по сравнению с носителями генотипа GG ($p=0.04$) или AA ($p=0.01$) [26].

Опыт российских исследований. Раскрывая различные аспекты проблемы резистентности к клопидогрелу, необходимо упомянуть одно из первых полноценных исследований по данной проблеме в Российской Федерации, проведенное В.А. Сулимовым и соавт. [27]. Приведем основные результаты данного исследования (100 пациентов со стенокардией напряжения II-IV функционального класса, 74 мужчины, средний возраст 61 (40-79) лет), имеющие отношение к аспектам, изучаемым в проведенном нами исследовании: 1) частота резистентности к клопидогрелу в стандартной дозе составила 56%; 2) на развитие резистентности значимо влияли такие факторы, как сахарный диабет, ожирение, прием омепразола и функциональный класс стенокардии. В отличие от работы В.А. Сулимова и соавт., в нашем исследовании участвовали больные с ОКС, и основной целью являлась оценка влияния метаболической активности изофермента CYP3A4 и полиморфных маркеров гена CYP2C19 на функциональную активность тромбоцитов. Вклад генетических факторов в развитии лабораторной и клинической резистентности к клопидогрелу изучался в ряде других, более поздних исследований, где получены схожие данные, с некоторыми ограничениями (А.Л. Комаров, 2012 [28]; Е.З. Голухова, 2014 [29]; А.В. Мазуров, 2014 [30]). В исследовании Комарова А.Л. и соавт. было продемонстрировано, что мужской пол, низкая фракция выброса, многососудистое поражение коронарного русла, полиморфизм ABCB1 C3435T и прием ингибиторов протонного насоса достоверно повышают риск развития резистентности к клопидогрелу. Носительство аллельного варианта CYP2C19*2 в гомозиготном состоянии повышает риск тромботических осложнений сердечно-сосудистой системы в 2,4 раза (95% ДИ=1,2-4,9; $p=0.01$) [28].

В нашем исследовании впервые изучалось влияние метаболической активности изофермента CYP3A4 на функциональную активность тромбоцитов на фоне ДАТ терапии у пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ. По результатам исследования статистически значимой ассоциации между активностью изофермента CYP3A4 и остаточной реактивностью тромбоцитов не обнаружено. Причиной этого может послужить (1) несовершенство метода оценки метаболической активности CYP3A4 [31] из-за значительной вариабельности уровня кортизола и его метаболитов в моче, а также (2) относительно небольшое число пациентов, включенных в исследование.

Заключение

Носительство CYP2C19*2 у пациентов с ОКС, подвергнутых ЧКВ, значимо повышает риск развития резистентности (высокой остаточной реактивности тромбоцитов) к клопидогрелу. Отношение 6-ОНС/FC в утренней моче, используемое в качестве маркера активности изофермента CYP3A4, не коррелирует с функциональной активностью тромбоцитов.

Disclosures. All authors disclose that have no potential conflict of interest regarding the content of this paper.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

References / Литература

1. Ruggeri Z.M., Platelets in atherothrombosis, *Nature Med*, 2002;8:1227-34.
2. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34(38):2949-3003.
3. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012;33(20):2569-619.
4. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32(23):2999-3054.
5. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA* 2010;303(8):754-762.
6. Elsenberg EH, van Werkum JW, van de Wal RM, et al. The influence of clinical characteristics, laboratory and inflammatory markers on 'high on-treatment platelet reactivity' as measured with different platelet function tests. *Thromb Haemost* 2009;102:719-27.
7. Voisin S1, Bongard V, Tidjane MA, et al. Are P2Y12 reaction unit (PRU) and % inhibition index equivalent for the expression of P2Y12 inhibition by the VerifyNow assay? Role of haematocrit and haemoglobin levels. *Thromb Haemost* 2011;106(2):227-9.
8. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003; 107: 2908-2913.
9. Serebruany VL, Steinhilb SR, Berger PB, et al. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 246-251.
10. Savi P, Herbert JM, Pflieger AM, et al. Importance of hepatic metabolism in the antiaggregating activity of the thienopyridine clopidogrel. *Biochem Pharmacol*. 1992;44(3):527-32.
11. Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos* 2010;38:92-9.
12. Beitelshes AL, Horenstein RB, Vesely MR, Mehra MR, Shuldiner AR. Pharmacogenetics and clopidogrel response in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89:455-9.
13. Lamba JK, Lin YS, Thummel K, Daly A, et al. Common allelic variants of cytochrome P4503A4 and their prevalence in different populations. *Pharmacogenetics* 2002;12:121-32.
14. Mičuda S, Šišpera L, Hodač M, et al. Diurnal Variation of 6β-Hydroxycortisol in Cardiac Patients. *Physiol Res* 2007; 56: 307-313.
15. Angiolillo DJ, Bernardo E, Sabate M, et al. Impact of platelet reactivity on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50: 1541-1547.
16. Sibbing D, Braun S, Morath T, Mehili J, Vogt W, Schomig A et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 849-856.
17. Pettersen AA, Seljeflot I, Abdelnoor M, et al. High on aspirin platelet reactivity and clinical outcome in patients with stable coronary artery disease: results from ASCET (Aspirin Nonresponsiveness and Clopidogrel Endpoint Trial). *J Am Heart Assoc*. 2012;1:e000703
18. Stone GW, Witztzenbichler B, Weisz G, et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet* 2013;382: 614-23.
19. Sofi F, Marcucci R, Gori AM, Giusti B, Abbate R, Gensini GF. Clopidogrel non-responsiveness and risk of cardiovascular morbidity. An updated meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2010;103(4):841-848.
20. Aradi D, Komócsi A, Vorobcsuk A, et al. Prognostic significance of high on-clopidogrel platelet reactivity after percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2010;160(3):543-551.
21. Aradi D, Storey RF, Komócsi A, Trenk D, Gulba D, Kiss RG et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2014;35(4):209-215.
22. Mega JL, Simon T, Collet JP, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010;304(16):1821-30.
23. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;94(3):317-23.
24. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:e44-122.
25. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:645-81.
26. Tatarunas V, Jankauskiene L, Kupstyte N, et al. The role of clinical parameters and of CYP2C19 G681 and CYP4F2 G1347A polymorphisms on platelet reactivity during dual antiplatelet therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014;25(4):369-74.
27. Sulimov V.A., Moroz E.V. Resistance to antiplatelet drugs (aspirin, clopidogrel) in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Rational Pharmacother. Card*. 2012;8(1):23-30. Russian (Сулимов В.А., Мороз Е.В. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам (аспирину, клопидогрелу) у пациентов, подвергающихся электроному стентированию коронарных артерий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2012;8(1):23-30.)
28. Komarov A.L., Shahmatova O.O., Iljushenko T.A., et al. Assessing Risk of Cardiovascular Events in Clopidogrel-Treated Patients with Stable CHD: Platelet Function or Genetic Testing? *Doktor.Ru* 2012; 6:11-19. Russian (Комаров А.Л., Шахматова О.О., Илющенко Т.А., и др. Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ИБС, получающих клопидогрел: функция тромбоцитов или генетические исследования? *Доктор.Ру* 2012; 6:11-19)
29. Goluhova E.Z., Grigorjan M.V., Rjabina M.N., et al. The platelet reactivity after percutaneous coronary intervention in patients with double antiplatelet therapy: impact of genetic polymorphisms. *Kreativnaja kardiologija* 2014; 3:39-52. Russian (Голухова Е.З., Григорян М.В., Рябина М.Н., и др. Современные аспекты фармакогенетики клопидогрела и его клиническое значение. *Креативная кардиология* 2014; 3:39-52.)
30. Mazurov A.V., Zjurjaev I.T., Haspekova S.G., et al. Factors influencing platelet aggregation in patients with acute coronary syndrome. *Terapevticheskij arhiv* 2014; 9:83-89. Russian (Мазуров А.В., Зюряев И.Т., Хаспекова С.Г., и др. Факторы, влияющие на агрегационную активность тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом. *Терапевтический архив* 2014; 9:83-89.)
31. Hu ZY, Zhao YS, Wu D et al. Endogenous cortisol 6 beta-hydroxylation clearance is not an accurate probe for overall cytochrome P450 3A phenotyping in humans. *Clin Chim Acta* 2009;408(1-2): 92-7.

Received / Поступила: 22.06.2015

Accepted / Принята в печать: 14.07.2015

ГИПЕРУРИКЕМИЯ КАК ПРЕДИКТОР ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

М.В. Ледяхова, С.Н. Насонова, С.Н. Терещенко*

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Обсуждаются аспекты коморбидности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Из сопутствующих состояний основное внимание отводится гиперурикемии, ее влиянию на течение и прогноз у пациентов с сердечной недостаточностью, а также возможностям ее медикаментозной коррекции.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, коморбидные состояния, гиперурикемия, оксипуринол, аллопуринол.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(4):355–358

Hyperuricemia as a predictor of chronic heart failure

M.V. Ledyakhova, S.N. Nasonova, S.N. Tereshchenko*

Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

Aspects of comorbidity in patients with chronic heart failure are discussed. A focus on hyperuricemia, its effect on the course and prognosis in patients with heart failure, as well as the possibility of its medical correction are maintained.

Key words: chronic heart failure, comorbid conditions, hyperuricemia, oxypurinol, allopurinol.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(4):355–358

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

Введение

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) с возрастом значительно увеличивается. В возрастной группе от 20 до 29 лет ХСН встречается только у 0,3% респондентов, а в возрастной группе старше 90 лет – почти у 70%. В возрастных группах до 60 лет среди мужчин распространенность ХСН выше, чем среди женщин. Более 65% больных ХСН находятся в возрастной группе от 60 до 80 лет. В результате 10-летнего наблюдения за популяцией обнаружено, что распространенность ХСН в популяции растет в среднем на 1,2 человека на 1000 населения в год за счет более высокой заболеваемости ХСН мужчин в возрастной группе от 40 до 59 лет, и женщин в возрастной группе от 70 до 89 лет [1].

В Российском регистре ХСН проведен сравнительный анализ демографических показателей включенных в него больных. Проанализированы данные 4625 (из 6541, введенных в Регистр) больных с ХСН I–IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA), прошедших обследование и лечение в поликлиниках, кардиологических диспансерах и стационарах городских больниц. Большинство обследованных больных были в возрасте 50–79 лет, 86% из них лечились в стациона-

рах, 82% – в кардиодиспансерах, и 80% – в поликлиниках. Обращает внимание наличие больных с ХСН в относительно молодом для этого заболевания возрасте – 40–49 лет. Были выявлены статистически значимые различия между средним возрастом у женщин, который составил $68,5 \pm 10,73$ года, и у мужчин – $63,18 \pm 10,6$ года [2]. Вместе с тем отмечается высокий уровень коморбидной патологии у данной категории пациентов.

Коморбидные состояния у больных хронической сердечной недостаточностью

Сопутствующие заболевания часто сопровождают ХСН, способствуют увеличению заболеваемости и смертности, а также ухудшению качества жизни. В проспективном многоцентровом исследовании анализировались данные 3226 европейских амбулаторных больных с ХСН [3]. Оценивались распространенность, региональные различия и прогностическое значение сопутствующих заболеваний у пациентов с ХСН в Европе. В исследовании было выявлено, что распространенность сопутствующих заболеваний при сердечной недостаточности равна 74% (доля пациентов, страдающих ХСН, по крайней мере, с 1 сопутствующей патологией). Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями у больных с сердечной недостаточностью оказались хроническая болезнь почек (ХБП; 41%), анемия (29%), сахарный диабет (СД; 29%), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ; 15%), инсульт (11%). Количество сопутствующих заболеваний увеличивается с тяжестью сердечной недостаточности. Прогностические последствия сопутствующих заболеваний при сердечной недостаточ-

Сведения об авторах:

Терещенко Сергей Николаевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК

Ледяхова Мария Викторовна – клинический ординатор отдела гипертонии того же института

Насонова Светлана Николаевна – к.м.н., н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности того же института

ности оцениваются с помощью атрибутивных рисков населения (PARs), соответствующих % от всех причин смертности среди населения с сопутствующей патологией. Так, для ХБП он составил 41% (95% доверительный интервал [ДИ] 29-51), для анемии – 37% (95% ДИ 27-46), для СД – 14% (95% ДИ 5-23), для ХОБЛ – 10% (95% ДИ 3-16). В исследовании было выявлено, что пациенты с ХСН и сопутствующими заболеваниями старше по возрасту, имеют более высокий ФК ХСН по NYHA, высокую распространенность артериальной гипертензии и фибрилляции предсердий. Пациенты с высокой коморбидностью имеют больше клинических признаков декомпенсации ХСН (повышенное яремное венозное давление или периферические отеки). У таких пациентов меньше вероятность приема рекомендованной терапии ХСН, такой, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы – из-за имеющихся противопоказаний. Пациенты с ХСН ишемической этиологии имеют больше сопутствующих заболеваний. С увеличением числа сопутствующих заболеваний возрастает риск смертности и госпитализаций. В исследовании также были выявлены заметные различия в распространенности и прогностических последствиях сопутствующих заболеваний в различных европейских регионах [3].

В Российском регистре также анализировались коморбидные состояния у больных ХСН (n=4625) [2]. В анамнезе пациентов были отмечены следующие заболевания: инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА) – у 3%, ХОБЛ – у 11%, СД 2-го типа – у 21% [2].

Гиперурикемия и хроническая сердечная недостаточность

В настоящее время большое внимание уделяют сочетанию ХСН с гиперурикемией. Согласно рекомендациям EULAR (Европейской антиревматической лиги) гиперурикемией считается уровень мочевой кислоты в крови >360 мкмоль/л (6 мг/дл) [4].

По данным эпидемиологических исследований распространенность гиперурикемии при ХСН может достигать 60%. Являясь независимым предиктором смертности пациентов с ХСН, сопоставимым по значимости с возрастом, почечной дисфункцией, фракцией выброса левого желудочка и уровнем мозгового натрийуретического пептида, гиперурикемия стала рассматриваться как потенциальная терапевтическая цель [5]. Так в исследовании, проведенном S. Anker, в котором участвовало 112 больных с ХСН, было продемонстрировано, что уровень мочевой кислоты >565 мкмоль/л тесно связан с повышенной смертностью больных с ХСН и служит наиболее сильным предиктором выживаемости [6]. При повышении уровня мочевой кислоты >565 мкмоль/л риск смерти в течение года у боль-

ных с ХСН возрастал в 7 раз. Гиперурикемия, по данным некоторых исследований, оказалась более значимым предиктором смертности, чем даже фракция выброса левого желудочка [7,8].

Отчетливое влияние на прогноз пациентов было продемонстрировано и в исследованиях с большим количеством пациентов. Так Hamaguchi S и соавт. исследовали когорту больных с СН (n=1869). Из общего количества больных ХСН гиперурикемия выявлена у 56% (уровень мочевой кислоты ≥ 416 мкмоль/л). Пациенты с уровнем мочевой кислоты ≥ 440 мкмоль/л имели более высокие показатели сердечно-сосудистой смертности и повторных госпитализаций в связи с ухудшением ХСН [9].

Niizeki T и соавт. проанализировали 247 больных с ХСН старше 70 лет. Мочевая кислота была независимым предиктором сердечно-сосудистых событий у больных ХСН. Высокий уровень мочевой кислоты был связан с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Измерение уровня мочевой кислоты у пожилых больных с ХСН может добавить ценную информацию для прогнозирования сердечно-сосудистых событий [10].

Baldasseroni S и соавт. оценили прогностическую роль мочевой кислоты в условиях амбулаторной практики. Исследуемая когорта состояла из 877 пациентов с ХСН в возрасте 63 ± 12 лет. Несмотря на то, что в многофакторной модели анализа повышенный уровень мочевой кислоты не являлся независимым предиктором смертности у пациентов с ХСН, он заметно ухудшал результат при условии связи повышенного уровня мочевой кислоты с низким уровнем индекса массы тела (≤ 22 кг/м²) [11].

Аспекты метаболизма мочевой кислоты

Мочевая кислота в организме человека является конечным продуктом обмена пуринов, источниками которых служат продукты питания и метаболизм нуклеотидов.

Катаболизм пуриновых нуклеотидов до мочевой кислоты показан на рис. 1. Ключевой фермент обмена рибозы, ксантиноксидаза, обеспечивает образование сначала ксантина из гипоксантина, а затем из ксантина – мочевой кислоты [13]. Вместе с тем, ксантиноксидаза является индуктором окислительного стресса, и образующиеся свободные радикалы оказывают прямое повреждающее действие на кардиомиоциты [14].

Возникновение гиперурикемии чаще всего связывают с вынужденным приемом мочегонных и почечной дисфункцией при ХСН [5]. Гипонатриевая диета, лечение тиазидными диуретиками так же, как и инсулинорезистентность, увеличивают обратное всасывание мочевой кислоты, что подтверждает наличие гиперурикемии при ХСН без сопутствующей дисфункции почек.

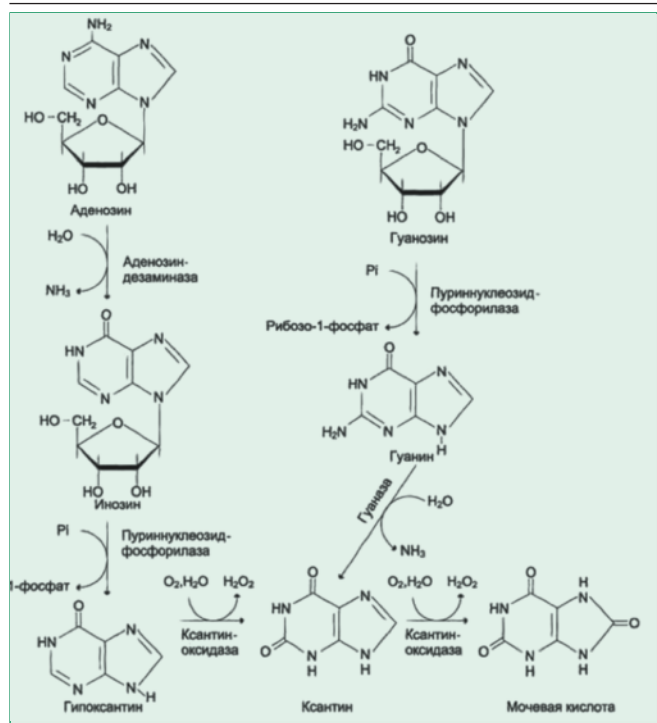


Рисунок 1. Катаболизм пуриновых нуклеотидов до мочевой кислоты [12]

Механизмы повреждающего действия избытка мочевой кислоты и ее солей на почечную ткань связаны не только с их кристаллизацией в просвете почечных канальцев [15]. Гиперурикемия способствует гипертрофии гладкомышечных клеток внутрипочечных артериол, гломерулосклерозу и тубулоинтерстициальному фиброзу [16]. Кроме того, даже при умеренной гиперурикемии наблюдается персистирующая констрикция афферентной и эфферентной почечных артериол, приводящая к внутриклубочковой гипертензии [17]. Таким образом, мочевая кислота, прямо и косвенно, через нефросклероз и изменение внутрипочечной гемодинамики приводит к дисфункции почек [18].

Коррекция гиперурикемии при хронической сердечной недостаточности

При гиперурикемии у больных с ХСН представляется патогенетически обоснованным назначение ингибитора ксантиноксидазы, снижающего уровень мочевой кислоты через подавление активности фермента.

В рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании OPT-CHF у 405 пациентов с ХСН III-IV ФК по NYHA (фракция выброса левого желудочка $\leq 40\%$) назначение ингибитора ксантиноксидазы (оксипуринол 600 мг/сут) в течение 24 нед не привело к клиническому улучшению у всех пациентов с систолической ХСН. Однако в группах пациентов с высоким и низким уровнями мочевой кислоты динамика дан-

ных показателей была различна. Так, в группе пациентов с высоким уровнем мочевой кислоты (≥ 565 ммоль/л), получавших оксипуринол к 24 нед отмечено статистически значимое улучшение функционального класса по NYHA и клинической симптоматики по сравнению с группой, получавших плацебо ($p=0,02$). Более того, отмечалась корреляционная связь между степенью снижения уровня мочевой кислоты и динамикой клинической картины пациентов. В группе пациентов с высоким уровнем мочевой кислоты (≥ 565 ммоль/л), получавших оксипуринол, отмечена тенденция к снижению риска от всех причин смерти (отношение рисков 0,4; 95% ДИ 0,1-2,1) по сравнению с группой, получавших плацебо [19].

В нашей стране наибольшую популярность имеет аллопуринол – ингибитор ксантиноксидазы, оказывающий урикодепрессивное действие, и назначаемый пациентам с подагрой.

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом перекрестном исследовании 11 пациентов с ХСН II-III ФК по NYHA получали аллопуринол 300 мг/сут в течение 1 мес, отмечено достоверное улучшение показателей эндотелий-зависимой вазодилатации [20].

Struthers и соав. провели когортное исследование 1760 пациентов с ХСН в течение 4 лет [21]. Всех пациентов разделили на 4 группы:

- 1) никогда не получавшие аллопуринол;
- 2) <4 лет получавшие низкую дозу аллопуринола (<299 мг/сут);
- 3) длительно (≥ 4 лет) получавшие низкую дозу аллопуринола (<299 мг/сут);
- 4) больные, длительно получавшие высокую дозу аллопуринола (≥ 300 мг/сут).

Конечные точки исследования включали смертность от всех причин, сердечно-сосудистой смертности и госпитализации в связи ухудшением ХСН. По результатам исследования было показано снижение сердечно-сосудистой смертности только в группе пациентов, принимающих высокие дозы аллопуринола. Низкой дозы аллопуринола может быть недостаточно для коррекции гиперурикемии, поэтому в этой группе была зафиксированная повышенная смертность. Необходимо проведение дальнейших исследований для обоснования или опровержения этого вывода.

В нашей стране также проводилось исследование эффекта аллопуринола у пациентов с ХСН. Так, Синютин Е.А. и соавт. проанализировали 215 больных с ХСН II-IV ФК по NYHA и систолической дисфункцией (фракция выброса левого желудочка $<45\%$) [22]. Гиперурикемия была выявлена у 60,5% пациентов с ХСН. У 24 пациентов с ХСН и гиперурикемией к стандартной терапии был добавлен аллопуринол в дозе 400 мг/сут в течение 3 мес. На фоне терапии аллопурино-

лом отмечено снижение уровня мочевой кислоты, креатинина, улучшение показателей ХСН по функциональному классу по NYHA, фракции выброса левого желудочка и уровня мозгового натрийуретического пептида. В группе с симптомной гиперурикемией, кроме того, отмечено снижение С-реактивного белка, уровня диастолического артериального давления и увеличение скорости клубочковой фильтрации по формуле MDRD. В группе с бессимптомной гиперурикемией дополнительно улучшились переносимость физической нагрузки и липидный профиль. При лечении аллопуринолом пациентов с ХСН и гиперурикемией отмечено не только снижение урикемии и улучшение клинических проявлений подагры, но и уменьшение выраженности сердечной недостаточности [22].

Заключение

Таким образом, применение аллопуринола у пациентов с ХСН может быть перспективным. При этом же-

лательно контролировать концентрацию оксипуринола в сыворотке крови. Дозу аллопуринола необходимо подобрать таким образом, чтобы уровень оксипуринола в плазме крови был ниже 100 мкмоль/л (15,2 мг/л). Также необходимо соблюдать оптимальный уровень гидратации для предотвращения накопления ксантина в тканях мочевых путей, снижать дозу при лечении пациентов с нарушенной функцией почек или печени, и прекращать лечение при появлении проявлений реакции гиперчувствительности (кожной сыпи или других). В этой связи представляется важным дальнейшее изучение эффективности применения и безопасности аллопуринола для лечения гиперурикемии у больных ХСН.

Конфликт интересов. Терещенко С.Н. является лектором для компании Эгис. Остальные авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Mareev VY, Ageev FT, Arutyunov GP, et al. National guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). *Serdechnaya Nedostatochnost'* 2013; 14 (7): 1-34. Russian (Мареєв В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная Недостаточность 2013; 14(7): 1-34).
2. Oshchepkova EV, Lazarev NV, Satlykova DF, Tereshchenko SN. The first results of the Russian Register of chronic heart failure. *Kardiologiya* 2015; 5: 22-8. Russian (Ощепкова Е.В., Лазарева Н.В., Сатлыкова Д.Ф., Терещенко С.Н. Первые результаты Российского регистра хронической сердечной недостаточности. Кардиология 2015; 5: 22-8).
3. van Deursen VM, Urso R, Laroche C, et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail* 2014; 16(1):103-11.
4. Nasonov EL, Nasonova VA, eds. *Rheumatology: national leadership*. Moscow: GEOTAR Media; 2008. Russian (Насонов Е.Л., Насонова В.А., редакторы. Ревматология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008).
5. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012; 33:1787-847.
6. Anker S.D., Doehner W., Rauchhaus M. et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003; 107: 1991-7.
7. Martinez A., Gonzalez A., Cerda C., et al. Prognostic value of hyperuricemia in chronic heart failure. *Rev Med Chil* 2004; 132(9): 1031-6.
8. Pinelli M., Bindi M., Filardo F.P., et al. Serum uric acid levels correlate with left ventricular ejection fraction and systolic pulmonary artery pressure in patients with heart failure. *Recenti Prog Med* 2007; 98(12): 619-23.
9. Hamaguchi S, Furumoto T, Tsuchihashi-Makaya M, et al., JCARE-CARD Investigators. Hyperuricemia predicts adverse outcomes in patients with heart failure. *J Cardiol* 2011; 151(2):143-7.
10. Niizeki T, Takeishi Y, Arimoto T, et al. Hyperuricemia associated with high cardiac event rates in the elderly with chronic heart failure. *J Cardiol* 2006; 47(5):219-28.
11. Baldasseroni S, Urso R, Maggioni A.P., et al.; IN-CHF Investigators. Prognostic significance of serum uric acid in outpatients with chronic heart failure is complex and related to body mass index: data from the IN-CHF Registry. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22(5):442-8.
12. Severin ES, ed. *Biochemistry: Textbook for universities*. Moscow: GEOTAR-MED; 2008. Russian (Северин Е.С., ред. Биохимия: Учебник для вузов. Москва: ГЭОТАР-Мед; 2008).
13. Puzanov OG, Taran AI. Hyperuricemia and cardiovascular continuum. *Vnutrennyaya Meditsina* 2009; 3 (15): 9-18. Russian (Пузанова О.Г., Таран А.И. Гиперурикемия и кардиоваскулярный континуум. Внутренняя Медицина 2009; 3(15): 9-18).
14. Hare J., Johnson R. Uric acid predicts clinical outcomes in heart failure. Insights regarding the role of xanthine oxidase and uric acid in disease pathophysiology. *Circulation* 2003; 107: 1951-3.
15. Mazzali M., Hughes J., Kim Y.G. et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal – independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38 (5): 1101-6.
16. Kang D.H., Nakagawa T., Feng L., et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(12): 2888-97.
17. Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Santamaria J. et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int* 2005; 67(1): 237-47.
18. Kanellis J., Kang D.N. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. *Semin Nephrol* 2005; 25(1): 39-42.
19. Hare JM, Mangal B, Brown J, et al.; OPT-CHF Investigators. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(24):2301-9.
20. Farquharson CA, Butler R, Hill A, et al. Allopurinol Improves Endothelial Dysfunction in Chronic Heart Failure. *Circulation* 2002; 106: 221-6.
21. Struthers A.D., Donnan P.T., Lindsay P, et al. Effect of allopurinol on mortality and hospitalisations in chronic heart failure: a retrospective cohort study. *Heart* 2002; 87:229-34.
22. Sinyutina EA, Alexandria LG, Trayanova TG, Moiseev VS. Hyperuricemia in patients with chronic heart failure. Cardioresenal effects of allopurinol. *Klinicheskaya Nefrologiya* 2012; 2: 46-50. Russian (Синюткина Е.А., Александрия Л.Г., Траянова Т.Г., Моисеев В.С. Гиперурикемия при хронической сердечной недостаточности. Кардиоренальные эффекты аллопуринола. Клиническая Нефрология 2012; 2:46-50).

Поступила: 04.06.2015

Принята в печать: 18.06.2015

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЗАТРАТ НА АНАЛИЗ РЕАКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДИКИ VERIFYNOW P2Y₁₂ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

А.В. Рудакова^{1*}, Н.В. Ломакин^{2,3}

¹ Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия
197376 Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, 14

² Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации
121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19 стр. 1А

³ Центральная Клиническая Больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации. 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

Двойная антиагрегантная терапия, включающая клопидогрел и аспирин, у существенной доли пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС) характеризуется высоким уровнем реактивности тромбоцитов, ассоциирующимся с увеличением частоты сердечно-сосудистых событий. Возможно, это сделает целесообразным назначение новых антитромбоцитарных препаратов, в частности, комбинации тикагрелора с аспирином.

Цель. Оценить эффективность затрат на тестирование реактивности тромбоцитов с помощью метода VerifyNow P2Y₁₂ у пациентов после ОКС.

Материал и методы. Анализ осуществляли для пациентов в возрасте 55 лет после ОКС с помощью моделирования на основе результатов исследования PLATO с учетом российских эпидемиологических данных. Временной горизонт моделирования – 5 лет. Предполагали, что в течение 1 года пациенты получали терапию или дженерическими препаратами клопидогрела, или тикагрелором, или же перед началом поддерживающей терапии проводили тестирование с помощью метода VerifyNow P2Y₁₂, после чего пациенты с показателем реактивности тромбоцитов >230 (PRU-platelet reactivity units) через 24-48 часа после ОКС получали тикагрелор, а остальные – дженерический клопидогрел. Предполагали, что через 1 год пациенты прекратят терапию клопидогрелом и тикагрелором, и в дальнейшем дополнительный терапевтический эффект от их применения будет отсутствовать. Затраты на антитромбоцитарные препараты в базовом варианте соответствовали средневзвешенной цене госзакупки за 2013 г. в РФ. Затраты на терапию осложнений соответствовали тарифам обязательного медицинского страхования по Санкт-Петербургу на 2014 г. Затраты и продолжительность жизни дисконтировали на 3,5% в год.

Результаты. В расчете на 1000 пациентов анализ реактивности тромбоцитов и назначение по его результатам комбинации клопидогрел+аспирин или тикагрелор+аспирин может предотвратить 5 случаев инфаркта миокарда и 6 летальных исходов дополнительно по сравнению с назначением всем пациентам комбинации клопидогрел+аспирин. Затраты на 1 дополнительный год жизни по сравнению с комбинацией клопидогрел+аспирин – 376,5 и 373,2 тыс. руб., соответственно, затраты на 1 дополнительный год жизни с учетом качества (Quality Adjusted Life Year, QALY) – 433,8 и 509,8 тыс. руб., соответственно. Общая прогнозируемая величина затрат в расчете на 1 пациента с ОКС при использовании теста на 32% ниже, чем при рутинном назначении всем пациентам тикагрелора.

Заключение. Оценка реактивности тромбоцитов с помощью метода VerifyNow P2Y₁₂ у пациентов с ОКС и модификация с учетом полученных результатов антитромботической терапии может рассматриваться в качестве экономически эффективного вмешательства, позволяющего снизить затраты на лечение по сравнению с рутинным назначением новых антитромботических препаратов.

Ключевые слова: острый коронарный синдром; антитромбоцитарная терапия; анализ реактивности тромбоцитов; анализ эффективности затрат.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(4):359-364

Evaluation of cost-effectiveness of platelet reactivity analysis using the VerifyNow P2Y₁₂ assay in patients after acute coronary syndrome

A.V. Rudakova^{1*}, N.V. Lomakin^{2,3}

¹ St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy. Professora Popova ul. 14, St. Petersburg, 197376 Russia

² Teaching and Research Medical Center, Administrative Department of the President of the Russian Federation. Timoshenko ul. 21, Moscow, 121359 Russia

³ Central Clinical Hospital and Outpatient Clinic, Administrative Department of the President of the Russian Federation. Timoshenko ul. 15, Moscow, 121359 Russia

Dual antiplatelet therapy, including clopidogrel and aspirin, in a significant share of patients after acute coronary syndrome (ACS) is characterized by high level of platelet reactivity, which is associated with an increased incidence of cardiovascular events. Perhaps it will make reasonable the prescription of new antiplatelet drugs, particularly the combination of ticagrelor with aspirin.

Aim. To assess the cost-effectiveness of VerifyNow P2Y₁₂ platelet reactivity testing in patients after ACS.

Material and methods. The analysis was performed for patients aged 55 years after ACS by modeling based on the results of the PLATO trial considering Russian epidemiological data. The time horizon of simulation was 5 years. It was assumed that the patients were receiving either generic clopidogrel or ticagrelor for 1 year, or before maintenance treatment VerifyNow P2Y₁₂ assay had been performed, and the patients with platelet reactivity index >230 24-48 hours after ACS were receiving ticagrelor and the remaining patients - generic clopidogrel. It was expected that after 1 year the patients would discontinue treatment with clopidogrel or ticagrelor, and hereafter additional therapeutic effect of their use would be absent. The costs of antiplatelet agents in the reference case corresponded to the weighted average price of public procurement in 2013 in Russia. The costs of treatment of complications corresponded to the compulsory health insurance rates for St. Petersburg in 2014. The cost and life expectancy were discounted at 3.5% per year.

Results. The platelet reactivity test and the prescription by its results of the combination of clopidogrel plus aspirin or ticagrelor plus aspirin can prevent 5 myocardial infarction and 6 deaths per 1000 patients additionally as compared with the prescription of clopidogrel plus aspirin combination to all patients. The costs for one additional year of life as compared with the combination of clopidogrel plus aspirin were 376.5 and 373.2 thousand rubles, respectively, the costs for one additional quality adjusted life year (QALY) were 433.8 and 509.8 thousand rubles, respectively. The total predictive value of costs per 1 patient with ACS using the test was 32% lower than in the routine use of ticagrelor in all patients.

Conclusion. Assessment of platelets reactivity using VerifyNow P2Y₁₂ assay in patients with ACS and modification of antithrombotic therapy in accordance with the received data can be considered as a cost-effective intervention which can reduce treatment costs as compared with the routine use of new antithrombotic drugs.

Key words: acute coronary syndrome; antithrombotic therapy; analysis of platelet reactivity; cost-effectiveness analysis

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(4):359-364

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): rudakova_a@mail.ru

Сведения об авторах:

Рудакова Алла Всеволодовна – д. фарм.н., профессор

кафедры управления и экономики фармации СПбХФА

Ломакин Никита Валерьевич – к.м.н., доцент кафедры кардиологии и общей терапии УНМЦ УДП РФ, руководитель отделения кардиореанимации ЦКБП УДП РФ, руководитель антитромботической клиники поликлиники ЦКБП УДП РФ

Антитромбоцитарные препараты – неотъемлемый элемент комплексной терапии пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС). В настоящее время в РФ рекомендуется назначение двойной терапии, включающей аспирин и клопидогрел [1, 2]. Объем госзакупок дженерических препаратов клопидогрела в последнее время неуклонно возрастает, причем средняя стоимость годового курса терапии снижается ежегодно на 16-17% (табл. 1).

Однако у значительной части пациентов реактивность тромбоцитов при терапии клопидогрелом остается достаточно высокой, и это, по данным ряда исследований, имеет неблагоприятное прогностическое значение и влечет за собой увеличение частоты ишемических событий [3, 4, 25]. В частности, метаанализ когортных исследований показал, что резистентность к клопидогрелу составляет около 25%, при этом риск повторных ишемических событий у резистентных пациентов по сравнению с реагирующими на клопидогрел увеличивается в 3,5 раза ($p < 0,0001$) [25]. В дальнейшем метаанализ 13 когортных исследований, включавших 6478 пациентов, получавших клопидогрел, позволил уточнить эти выводы и показал, что риск ишемических событий не зависит от уровня реактивности тромбоцитов у пациентов из группы низкого риска (отсутствие таких факторов риска, как ОКС, диабет, артериальная гипертензия, возраст >75 лет), но увеличивается в 3,2 раза при высоком уровне реактивности тромбоцитов у пациентов с 1 фактором риска, и в 3,7 раза – у пациентов с 2 и более факторами риска [12].

Пациентам с высоким уровнем реактивности тромбоцитов является оправданным назначение не тииенопиридинового селективного и обратимого антагониста P2Y₁₂ рецепторов к аденозиндифосфату тикагрелора, который, как показало исследование RESPOND, эффективен у пациентов как отвечающих, так и не отвечающих на терапию клопидогрелом [6].

Сравнительную эффективность и безопасность комбинированной терапии аспирин+тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг, поддерживающая доза 90 мг 2 р/д) или аспирин+клопидогрел (нагрузочная доза 300-600 мг, поддерживающая доза 75 мг 1 р/д) у пациентов с

ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST оценивали в многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании PLATO [5].

Результаты исследования показали, что через 12 мес частота комбинированной конечной точки, включающей инфаркт миокарда, инсульт и смерть от сердечно-сосудистых причин, в группе тикагрелора была значительно ниже, чем в группе клопидогрела (9,8% и 11,7%, соответственно; $p < 0,001$). При этом терапия тикагрелором обеспечивала статистически значимое снижение частоты инфаркта миокарда (5,8 против 6,9%; $p = 0,005$), а также общей смертности (4,5% и 5,9%, соответственно; $p < 0,001$). Значимых различий по частоте инсульта в группах тикагрелора и клопидогрела выявлено не было (1,5 против 1,3%; $p = 0,22$). Более высокая эффективность тикагрелора была продемонстрирована у пациентов как получавших, так и не получавших инвазивное лечение.

Что касается безопасности, частота больших кровотечений между группами значимо не различалась (11,6 против 11,2%; $p = 0,43$), не было выявлено и различий в частоте фатальных и опасных для жизни кровотечений (5,8% в каждой группе; $p = 0,7$), однако в группе тикагрелора была значимо выше общая частота больших и малых кровотечений (16,1% и 14,6%; $p = 0,01$), статистически значимо увеличивалась и частота кровотечений, не связанных с процедурой аортокоронарного шунтирования (ОШ – 1,19; 1,02–1,38). Кроме того, при терапии тикагрелором отмечалось существенное увеличение частоты одышки (13,8% и 7,8%; $p < 0,001$), которая, впрочем, имела слабый или умеренно выраженный характер и не была связана с изменениями эффективности терапии или других показателей ее безопасности [21].

Поскольку затраты на терапию тикагрелором существенно выше, чем на терапию дженерическими препаратами клопидогрела, измерение реактивности тромбоцитов с помощью тест-системы VerifyNow P2Y₁₂ может оптимизировать оказание медицинской помощи пациентам с ОКС путем выявления тех из них, кто получит от терапии тикагрелором максимальную пользу [7].

Таблица 1. Госзакупки дженерических препаратов клопидогрела в 2010-2013 гг. (по данным ЦМИ «Фармэксперт»)

Показатели	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.
Количество годовых курсов дженерического клопидогрела, п	38695	73059	118486	160777
Увеличение количества годовых курсов клопидогрела за год, %	-	88,9	62,2	35,7
Средняя стоимость годового курса дженерического клопидогрела, руб.	10629	8917	7365	6202
Снижение средней стоимости годового курса клопидогрела за год, %	-	16	17	16

Целью исследования являлась оценка эффективности затрат на тестирование реактивности тромбоцитов с помощью метода VerifyNow P2Y₁₂ у пациентов после ОКС.

Материал и методы

Анализ осуществляли с позиции системы здравоохранения с помощью двухступенчатого моделирования с применением программы TreeAge Pro на основе результатов исследования PLATO. Временной горизонт моделирования – 5 лет. Средний возраст пациентов в момент начала терапии в базовом варианте – 55 лет. Модель включала дерево решения для оценки затрат и клинической эффективности терапии в течение 1 года после ОКС, после чего пациенты входили в марковскую модель, в которой анализировали исходы терапии на протяжении последующих 4-х лет.

Предполагали, что пациенты получали терапию или дженерическими препаратами клопидогрела, или тикагрелором, или же перед началом поддерживающей терапии проводили тестирование с помощью метода VerifyNow P2Y₁₂, после чего пациенты с показателем реактивности тромбоцитов >230 PRU через 24-48 час после ОКС получали тикагрелор+аспирин, а остальные – дженерический клопидогрел+аспирин. При моделировании предполагали, что доза клопидогрела составляет 75 мг/сут, доза тикагрелора – 90 мг 2 р/сут, доза аспирина – 100 мг/сут. Уровень реактивности тромбоцитов, ассоциированный с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, соответствовал данным клинических испытаний [8-10].

При моделировании предполагали, что все пациенты получали клопидогрел перед процедурой реваскуляризации и в периоперационном периоде, что необходимо для выполнения оценки реактивности тромбоцитов с помощью метода VerifyNow P2Y₁₂ (PRU-тест). Таким образом, модель касалась только выбора поддерживающей антитромботической терапии.

При моделировании предполагали, что у пациентов с высокой реактивностью тромбоцитов, принимавших клопидогрел, эффективность и безопасность были сопоставимы с эффективностью и безопасностью у пациентов, принимавших плацебо в исследовании CURE [11]. В связи с тем, что состояние ОКС само по себе может сопровождаться временным увеличением реактивности тромбоцитов [8], при моделировании предполагали, что частота возникновения высокой реактивности тромбоцитов в ходе поддерживающей терапии через 1 мес после ОКС составляет 13% [9]. Однако, поскольку PRU-тест, как правило, выполняется во время поступления пациента с ОКС, предполагали, что терапию тикагрелором будут получать 32% пациентов [10].

Предполагали, что через 1 год пациенты прекратят терапию клопидогрелом и тикагрелором, и в даль-

нейшем дополнительный терапевтический эффект от их применения будет отсутствовать. Частота нефатального ИМ и нефатального инсульта, начиная со 2 года, соответствовала результатам опубликованных эпидемиологических исследований [13-14]. Смертность пациентов рассчитывалась на основе данных по РФ [15] с учетом относительного риска при развитии различных сердечно-сосудистых событий. Смертность в остром периоде инфаркта миокарда была принята равной 16% в соответствии с данными федеральной отчетности по РФ, при инсульте – 29% [19-20].

Затраты на терапию инсульта рассчитывались на основе тарифов ОМС по Санкт-Петербургу на 2014 г. с учетом тяжести заболевания в российской популяции (легкий инсульт, mRS 0-2 – 51%; инсульт умеренной тяжести, mRS 3-4 – 19%; тяжелый инсульт, mRS 5 – 1%; инсульт с летальным исходом – 29%), и составили 44043 руб. [17,19]. Затраты на терапию нефатального инфаркта миокарда с учетом раннего восстановительного периода были приняты равными 73212 руб., средняя стоимость терапии кровотечения с учетом как амбулаторной, так и стационарной помощи – 7367 руб.

Стоимость дженерического клопидогрела и тикагрелора в базовом варианте соответствовала средневзвешенной цене госзакупок за 2013 г. (затраты в течение 1 года на клопидогрел – 6202 руб., на тикагрелор – 36681 руб.). Стоимость проведения PRU-теста при моделировании составила 2500 руб.

Влияние сердечно-сосудистых событий на качество жизни пациентов соответствовало опубликованным данным [14,18]. Затраты и продолжительность жизни дисконтировали на 3,5% в год. Основные параметры моделирования представлены в табл. 2.

Результаты и обсуждение

Количество сердечно-сосудистых событий при различных подходах к выбору антитромбоцитарных препаратов представлено в табл. 3.

Очевидно, что в расчете на 1000 пациентов анализ реактивности тромбоцитов и назначение по его результатам комбинации клопидогрел+аспирин или тикагрелор+аспирин приводит к предотвращению 5 случаев инфаркта миокарда и 6 летальных исходов дополнительно по сравнению с назначением всем пациентам комбинации клопидогрел+аспирин. Результаты оценки эффективности затрат на антитромбоцитарную терапию представлены в табл. 4.

Из табл. 4 видно, что при назначении тикагрелора без PRU-теста всем пациентам объем затрат увеличивается более чем в 2 раза по сравнению с применением дженерического клопидогрела. Проведение PRU-теста и назначение тикагрелора только пациентам с высокой реактивностью тромбоцитов обеспечивает не только как минимум сопоставимую эффективность затрат

Таблица 2. Основные параметры моделирования, использованные при оценке эффективности затрат на анализ реактивности тромбоцитов с помощью метода VeriNow P2Y₁₂ (по [16])

Параметры	Базовый вариант	Диапазон значений, использованный при проведении анализа чувствительности
Качество жизни пациентов в течение года после ОКС в зависимости от развития сердечно-сосудистых событий		
Нефатальный ИМ	0,77	0,75-0,80
Нефатальный инсульт	0,70	0,63-0,76
Отсутствие сердечно-сосудистых событий	0,84	0,84-0,85
Кровотечение	-0,02	-0,04-0
Одышка	-0,01	-0,02-0
Вероятность развития событий в течение 1 года после ОКС		
Нефатальный ИМ на фоне приема аспирина	0,1223	0,1191-0,1255
Нефатальный инсульт на фоне приема аспирина	0,013	0,0045-0,0403
Нефатальный инсульт на фоне приема клопидогрела и аспирина	0,0112	0,0039-0,0347
Любое кровотечение на фоне приема аспирина	0,1745	0,1712-0,1781
Смерть от любых причин на фоне приема аспирина	0,0619	0,0562-0,0681
Относительный риск развития осложнений при терапии клопидогрел+аспирин по сравнению с монотерапией аспирином		
Нефатальный ИМ	0,77	0,67-0,89
Нефатальный инсульт	0,86	0,63-1,18
Кровотечение	1,69	1,47-1,94
Смерть	0,91	0,78-1,06
Отношение шансов развития осложнений при терапии тикагрелор+аспирин по сравнению с терапией клопидогрел+аспирин		
Нефатальный ИМ	0,84	0,75-0,95
Нефатальный инсульт	1,17	0,91-1,52
Кровотечение	1,05	0,96-1,15
Одышка	1,84	1,68-2,02
Смерть	0,78	0,69-0,89
Качество жизни пациентов, начиная со второго года после ОКС		
Нефатальный ИМ	0,78	0,76-0,80
Нефатальный инсульт	0,7	0,52-0,87
Отсутствие сердечно-сосудистых событий	0,84	0,84-0,85
Состояние после ИМ	0,82	0,80-0,84
Состояние после инсульта	0,70	0,63-0,78
Вероятность развития сердечно-сосудистых событий, начиная со второго года после ОКС		
Ежегодная частота ИМ	0,0428	0,0403-0,0454
Ежегодная частота инсульта	0,0102	0,0072-0,0145
Риск смерти при отсутствии сердечно-сосудистых событий после ОКС по сравнению с общей популяцией	2,21	0,18-4,24
Риск смерти при нефатальном ИМ по сравнению с общей популяцией	5,84	3,72-7,97
Риск смерти после ИМ по сравнению с общей популяцией	2,21	0,18-4,24
Риск смерти при нефатальном инсульте по сравнению с общей популяцией	7,43	6,50-8,50
Риск смерти после инсульта по сравнению с общей популяцией	2,07	1,30-3,32
ОКС – острый коронарный синдром; ИМ – инфаркт миокарда		

по сравнению с терапией тикагрелором всех пациентов с ОКС, но и снижение затрат на лечение на 32%.

Что касается величины коэффициента «затраты/эффективность», в соответствии с рекомендациями ВОЗ приемлемый уровень дополнительных затрат на 1 год жизни с учетом качества (QALY) не должен превышать

утроенной величины валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения [22]. Если же величина дополнительных затрат в расчете на 1 QALY не превышает ВВП на душу населения, предлагаемое вмешательство рассматривается как экономически высокоэффективное и должно широко применяться в клини-

Таблица 3. Количество сердечно-сосудистых событий за 5 лет после ОКС при различных подходах к выбору антитромбоцитарных препаратов

Сердечно-сосудистое осложнение	Клопидогрел	Тикагрелор	PRU-тест→ Клопидогрел/тикагрелор
Инфаркт миокарда, %	22,0	20,6	21,5
Инсульт, %	4,0	4,2	4,0
Количество летальных исходов, %	22,2	21,2	21,8

Таблица 4. Эффективность затрат на анализ реактивности тромбоцитов с помощью метода VerifyNow P2Y₁₂ у пациентов после ОКС

Параметры	Клопидогрел	Тикагрелор	PRU-тест→ Клопидогрел/тикагрелор
Затраты, тыс. руб.	25,97	55,23	37,64
Средняя продолжительность жизни, лет	4,1561	4,2345	4,2035
Средняя продолжительность жизни с учетом качества, QALY	3,4525	3,5099	3,4830
Дополнительные затраты по сравнению с клопидогрелом, тыс. руб.		29,26	11,67
Дополнительная продолжительность жизни по сравнению с клопидогрелом, лет		0,0784	0,031
Дополнительная продолжительность жизни с учетом качества по сравнению с клопидогрелом, QALY		0,0574	0,0269
Эффективность дополнительных затрат по сравнению с клопидогрелом, тыс. руб./год жизни		373,2	376,5
Эффективность дополнительных затрат по сравнению с клопидогрелом, тыс. руб./QALY		509,8	433,8

ческой практике. В РФ ВВП на душу населения составил в 2013 г. 465 тыс. руб. Таким образом, осуществление при ОКС PRU-теста и назначение в зависимости от результатов анализа тикагрелора или дженерического клопидогрела может рассматриваться как экономически высокоэффективная стратегия.

При проведении анализа необходимо учитывать тенденцию к увеличению доли недорогих дженерических препаратов клопидогрела, в том числе отечественного производства, на российском фармацевтическом рынке, тогда как средневзвешенная цена тикагрелора, который закупался в 2012 и 2013 гг., осталась за это время практически неизменной (37073 и 36681 руб. в расчете на 1 пациента в год, соответственно, т.е. снижение за год – на 3,4%). В связи с этим, анализ проводили и для варианта со стоимостью клопидогрела на 20% ниже средневзвешенной цены госзакупок в 2013 г. В этом случае анализ реактивности тромбоцитов и назначение тикагрелора только пациентам с показателем >230, как и в базовом варианте, характеризуется несколько более высокой эффективностью затрат в расчете на 1 QALY, чем рутинное назначение тикагрелора всем пациентам (затраты в расчете на 1 год жизни дополнительно по сравнению с клопидогрелом – 388,5 и 388,1 тыс. руб., соответственно; затраты на 1 QALY дополнительно по сравнению с клопидогрелом – 447,7 и 530,1 тыс. руб., соответственно). При этом затраты на терапию при ис-

пользовании PRU-теста снизятся по сравнению с рутинным назначением тикагрелора на 33%.

Необходимо отметить, что проведенное исследование имеет ряд ограничений, обусловленных, в частности, особенностями дизайна исследования PLATO, положенного в основу модели. Так, нужно учитывать, что в данное исследование не включались пациенты с ОКС без подъема сегмента ST из группы низкого риска, а больные с ОКС с подъемом сегмента ST включались в исследование только в том случае, если им планировалось первичное чрескожное коронарное вмешательство. Вследствие этого в настоящее время весьма сложно экстраполировать полученные результаты на всех пациентов с ОКС. Кроме того, в группе тикагрелора до рандомизации 46% больных получали клопидогрел, а в течение 24 час до или после рандомизации 34% больных этой группы получали нагрузочную дозу клопидогрела (300-675 мг), что также могло повлиять на эффективность и безопасность сравниваемых вариантов антитромботической терапии.

Необходимо также учитывать, что пока результаты рандомизированных исследований, в частности, исследования ARCTIC, в которое включались пациенты, нуждавшиеся в стентировании коронарных артерий, в отличие от когортных исследований, не подтвердили пользу мониторингирования реактивности тромбоцитов во время антитромбоцитарной терапии и ее модифика-

ции на основании результатов мониторинга [23]. Тем не менее, российские специалисты считают, что концепция индивидуализированной антитромбоцитарной терапии, подобранной на основании результатов оценки степени подавления агрегации тромбоцитов на фоне лечения, представляет интерес и требует дальнейшего изучения [24].

Еще одним ограничением проведенного нами исследования являлось то, что анализ осуществлялся для дженерических препаратов клопидогрела, присутствующих на российском фармацевтическом рынке, причем предполагалось, что они терапевтически эквивалентны оригинальному препарату, использованному в исследовании PLATO.

Литература

1. National guidelines on the diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2007; 6 (8) suppl 1: 1-28. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6 (8) Приложение 1: 1-28).
2. National guidelines for the treatment of acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2006; 8 (5) suppl 1: 1-34. Russian (Национальные рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема ST на ЭКГ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006; 8 (5) Приложение 1: 1-34).
3. Aradi D., Komosi A., Vorobcsuk A., et al. Prognostic significance of high on-clopidogrel platelet reactivity after percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2010; 160:543-51.
4. Brar S., ten Berg J., Marcucci R., et al. Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1945-54.
5. Combescure C., Fontana P., Mallouk N., et al. Clinical implications of clopidogrel non-response in cardiovascular patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8(5): 923-33.
6. Reny J.-L., Fontana P., Hochholzer W., et al. Vascular risk levels affect the predictive value of platelet reactivity for the occurrence of major adverse cardiovascular events in patients on clopidogrel: Systematic review and collaborative meta-analysis of individual patient data. *Circulation* 2014; 130: A19827.
7. Gurbel P., Bliden K., Butler K., et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: The RESPOND Study. *Circulation* 2010; 121: 1188-99.
8. Wallentin L., Becker R., Budaj A. et al. for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-57.
9. Storey R., Becker R., Harrington R., et al. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J* 2011; 32: 2945-53.
10. Bonello L., Tantry U., Marcucci R., et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 919-33.
11. Fileti L., Campo G., Valgimigli M. Latest clinical data on testing for high on-treatment platelet reactivity. *Rev Cardiovasc Med* 2011; 12: S14-S22.
12. Campo G., Parrinello G., Ferraresi P., et al. Prospective evaluation of on-clopidogrel platelet reactivity over time in patients treated with percutaneous coronary intervention relationship with gene polymorphisms and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2474-83.
13. Marcucci R., Gori A.M., Paniccia R., et al. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up. *Circulation* 2009; 119: 237-42.
14. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R., et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
15. Crespin D.J., Federspiel J.J., Biddle A.K., et al. Ticagrelor versus genotype-driven antiplatelet therapy for secondary prevention after acute coronary syndrome: a cost-effectiveness analysis. *Value Health* 2011; 14: 483-91.

Заключение

Оценка реактивности тромбоцитов с помощью метода VerifyNow P2Y₁₂ у пациентов с ОКС и модификация антитромботической терапии с учетом полученных результатов может рассматриваться в условиях системы здравоохранения РФ в качестве экономически эффективного вмешательства, позволяющего снизить затраты на терапию по сравнению с рутинным назначением новых антитромботических препаратов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

16. Greenhalgh J., Bagust A., Bolland A., et al. Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes: A single technology appraisal. Liverpool: LRIg, University of Liverpool; 2011.
17. Life tables for WHO Member States. Russian Federation. 2012. Available at: <http://www.who.int/health-info/paper09.pdf>. Retrieved 08/12/2015.
18. Rudakova AV, Parfenov VA. Pharmacoeconomic aspects of prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: the use of apixaban compared with warfarin and acetylsalicylic acid. *Ration Pharmacother Cardiol* 2014; 10 (3): 275-82. Russian (Рудакова А.В., Парфенов В.А. Фармакоэкономические аспекты профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий: применение апиксана по сравнению с варфарином и ацетилсалициловой кислотой. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014; 10 (3): 275-82).
19. Secrieru EM, Moravian SV, Zakharova AB. Some features of formation of a hundred-hospital morbidity statistics according to federal reports. *Social Aspects of Health of the Population in 2009*; (3). Available at: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/130/30/lang.ru/>. Retrieved 08/12/2015. Russian (Секриеру Е.М., Моравская С.В., Захарова А.Б. Некоторые особенности формирования статистики госпитальной заболеваемости по данным федеральной отчетности. Социальные Аспекты Здоровья Населения 2009; (3). Доступно на: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/130/30/lang.ru/>. Проверено 12.08.2015).
20. Applications to the General Agreement on Tariffs tariff for medical care (medical services) and the terms of payment for medical care provided in the framework of the existing Territorial program of compulsory health insurance for citizens of the Russian Federation in St. Petersburg in 2014. Available at: http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338. Retrieved 08/12/2015. Russian (Приложения к Генеральному тарифному соглашению по тарифам на медицинскую помощь (медицинские услуги) и условиям оплаты медицинской помощи, оказываемой в рамках действующей Территориальной программы обязательного медицинского страхования граждан Российской Федерации в Санкт-Петербурге на 2014 г. Доступно на: http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338. Проверено 12.08.2015).
21. Tengs T.O., Lin T.H. A meta-analysis of quality-of-life estimates for stroke. *Pharmacoeconomics* 2003; 21: 191-200.
22. Coleman C., Limone B. Cost-effectiveness of universal and platelet reactivity assay-driven antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2013; 112(3):355-62.
23. World Health Organization. Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2001.
24. Collet J.-P., Cayla G., Elhabad S. et al. for the ARCTIC Investigators. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 2012; 367: 2100-9.
25. Moiseev SV. The evolution of antiplatelet therapy: yesterday, today and tomorrow. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya* 2013; 22 (3): 12-9. Russian (Моисеев С.В. Эволюция антитромбоцитарной терапии: вчера, сегодня и завтра. Клиническая Фармакология и Терапия 2013; 22 (3): 12-9).

Поступила: 01.07.2015

Принята в печать: 18.07.2015

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АНТИАРИТМИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ

В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова*, И.Ж. Лория

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цель. Изучить изменение концентраций мозгового (NT-proBNP) и предсердного (NT-proANP) натрийуретических пептидов у больных с персистирующей формой фибрилляцией предсердий (ФП) при лечении различными антиаритмическими препаратами.

Материал и методы. В исследование было включено 123 пациента с персистирующей формой ФП в возрасте от 39 до 83 лет. Больные были разделены на 2 группы: 1 группу составили пациенты с артериальной гипертензией (АГ; n=61), 2 группу – пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС; n=62). После восстановления синусового ритма пациенты были распределены на 4 подгруппы. Пациенты 1А подгруппы для сохранения синусового ритма в течение последующих 6 мес принимали пропafenон, больным 2А подгруппы для удержания синусового ритма был назначен амиодарон, пациенты 1Б и 2Б подгрупп для контроля частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) использовали бисопролол. В первые 3 суток после восстановления синусового ритма и через 6 мес всем больным проводилось исследование уровня натрийуретических пептидов в плазме крови.

Результаты. Увеличение NT-proBNP и NT-proANP выявлялось у пациентов с АГ и больных ИБС в первые сутки после восстановления синусового ритма и было обусловлено развитием пароксизма ФП. Через 6 мес лечения отмечалось уменьшение уровня NT-proBNP и NT-proANP у пациентов 1А (NT-proBNP: с $160,5 \pm 15,2$ пг/мл до $130,1 \pm 12,2$ пг/мл; NT-proANP: с $15,3 \pm 6,4$ нмоль/л до $11,5 \pm 5,3$ нмоль/л; $p < 0,05$ для обоих) и 2А (NT-proBNP: с $180,2 \pm 12,7$ до $120,6 \pm 10,9$ пг/мл; NT-proANP: с $17,1 \pm 7,1$ до $11,8 \pm 7,2$ нмоль/л; $p < 0,05$ для обоих) подгрупп. Значения NT-proBNP и NT-proANP сопоставимо снижались как у пациентов с АГ при лечении пропafenоном, так и у больных ИБС при назначении амиодарона. У пациентов 1Б и 2Б подгрупп за время наблюдения не отмечено значимой динамики NT-proBNP и NT-proANP.

Заключение. В первые сутки после восстановления синусового ритма у пациентов с персистирующей формой ФП выявлялось увеличение концентрации NT-proBNP и NT-proANP в плазме крови, а через 6 мес удержания синусового ритма значения этих показателей значимо снижались.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, натрийуретические пептиды, антиаритмическая терапия, стратегия лечения

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(4):365–370

Changes in the level of natriuretic peptides in patients with atrial fibrillation treated with antiarrhythmic drugs

V.I. Podzolkov, A.I. Tarzimanova*, I.Z. Loria

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991, Russia

Aim. To study the changes of plasma levels of NT-proBNP and NT-proANP in patients with persistent atrial fibrillation (AF) treated with various antiarrhythmic drugs.

Material and methods. Patients with persistent AF (n=123) aged 39-83 years old were included into the study. The patients were divided into 2 groups: group 1 included patients with arterial hypertension (n=61), group 2 - patients with ischemic heart disease (IHD; n=62). After sinus rhythm restoration the patients were divided into 4 subgroups. Patients of 1A subgroup used propafenone to maintain sinus rhythm during the next 6 months, while patients of 2A subgroup used amiodarone. Patients of 1B and 2B subgroups used bisoprolol to control ventricular rate. Plasma natriuretic peptide levels were evaluated in all patients during the first 3 days after the sinus rhythm restoration and 6 months after.

Results. Increased levels of NT-proBNP and NT-proANP in the first days after the sinus rhythm restoration were found in patients of both groups and were associated with the episode of AF. After 6 months of treatment the reduction of NT-proBNP and NT-proANP levels was found in patients of 1A subgroup (NT-proBNP: from 160.5 ± 15.2 pg/ml to 130.1 ± 12.2 pg/ml; NT-proANP: from 15.3 ± 6.4 nmol/L to 11.5 ± 5.3 nmol/L, $p < 0.05$ for both) and of 2A subgroup (NT-proBNP: from 180.2 ± 12.7 to 120.6 ± 10.9 pg/ml; NT-proANP: from 17.1 ± 7.1 to 11.8 ± 7.2 nmol/L, $p < 0.05$ for both). NT-proBNP and NT-proANP levels were decreasing consistently both in hypertensive patients receiving propafenone and in IHD patients taking amiodarone. No significant changes in NT-proBNP and NT-proANP levels were found in patient of subgroups 1B and 2B during the follow-up.

Conclusion. Increased plasma levels of NT-proBNP and NT-proANP were found in the first days after the restoration of sinus rhythm in patients with persistent AF, and after 6 months of sinus rhythm maintenance these levels reduced significantly.

Key words: atrial fibrillation, natriuretic peptides, antiarrhythmic therapy, treatment strategy

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(4):365–370

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tarzimanova@mail.ru

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное нарушение сердечного ритма, встречающееся в клинической практике. Появление ФП сопровождается выраженными субъективными расстройствами и ведет к ухудшению качества жизни. Наличие у пациентов ФП ассоциируется с приблизительно двукратным увеличением смертности, в значительной степени обусловленной развитием инсульта и прогрессированием хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1].

Сведения об авторах:

Подзолков Валерий Иванович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии №2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Тарзиманова Аида Ильгизовна – к.м.н., доцент той же кафедры

Лория Иракли Жанович – аспирант той же кафедры

Важную роль в регуляции структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы отводят системе натрийуретических пептидов (NUP). Предсердный (ANP) и мозговой натрийуретический пептид (BNP) – сердечные гормоны, регулирующие объем жидкости в организме и уровень артериального давления (АД). Ведущим стимулом синтеза и секреции BNP и ANP является повышение напряжения стенки миокарда. Увеличение внутрисердечного давления, объемная перегрузка и расширение полостей сердца приводят к возрастанию уровня NUP [2].

В настоящее время накоплено много доказательств важнейшей роли системы NUP в определении сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и ХСН [3,4], и в меньшей степени – при ФП. Гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) и диастолическая дис-

функция способствуют повышению давления в левом предсердии (ЛП) и усилению фиброзных изменений в устье легочных вен, что по современным представлениям является одной из главных причин возникновения ФП [5]. Уровень BNP значимо коррелирует с показателями объема ЛП. Показана связь между BNP и объемом ЛП при прогнозировании ФП у пациентов после торакотомии, у которых с увеличением объема ЛП и уровня BNP возрастала частота послеоперационной ФП [6].

Фибрилляция предсердий повышает уровень ANP за счет влияния аритмии на гемодинамику, причем при длительно персистирующей ФП с выраженной дисфункцией ЛЖ наблюдается истощение запасов ANP [7]. Секреция ANP, по-видимому, может отражать процессы адаптации ЛП, позволяющей корректировать нарушения гемодинамики и предотвратить дальнейшее ремоделирование.

Одним из наиболее актуальных вопросов современной кардиологии остается изучение системы NUP при выборе различной тактики лечения пациентов с ФП. В работе Wozakowska-Karlon B. [8] оценивалась концентрация ANP и BNP в плазме крови у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП после проведения электрической кардиоверсии. Через 30 дней после восстановления синусового ритма определялось значимое снижение уровня ANP и BNP у всех пациентов. Kurosaki K. и соавт. [9] предложили использовать определение концентрации BNP в качестве прогностического маркера эффективности проведенной катетерной аблации пациентам с персистирующей формой ФП. Авторы сделали вывод, что наличие высокой концентрации BNP является независимым фактором риска раннего рецидива аритмии после выполнения процедуры.

До настоящего времени остаются малоизученными вопросы о влиянии проводимой антиаритмической терапии на прогрессирование ХСН у пациентов с ФП. В связи с этим исследование системы NUP в качестве раннего маркера повреждения миокарда у больных ФП является наиболее актуальным.

Цель исследования: изучить изменение концентрации мозгового (Nt-proBNP) и предсердного (NT-proANP) натрийуретических пептидов у больных с персистирующей формой ФП при лечении различными антиаритмическими препаратами.

Материал и методы

В исследование было включено 123 пациента с персистирующей формой ФП в возрасте от 39 до 83 лет.

Критерием включения пациентов в исследование было наличие у больных документированного пароксизма ФП, продолжительностью не более 48 час, подтвержденного при электрокардиографическом исследовании (ЭКГ) или мониторинговании ЭКГ по Холтеру.

Критериями исключения были: симптоматическая артериальная гипертензия, острый коронарный синдром, хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), воспалительные заболевания сердца – эндокардиты, перикардиты, миокардиты, ревматические и врожденные пороки сердца, синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада II-III степени, синдромы длинного интервала QT, Вольфа-Паркинсона-Уайта, Бругады, хронические обструктивные заболевания легких, тяжелая патология почек, печени, анемии, ожирение 3 степени, любые нарушения функции щитовидной железы и онкологические заболевания. Все больные до начала исследования подписывали письменное информированное согласие пациента. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

В зависимости от основного заболевания больные были разделены на 2 группы: 1 группу составили пациенты с АГ (n=61), 2 группу – пациенты с ИБС (n=62).

Всем больным синусовый ритм был восстановлен медикаментозно в течение первых суток от момента госпитализации. После восстановления синусового ритма пациенты были распределены на 4 подгруппы. Пациенты 1А подгруппы для сохранения синусового ритма в течение последующих 6 мес принимали пропранолон (Пропанорм) в суточной дозировке 450 мг. Больным 2А подгруппы для удержания синусового ритма был назначен амиодарон (Кордарон) в суточной дозе 200 мг. Пациенты 1Б и 2Б подгрупп для контроля частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) использовали бисопролол (Конкор) в суточной дозе 5 мг. В первые 3 суток после восстановления синусового ритма всем больным проводилось клиническое и лабораторно-инструментальное обследование: стандартное электрокардиографическое исследование в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, эхокардиография, исследование уровня натрийуретических пептидов в плазме крови. Повторное обследование пациентов проводилось через 6 мес. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Для определения концентраций NT-proBNP и NT-proANP в венозной крови больных применялся иммуноферментный набор на микрочастицах (MEIA) в ЭДТА-плазме (Biomedica Gruppe, Австрия). Приготовление и хранение плазмы крови проводилось в соответствии с рекомендациями, изложенными в инструкциях к наборам реактивов. Нормальными значениями считаются Nt-proBNP – 0-100 пг/мл; NT-proANP – 0,05-10 нмоль/л.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи статистического пакета SPSS Statistics 20.0 с использованием стандартных стати-

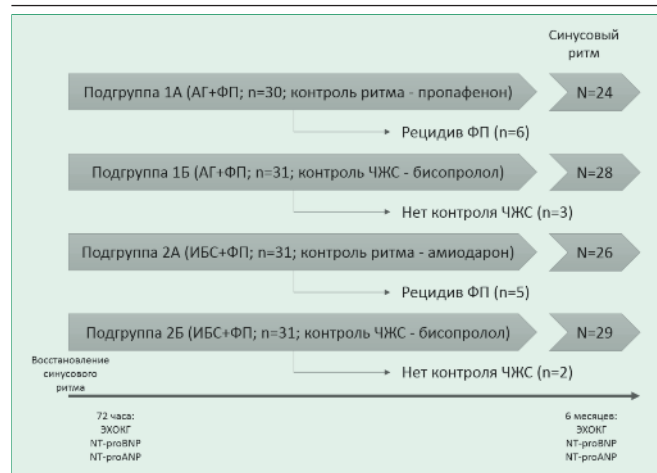


Рисунок 1. Дизайн исследования

АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФП – фибрилляция предсердий; ЧЖС – частота желудочковых сокращений

стических методов обработки информации. Статистический анализ проводился с использованием параметрического критерия Стьюдента и критерия Хи-квадрата. Для непараметрических данных при сравнении групп использовался U тест Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводился с использованием корреляционного критерия г Пирсона и Спирмена. Значимыми считали результат статистических исследований при вероятности ошибки $p < 0,05$, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика больных представлена в табл. 1.

Все пациенты в подгруппе 1А и 1Б, а также в группе 2А и 2Б были сопоставимы по полу и возрасту. Длительность существования АГ среди пациентов подгрупп 1А и 1Б не имела значимых различий. Во 2 группе АГ наблюдалась у 25 (81%) больных в подгруппе 2А и у 27 (87%) пациентов – в 2Б подгруппе. Значимых отличий по тяжести течения ИБС между подгруппами 2А и 2Б не было выявлено. Среди больных 2 группы распространенность ХСН была выше, чем у пациентов 1 группы. У 23 (37%) больных 2 группы диагностирована ХСН III ФК. При этом в 1 группе 27 (44%) пациентов имели только I или II ФК ХСН.

Все пациенты, включенные в исследование, имели аритмический анамнез от 1 года до 20 лет, однако длительность существования пароксизмов ФП и продолжительность эпизода аритмии значимо не различалась во всех 4 подгруппах.

В первые сутки после восстановления синусового ритма уровни NT-proBNP и NT-proANP во всех 4 группах были выше нормальных значений, однако значимых различий между группами не имелось. Среднее значение Nt-proBNP у больных 1А подгруппы составило $160,5 \pm 15,2$ пг/мл, у пациентов 1Б группы – $158,2 \pm 8,6$ пг/мл. У больных 2 группы Nt-proBNP был несколько выше, чем у пациентов 1 группы. Среднее значение Nt-proBNP у больных

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных

Параметр	Группа 1		Группа 2	
	Подгруппа 1А (n=30)	Подгруппа 1Б (n=31)	Подгруппа 2А (n=31)	Подгруппа 2Б (n=31)
Средний возраст, лет	57,3±7,45	55,52±3,89	65,63±8,27	69,37±10,1
Мужчины, n (%)	13 (43)	12 (39)	16 (52)	17 (55)
АГ, n (%)	30 (100)	31 (100)	25 (81)	27 (87)
• 1 степень	0	0	0	0
• 2 степень	16 (53)	16 (52)	6 (19)	7 (22)
• 3 степень	14 (47)	15 (48)	19 (61)	20 (65)
Длительность АГ, лет	8,7±7,7	9,3±8,1	11,2±8,7	12,5±7,6
ИБС, n (%)	0	0	31 (100)	31 (100)
• Стенокардия напряжения II ФК	0	0	15 (48)	16 (51)
• Стенокардия напряжения III ФК	0	0	14 (45)	12 (39)
ИМ в анамнезе, n (%)	0	0	2 (6)	3 (9)
ХСН (NYHA), n (%)	12 (40)	15 (48)	31 (100)	31 (100)
• I ФК	6 (20)	8 (25)	8 (26)	10 (32)
• II ФК	6 (20)	7 (23)	12 (39)	9 (29)
• III ФК	0	0	11 (35)	12 (39)
Длительность существования пароксизмов ФП, лет	5,35±5,91	5,15±3,78	5,0±4,91	5,05±4,78

Для всех показателей $p > 0,05$ при сравнении между подгруппами в рамках одной группы
 АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФП – фибрилляция предсердий; ИМ – инфаркт миокарда;
 ФК – функциональный класс



Рисунок 2. Изменение уровней Nt-proBNP у пациентов 1 и 2 групп

2А подгруппы составило $180,2 \pm 12,7$ пг/мл, у пациентов 2Б группы – $175,7 \pm 10,3$ пг/мл.

Через 6 мес удержания синусового ритма при приеме пропafenона у пациентов 1А подгруппы отмечалось значимое уменьшение концентрации Nt-proBNP в плазме крови – с $160,5 \pm 15,2$ пг/мл до $130,1 \pm 12,2$ пг/мл ($p < 0,05$). Аналогичные результаты наблюдались у пациентов 2А подгруппы. Сохранение синусового ритма на фоне терапии амиодароном приводило к достоверному снижению уровня NT-proBNP с $180,2 \pm 12,7$ до $120,6 \pm 10,9$ пг/мл. У пациентов 1Б и 2Б подгрупп через 6 мес лечения биспрололом значимых изменений NT-proBNP выявлено не было (рис. 2).

Уровень предсердного натрийуретического пептида (NT-proANP) в первые сутки после восстановления синусового ритма был выше нормальных значений во всех исследуемых группах, и составил $15,3 \pm 6,4$ нмоль/л в 1А подгруппе, $16,7 \pm 8,2$ нмоль/л в – 1Б подгруппе, $17,1 \pm 7,1$ нмоль/л – в 2А подгруппе и $18,2 \pm 7,1$ нмоль/л – в 2Б подгруппе.

При повторном исследовании через 6 мес удержания синусового ритма у пациентов 1А подгруппы отмечалось значимое уменьшение концентрации NT-proANP – с $15,3 \pm 6,4$ нмоль/л до $11,5 \pm 5,3$ нмоль/л, у больных 2А подгруппы – с $17,1 \pm 7,1$ до $11,8 \pm 7,2$ нмоль/л ($p < 0,05$). У пациентов 1Б и 2Б подгрупп через 6 мес лечения биспрололом значимых изменений NT-proANP выявлено не было (рис. 3).

Высокие уровни Nt-proBNP и Nt-proANP во всех 4 подгруппах в первые сутки после восстановления синусового ритма, вероятно, связаны с влиянием ФП на



Рисунок 3. Изменение уровней NT-proANP у пациентов 1 и 2 групп

изменение сократительной функции миокарда. Нерегулярный ритм и высокая ЧЖС в момент пароксизма ФП способствуют перерастяжению предсердий и выбросу натрийуретических пептидов. Сопоставимые значения показателей натрийуретических пептидов у пациентов с АГ и больных ИБС подтверждают наше предположение о ведущей роли ФП в возникновении и прогрессировании ХСН при любой патологии сердца.

Для изучения взаимосвязей между уровнем NT-proANP и размером левого предсердия (ЛП) у пациентов 1 и 2 групп был проведен корреляционный анализ. Выявлена положительная зависимость умеренной силы между концентрацией предсердного натрийуретического пептида и передне-задним размером ЛП у больных АГ с персистирующей формой ФП: $r = 0,6$ ($p < 0,05$) и положительная зависимость умеренной силы между концентрацией в плазме крови предсердного натрийуретического пептида и передне-задним размером ЛП у больных ИБС с персистирующей формой ФП: $r = 0,63$ ($p < 0,05$; рис. 4а и 4б).

Уровень предсердного натрийуретического пептида у пациентов с персистирующей формой ФП возрастал пропорционально увеличению размера ЛП.

Таким образом, увеличение концентрации мозгового и предсердного натрийуретических пептидов выявлялось у пациентов АГ и больных ИБС в первые сутки после восстановления синусового ритма и было обусловлено развитием пароксизма ФП. При выборе стратегии удержания синусового ритма через 6 мес лечения отмечалось уменьшение уровня NT-proBNP и NT-proANP у пациентов 1А и 2А подгрупп. Значения NT-proBNP и

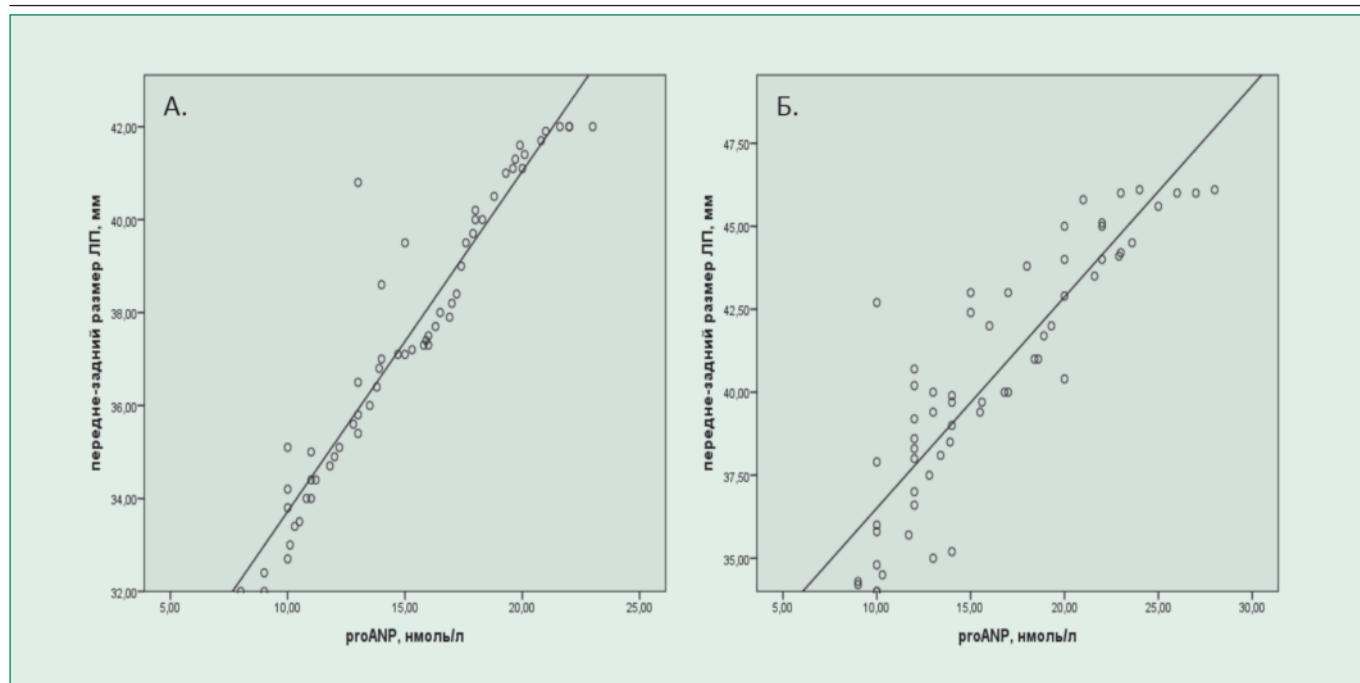


Рисунок 4. Корреляция между концентрацией предсердного натрийуретического пептида и передне-задним размером левого предсердия у пациентов АГ с персистирующей формой ФП (А) и у пациентов с ИБС с персистирующей формой ФП (Б)

NT-proANP сопоставимо снижались как у пациентов АГ при лечении пропafenоном, так и у больных ИБС при назначении амиодарона. Стратегия удержания ЧЖС при лечении биспрололом не меняла уровень NT-proBNP и NT-proANP у пациентов 1Б и 2Б подгрупп.

Обсуждение

Одним из наиболее перспективных и интересных направлений в кардиологии является изучение системы натрийуретических пептидов у пациентов с различными нарушениями ритма. При анализе полученных результатов было установлено, что уровень натрийуретических пептидов сопоставимо снижался как у пациентов АГ при лечении пропafenоном, так и у больных ИБС при назначении амиодарона. Уменьшение концентрации натрийуретических пептидов в плазме крови при назначении антиаритмических препаратов можно объяснить положительным влиянием проводимой терапии на сократительную функцию сердца. Длительное сохранение синусового ритма приводит к уменьшению объема ЛП, улучшению диастолической функции ЛЖ и снижению гормональной активности камер сердца. Важно и то, что уменьшение концентрации мозгового и предсердного натрийуретических пептидов позволяют говорить о снижении миокардиального фиброза и улучшении прогноза пациентов.

Отсутствие влияния лечения бета-адреноблокаторов на значения мозгового натрийуретического пептида было продемонстрировано в работе Khand A.U. и соавт. (2015). В исследование было включено 47 пациентов ХСН с персистирующей формой ФП, определе-

ние уровня мозгового натрийуретического пептида выполнялось исходно и через 4 нед после назначения карведилола в суточной дозе 50 мг. Значения мозгового натрийуретического пептида не имели значимых различий до и после лечения [10].

В нашем исследовании не обнаружено значимого снижения натрийуретических пептидов при выборе тактики контроля ЧЖС, как и отсутствие эффекта проводимой терапии на состояние сократительной функции сердца. Это обусловлено тем, что, несмотря на достижение целевых значений ЧЖС при лечении биспрололом, длительное персистирование ФП поддерживает имеющееся «аритмогенное ремоделирование» миокарда, что способствует увеличению выработки высокой концентрации натрийуретических пептидов.

У больных АГ, как и у пациентов с ИБС была выявлена положительная зависимость умеренной силы между концентрацией мозгового натрийуретического пептида в первые сутки после восстановления синусового ритма и продолжительностью последнего пароксизма ФП, что доказывает ведущую роль аритмии в поддержании и прогрессировании ХСН.

Мозговой и предсердный натрийуретические пептиды являются эндогенными гормонами, которые обладают антифиброзным, антигипертрофическим, антиапоптотическим и противовоспалительным эффектами [2]. Защитные эффекты натрийуретических пептидов относительно «аритмогенного ремоделирования» остаются до конца не изученными. Уровни натрийуретических пептидов увеличиваются при появлении ФП и при прогрессировании ХСН, длительное удержание

синусового ритма при назначении антиаритмической терапии способствует снижению концентрации NUP в плазме крови.

Заключение

В первые сутки после восстановления синусового ритма у пациентов с персистирующей формой ФП обнаружено увеличение концентрации мозгового и предсердного натрийуретических пептидов. Уровень предсердного натрийуретического пептида возрастал про-

порционально увеличению размера ЛП. Через 6 мес удержания синусового ритма обнаружено достоверное и значимое уменьшение концентрации мозгового и предсердного натрийуретических пептидов как у пациентов АГ при лечении пропафеноном, так и у больных ИБС при назначении амиодарона.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Camm A.J. Atrial fibrillation and risk. Clin Cardiol 2012; 35 Suppl 1: 1-2.
2. Nishikimi T. Do plasma levels of brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP (NT-proBNP) increase in diastolic dysfunction as well as in systolic dysfunction? Circ J 2012;76(11):2540-1.
3. Wei G., Yaqi R., Ningfu W., et al. N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide and cardiovascular risk in stable coronary artery disease: a meta-analysis of nine prospective studies. Rev Cardiovasc Med 2013;14(2-4):e92-8.
4. Van der Zee P.M., Verberne HJ, et al. Relation of N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels after symptom-limited exercise to baseline and ischemia levels. Am J Cardiol 2009;103(5):604-10.
5. Aldhoon B., Melenovsky V., Peichl P., et al. New insights into mechanisms of atrial fibrillation. Physiol Res 2010;59(1):1-12.
6. Cai G.L., Chen J., Hu C.B., et al. Value of plasma brain natriuretic peptide levels for predicting postoperative atrial fibrillation: a systemic review and meta-analysis. World J Surg 2014;38(1):51-9.
7. Wozakowska-Kapton B., Opolski G., Janion M., et al. Plasma concentration of atrial natriuretic peptide is related to the duration of atrial fibrillation in patients with advanced heart failure. Kardiol Pol 2004;61(12):513-21.
8. Wozakowska-Kapton B. Changes in plasma natriuretic peptide levels in patients with atrial fibrillation after cardioversion. Int J Cardiol 2010;144(3):436-7.
9. Kurosaki K., Tada H., Hashimoto T. Plasma natriuretic peptide concentrations as a predictor for successful catheter ablation in patients with drug-refractory atrial fibrillation. Circ J 2007; 71: 313-20.
10. Khand A.U., Chew P.G., Douglas H., et al. The effect of carvedilol on B-type natriuretic Peptide and cardiac function in patients with heart failure and persistent atrial fibrillation. Cardiology 2015;130(3):153-8.

Поступила: 02.07.2015

Принята в печать: 09.07.2015

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МНОГОКАНАЛЬНОЙ ОБЪЕМНОЙ СФИГМОГРАФИИ ДЛЯ КАРДИОАНГИОЛОГИЧЕСКОГО СКРИНИНГА ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ

Р.А. Хохлов^{1*}, Н.И. Остроушко², А.Э. Гайдашев³, Д.В. Кирсанов⁴, Н.М. Ахмеджанов⁵

¹ Воронежская областная клиническая больница №1. 394082, Воронеж, Московский просп., 151

² Департамент здравоохранения Воронежской области. 394036, Воронеж, ул. Никитинская, 5

³ Российский университет дружбы народов. 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

⁴ Воронежский филиал АО Страховая компания «СОГАЗ-Мед». 394026, Воронеж, Московский просп., 4

⁵ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Цель. Изучить возможности использования метода многоканальной объемной сфигмографии (МОС) при диспансеризации населения.

Материал и методы. Выполнено одномоментное обследование 522 лиц старше 18 лет, у которых, кроме стандартных процедур, предусмотренных программой диспансеризации, с помощью МОС выполнялась синхронная регистрация артериального давления (АД) на четырех конечностях. При этом автоматически рассчитывались разница систолического АД на руках (ΔСАД_р) и ногах (ΔСАД_н), лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ). Маркерами атеросклеротического поражения артерий вычислялись значения $|\Delta\text{САД}_\text{р}|$ или $|\Delta\text{САД}_\text{н}| \geq 15$ мм рт.ст. или ЛПИ $\leq 0,9$.

Результаты. Среди лиц ≥ 40 лет признаки атеросклеротического поражения артерий конечностей были выявлены в 14,7% (95% доверительный интервал [ДИ] 11,7-18,4) случаев. Относительные риски атеросклеротического поражения артерий увеличиваются в 1,71 (95% ДИ 1,06-2,74) на фоне артериальной гипертонии, в 1,70 (95% ДИ 1,08-2,68) – ожирения, в 1,91 (95% ДИ 1,17-3,12) – сахарного диабета, а также при возрастании уровня сердечно-сосудистого риска. Среди пациентов с ишемической болезнью сердца и мозговым инсультом в анамнезе МОС позволяет обнаружить признаки мультифокального атеросклероза в 21% (95% ДИ 14-32) и 22% (95% ДИ 9-46) случаев, соответственно.

Заключение. Метод МОС с определением значений ΔСАД_р, ΔСАД_н и ЛПИ может рассматриваться как основа для низкочастотной и эффективной системы кардиоангиологического скрининга.

Ключевые слова: скрининг взрослого населения, сердечно-сосудистый риск, атеросклероз, разница артериального давления на руках и ногах, лодыжечно-плечевой индекс.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(4):371-379

Multi-channel volume sphygmography in cardioangiological screening of the adult population

R.A. Khokhlov^{1*}, N.I. Ostroushko², A.E. Gaydashev³, D.V. Kirsanov⁴, N.M. Akhmedzhanov⁵

¹ Voronezh Regional Clinical Hospital № 1. Moskovsky Prospekt 151, Voronezh, 394082 Russia

² Voronezh Region Health Department. Nikitinskaya ul. 5, Voronezh, 394036 Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia. Mikluho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia

⁴ Voronezh Branch of JSC Insurance Company "SOGAZ-Med". Moskovskii prospect 4, Voronezh, 394026 Russia

⁵ State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigskiy per. 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To study the possibilities of using multi-channel volume sphygmography (MCVS) in prophylactic medical examination of the population.

Material and methods. Simultaneous examination of 522 individuals older than 18 years was performed. Along with standard procedures provided by the prophylactic medical examination program synchronous registration of blood pressure (BP) on four extremities by MCVS was performed. At that a difference in systolic BP between arms (ΔSBP_{arm}) and legs (ΔSBP_{leg}) and ankle-brachial index (ABI) were automatically calculated. Values of $|\Delta\text{SBP}_\text{arm}|$ or $|\Delta\text{SBP}_\text{leg}| \geq 15$ mm Hg or $\text{ABI} \leq 0.9$ were considered as markers of atherosclerotic vascular disease.

Results. Signs of peripheral arterial atherosclerotic lesions among patients ≥ 40 years old were found in 14.7% of the cases (95% confidence interval [CI] 11.7-18.4). Relative risks of atherosclerotic lesions in arteries increase 1.71-fold (95% CI 1.06-2.74) in arterial hypertension, 1.70-fold (95% CI 1.08-2.68) – in obesity, 1.91 fold (95% CI 1.17-3.12) – in diabetes, as well as with the increasing levels of cardiovascular risk. In patients with ischemic heart disease and a history of cerebral stroke MCVS can detect signs of multifocal atherosclerosis in 21% (95% CI 14-32) and 22% (95% CI 9-46) of the cases, respectively.

Conclusion. MCVS with the determination of ΔSBP_{arm}, ΔSBP_{leg} and ABI may be regarded as the basis for low-cost and efficient system of cardioangiological screening.

Key words: screening of the adult population, cardiovascular risk, atherosclerosis, difference in blood pressure between arms and legs, ankle-brachial index.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(4):371-379

*Автор ответственный за переписку (Corresponding author): khokhlovroman@gmail.com

Одним из обоснованно эффективных способов снижения инвалидности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в Российской Федерации

является программа диспансеризация взрослого населения, представляющая комплекс мероприятий, в том числе медицинский осмотр врачами нескольких специальностей и выполнение необходимых лабораторных и инструментальных обследований, направленных на раннее выявление хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска их развития [1, 2].

Первым этапом диспансеризации является скрининг населения, направленный на выявление признаков хронических неинфекционных заболеваний, факторов риска их развития, а также определения медицинских показаний к выполнению дополнительных обследований и осмотров врачами-специалистами для уточ-

Сведения об авторах:

Хохлов Роман Анатольевич – д.м.н., зав. областным кардиологическим диспансером Воронежской ОКБ №1

Остроушко Надежда Игоревна – к.м.н., начальник отдела скорой и первичной медико-санитарной помощи департамента здравоохранения Воронежской области

Гайдашев Андрей Эдуардович – к.м.н., доцент кафедры функциональной диагностики РУДН

Кирсанов Дмитрий Васильевич – руководитель Воронежского филиала АО Страховая компания «СОГАЗ-Мед»

Ахмеджанов Надир Мигдатович – к.м.н., в.н.с. ГНИЦ ПМ

нения диагноза. Первый этап диспансеризации завершается профилактическим консультированием, определением группы состояния здоровья (I – относительно здоровые, II – лица с высоким и очень высоким суммарным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, III – больные), группы динамического наблюдения, а также с уточнением дальнейшего маршрута обследования пациента [1, 2].

Наиболее критическим моментом скрининга является одномоментное обследование большого числа взрослого населения, согласованное действие медицинского персонала, точность выполнения стандартных операций и процедур, комплаентность пациентов. Особенно важно это учитывать на фоне неполной укомплектованности первичного звена здравоохранения.

Ключевым элементом скрининга является расчет суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР) фатальных осложнений по шкале SCORE. Несмотря на свою простоту и надежность, данная модель чувствительна к точности определения общего холестерина и артериального давления (АД), в стандартной версии оценивает лишь лиц 40-65 лет, не используется у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза и сахарным диабетом (СД), не учитываются и другие важные клинические характеристики [3].

В настоящий момент в рамках крупных исследований, проведенных в Европе, США, странах Азии, доказана целесообразность регистрации уровня АД на двух руках или ногах, поскольку асимметрия этого показателя на конечностях более 10-15 мм рт.ст. служит весомым признаком нарушения артериального кровотока в первую очередь за счет значимого атеросклероза, а также является независимым предиктором неблагоприятного прогноза [4-10].

Важно отметить, что выявление субклинических признаков поражения магистральных артерий даже при отсутствии других клинических проявлений атеросклероза автоматически переводит обследованных в категорию очень высокого ССР [3]. С другой стороны, обнаружение у пациентов с уже установленной ишемической болезнью сердца (ИБС) или цереброваскулярными заболеваниями (ЦВБ) признаков поражения артерий верхних или нижних конечностей указывает на так называемый мультифокальный атеросклероз, на фоне которого значительно повышаются риски развития инцидентов в разных сосудистых бассейнах. Такие ситуации требуют от врача первичного звена определения правильного маршрута дальнейшего обследования пациента, а также использования наиболее активных методов фармакотерапии.

Цель настоящего исследования заключалась в изучении возможностей применения метода многоканальной объемной сфигмографии (МОС) для ранне-

го выявления признаков атеросклеротического поражения артерий при проведении скрининга взрослого населения в рамках существующей программы всеобщей диспансеризации.

Материал и методы

С марта по ноябрь 2014 г. в Богучарском районе Воронежской области (расстояние от областного центра – 235 км; общая численность населения 35602 человек, из них 28958 – взрослые) было последовательно обследовано 522 жителя старше 18 лет, у которых, помимо обязательных скрининговых процедур, предусмотренных программой диспансеризации, выполнялось синхронное измерение АД на верхних и нижних конечностях с помощью МОС.

Исследование проводилось в первой половине дня в кабинете медицинской профилактики районной больницы при комнатной температуре обученной медицинской сестрой. Регистрация АД проводилась одномоментно в горизонтальном положении пациента после 5-минутного периода адаптации синхронно на двух руках и ногах с помощью компьютерного комплекса объемной сфигмографии ABI-System 100 (BOSO, Германия). Манжеты универсальных размеров накладывались на область плеч и лодыжек. Раздельно для каждой конечности определялись значение систолического (САД) и диастолического АД (ДАД). Вычислялась разница САД и ДАД на руках ($\Delta\text{САД}_\text{р}$, $\Delta\text{ДАД}_\text{р}$) и ногах ($\Delta\text{САД}_\text{н}$, $\Delta\text{ДАД}_\text{н}$), автоматически рассчитывалось значение лодыжечно-плечевых индексов (ЛПИ), а также скорость каротидно-феморальной пульсовой волны (cfPWV). Синхронное измерение исключало возможность смещенных оценок, возникающих при последовательном определении АД, за счет высокой вариабельности этого параметра. Маркерами атеросклеротического поражения артерий являлись ЛПИ $\leq 0,9$, $\text{cfPWV} > 10$ м/с, $|\Delta\text{САД}_\text{р}| \geq 15$ мм рт.ст., $|\Delta\text{САД}_\text{н}| \geq 15$ мм рт.ст. [6-13].

Параметры каждого пациента, полученные на этапе скрининга, а также результаты МОС вносились в специально разработанную для данного исследования компьютерную базу данных. Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью программы Statistica 10.0. Для сравнения количественных переменных использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, а качественный критерий χ^2 и зависимости между переменными оценивались с помощью коэффициента корреляции Спирмена. При расчете доверительного интервала (ДИ) для долей применялся откорректированный метод Вальда (нормальная аппроксимация). Отношение рисков и шансов и их ДИ рассчитывались с помощью программы Epi Info™ 7.15.0. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, прошедших скрининг

Параметр	Возраст ≥18 лет		Возраст ≥40 лет	
	Мужчины (n=115)	Женщины (n=407)	Мужчины (n=99)	Женщины (n=342)
Возраст, лет	55 (48-63)	54 (45-60)	56 (50-63)	55 (51-61)
Курение, n (%)	39 (33,9)	20 (4,9)***	32 (32,3)	9 (2,6)***
ИМТ, кг/м ²	27,7 (24,7-31,7)	29,4 (25,9-33,3)**	27,7 (25,0-31,6)	29,9 (26,4-33,6)**
САД, мм рт.ст.	148 (130-162)	138 (123-156)*	150 (130-162)	143 (127-160)
ДАД, мм рт.ст.	90 (81-98)	90 (82-100)	90 (84-100)	92 (85-102)
ОХ, ммоль/л	5,1 (4,6-5,9)	5,2 (4,7-6,0)	5,3 (4,7-6,1)	5,4 (4,8-6,0)
Глюкоза, ммоль/л	5,0 (4,6-5,7)	4,8 (4,5-5,5)	5,2 (4,7-5,8)	4,9 (4,6-5,7)
Ожирение, n (%)	35 (30,4)	190 (46,7)**	30 (30,3)	170 (49,7)***
АГ, n (%)	53 (46,1)	188 (46,2)	50 (50,5)	178 (52,1)
Стенокардия, n (%)	17 (14,8)	51 (12,5)	17 (17,2)	51 (14,9)
Инфаркт миокарда, n (%)	7 (6,1)	6 (1,5)**	7 (7,1)	6 (1,8)**
Мозговой инсульт, n (%)	4 (3,5)	14 (3,4)	4 (4,0)	14 (4,1)
АКШ/ЧКВ, n (%)	2 (1,7)	7 (1,7)	2 (2,0)	6 (1,8)
Сахарный диабет, n (%)	17 (14,8)	54 (13,3)	17 (17,2)	52 (15,2)
ФП/ТП, n (%)	3 (2,6)	29 (7,1)	3 (3,0)	29 (8,5)
I группа здоровья, n (%)	38 (33,0)	185 (45,5)*	25 (25,3)	132 (38,6)*
II группа здоровья, n (%)	15 (13,0)	7 (1,7)***	15 (15,2)	7 (2,1)***
III группа здоровья, n (%)	62 (53,9)	215 (52,8)	59 (59,6)	203 (59,4)
Низкий риск SCORE, n (%)	8 (7,0)	139 (34,2)***	2 (2,0)	78 (22,8)***
Умеренный риск SCORE, n (%)	45 (39,1)	149 (36,6)	35 (35,4)	148 (43,3)
Высокий риск SCORE, n (%)	24 (20,9)	23 (5,7)***	24 (24,2)	23 (6,7)***
Очень высокий риск SCORE, n (%)	38 (33,0)	96 (23,6)*	38 (38,4)	93 (27,2)*
Средний уровень риска, SCORE %	3 (1-6)	1 (0-2)***	4 (2-7)	1 (0-2)***
ИМТ – индекс массы тела, САД и ДАД – систолическое и диастолическое АД; ОХ – общий холестерин; АКШ/ЧКВ – аортокоронарное шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство; ФП/ТП – фибрилляция/трепетание предсердий *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с мужчинами данной возрастной группы Сравнение количественных критериев с помощью критерия Манна-Уитни, качественных – с помощью критерия χ^2 . Количественные данные представлены как Me (LQ-UQ), качественные – как абсолютное значение и доля				

Результаты

Из 522 пациентов, включенных в исследование, было 115 мужчин (средний возраст $52,7 \pm 13,6$ лет) и 407 женщин (средний возраст $51,9 \pm 12,5$ лет). Доля лиц 40 лет и старше составила 441 (84,5%) человек, из числа которых было 99 мужчин (средний возраст $57,1 \pm 8,6$) и 342 женщины (средний возраст $56,0 \pm 8,5$). По результатам первого этапа скрининга в первую группу здоровья было отнесено 223 (42,7%) обследованных, во вторую – 22 (4,2%) и в третью – 277 (53,1%). Среди лиц 40 лет и старше 157 (36,5%) обследованных относились к первой группе здоровья, 22 (4,9%) – ко второй и 262 (59,4%) – к третьей. Основные характеристики всех обследованных, включая пациентов 40 лет и старше, представлены в табл. 1.

Как видно из представленных данных, в группе скринированных, в том числе в подгруппе лиц старше

40 лет у мужчин достоверно чаще было распространено курение и инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, у них также значимо выше был уровень САД. В то же время у женщин чаще встречалось ожирение и, соответственно, они имели более высокий индекс массы тела (ИМТ). У мужчин достоверно больше была подгруппа пациентов высокого и очень высокого ССР. Без учета пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза (III группа здоровья) у женщин в сравнении с мужчинами достоверно ниже был средний уровень ССР, рассчитанный по шкале SCORE, в том числе и среди обследованных 40 лет и старше. В целом у мужчин и женщин достоверно различалось распределение по группам здоровья и группам ССР.

Распределение ДСАДр, ДСАДн, а также значений ЛПИ показано на рис. 1 и 2. Из представленных данных видно, что распределение разницы САД на руках

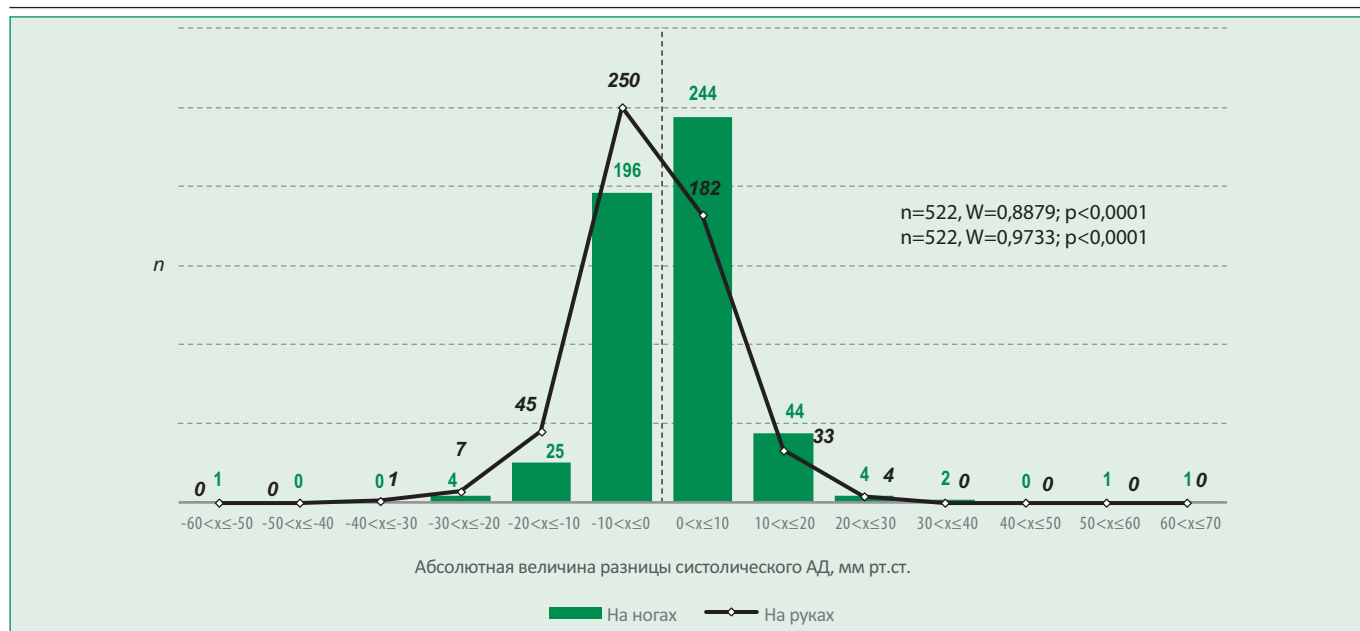


Рисунок 1. Распределение разницы САД на руках и ногах (при отрицательных значениях АД справа выше, чем слева)

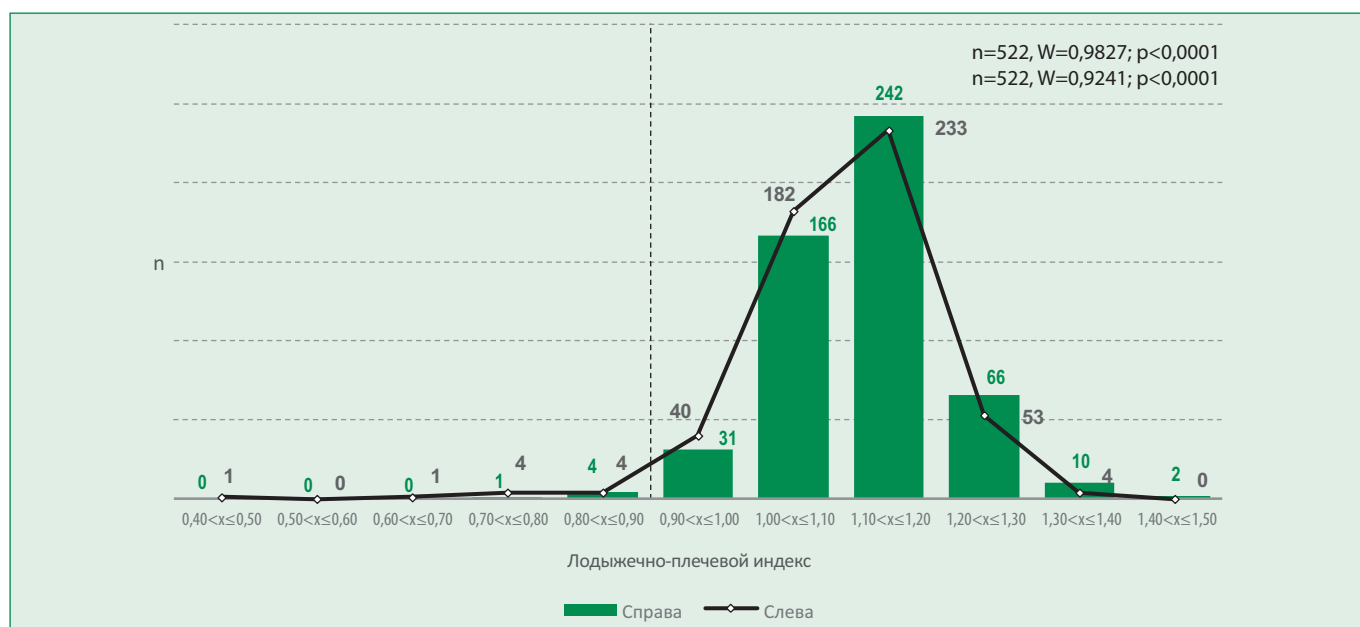


Рисунок 2. Распределение значений лодыжечно-плечевого индекса

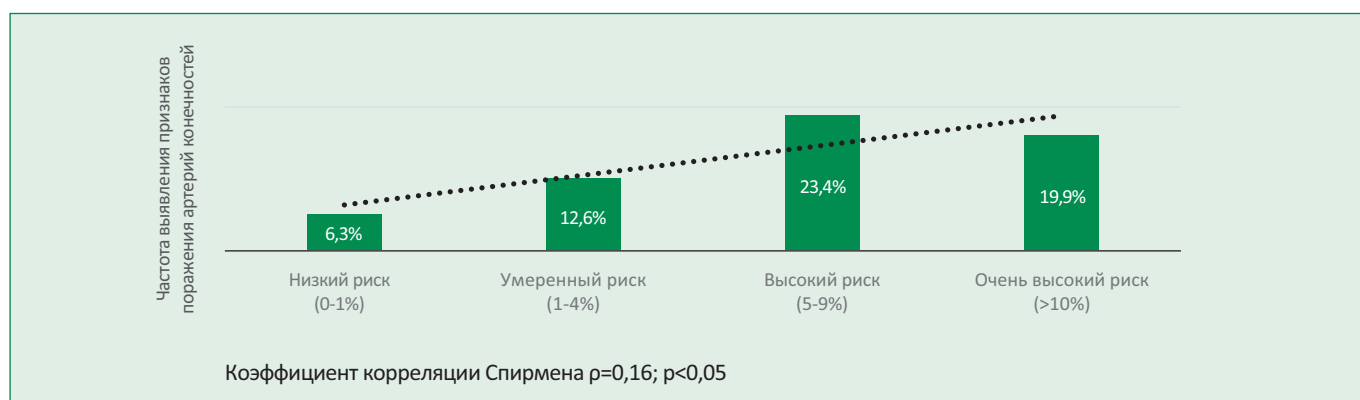


Рисунок 3. Зависимость частоты атеросклеротического поражения артерий конечностей от степени исходного сердечно-сосудистого риска

Таблица 2. Спектр атеросклеротических поражений артерий конечностей по данным многоканальной объемной сфигмографии

Зона поражения	Мужчины ≥40 лет (n=99)	Женщины ≥40 лет (n=342)	p*
Правая рука, n (%)	3 (3,0)	14 (4,1)	0,6284
Левая рука, n (%)	4 (4,0)	10 (2,9)	0,5769
Правая рука+левая нога, n (%)	0	2 (0,6)	0,4457
Левая рука+правая нога, n (%)	0	1 (0,3)	0,5901
Правая нога, n (%)	4 (4,0)	7 (2,1)	0,2627
Левая нога, n (%)	5 (5,1)	12 (3,5)	0,4829
Правая нога+левая нога, n (%)	3 (3,0)	0	0,0012
Любая верхняя конечность, n (%)	7 (7,1)	27 (7,9)	0,2530
Любая нижняя конечность, n (%)	12 (12,1)	22 (6,4)	0,0617
Любая конечность, n (%)	19 (19,2)	46 (13,5)	0,1559

*сравнение качественных переменных с помощью критерия χ^2 . Данные представлены как абсолютные значения и доли

имело смещение вправо в сторону положительных значений (снижение САД чаще отмечалось на левой руке, 303 против 219), а на нижних конечностях – в сторону отрицательных значений (снижение САД чаще отмечалось на правой ноге, 296 против 226). Распределение величины ЛПИ относительно нормальных значений ($\geq 0,9$) носило ассиметричный характер, поскольку в область патологических значений попадало 5 (0,95%) и 10 (1,9%) случаев, соответственно, для правой и левой нижних конечностей. Проверка характера распределения отмеченных переменных показало их достоверное отличие от нормального распределения (тест Шапиро-Уилка; $p < 0,0001$).

Учитывая, что основными носителями высокого ССР в популяции являются лица старшего возраста, дальнейший анализ результатов скрининга с использованием МОС для повышения его специфичности был выполнен для группы лиц 40 лет и старше [3, 14].

Среди лиц, достигших 40 лет, с помощью МОС признаки атеросклеротического повреждения артерии любой верхней конечности ($|\Delta \text{САДр}| \geq 15$ мм рт.ст.) были обнаружены у 34 (7,7%; 95% ДИ 5,5-10,6%) обследованных, любой нижней конечности ($|\Delta \text{САДн}| \geq 15$ мм рт.ст. или ЛПИ $\leq 0,9$) – также у 34 (7,7%; 95% ДИ 5,5-10,6%), и любой конечности – у 65 (14,7%; 95% ДИ 11,7-18,4). Патологическое значение ЛПИ хотя бы на одной нижней конечности регистрировалось в 12 (2,7%; 95% ДИ 1,5-4,8%) случаях. Повышение cfPWV более 10 м/с как общий признак субклинического поражения артериальной системы отмечалась у 144 (32,7%; 95% ДИ 28,4-37,2%) пациентов.

Весь спектр обнаруженных с помощью МОС признаков атеросклероза периферических артерий представлен в табл. 2. У мужчин значимо чаще, чем у женщин, встречались признаки поражения двух нижних конечностей ($|\Delta \text{САДн}| \geq 15$ мм рт.ст. или ЛПИ $\leq 0,9$), а также тенденция в сторону более высокой частоты пора-

жения любой нижней конечности, вероятно, в силу широкой распространенности традиционных факторов риска (курение) и высокого ССР. Значение медианы $|\Delta \text{САДр}|$ у мужчин и женщин составило, соответственно, 5 (2-9) и 4 (2-8) мм рт.ст., минимального ЛПИ – 1,09 (1,03-1,14) и 1,09 (1,04-1,13), а cfPWV – 8,9 (7,7-10,0) и 8,6 (7,7-10,5) м/с, при этом не было выявлено каких-либо достоверных различий ($p > 0,05$; критерий Манна-Уитни). В то же время значение медианы $|\Delta \text{САДн}|$ у мужчин было достоверно больше, чем у женщин – 6 (2-11) против 4 (2-8) мм рт.ст. ($p = 0,0443$; критерий Манна-Уитни).

Учитывая важность раннего выявления даже бессимптомных признаков атеросклероза артерий, была проведена оценка распространенности отмеченных маркеров атеросклеротического повреждения в разрезе установленных во время скрининга групп здоровья и групп ССР. Результаты этого анализа представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, в I и II группе здоровья пациенты имели признаки атеросклеротического поражения артерии хотя бы одной конечности, и, следовательно, нуждались в дополнительных исследованиях (ультразвуковое дуплексное сканирование, КТ-ангиография) 13 (8,3%) и 7 (32%) пациентов, соответственно. Среди пациентов III группы здоровья требовали уточнения характера поражений артериального русла не менее 45 (17,2%) обследованных.

Для лиц, прошедших скрининг, была выявлена достоверная слабая положительная корреляция между уровнем суммарного ССР по шкале SCORE и частотой поражения артерии любой конечности (коэффициент корреляции Спирмена $r = 0,16$; $p < 0,05$), соответствующая зависимость представлена на рис. 3. Важно отметить, что с возрастанием ССР до очень высокого, доля пациентов с предполагаемым атеросклеротическим поражением артерии хотя бы одной конечности может увеличиваться до 19,9% (13,9-27,6%).

Таблица 3. Распределение признаков атеросклеротического поражения артерий в разрезе групп здоровья и групп сердечно-сосудистого риска

Подгруппы обследованных	Любая верхняя конечность (n=34)	Любая нижняя конечность (n=34)	Любая конечность (n=65)
I группа здоровья (n=157), n (%)	6 (3,8)	8 (5,1)	13 (8,3)
II группа здоровья (n=22), n (%)	4 (18,2)	3 (13,6)	7 (31,8)
III группа здоровья (n=262), n (%)	24 (9,2)	23 (8,8)	45 (17,2)
Сравнение для всей группы*	$p>0,05$	$p>0,05$	$p<0,01$
Низкий риск (n=80), n (%)	2 (2,5)	3 (3,8)	5 (6,3)
Умеренный риск (n=183), n (%)	12 (6,6)	12 (6,6)	23 (12,6)
Высокий риск (n=47), n (%)	7 (14,9)	4 (8,5)	11 (23,4)
Очень высокий риск (n=131), n (%)	13 (9,9)	15 (11,5)	26 (19,9)
Сравнение для всей группы	$p>0,05$	$p>0,05$	$p=0,0129$

*сравнение качественных переменных с помощью критерия χ^2 . Данные представлены как абсолютные значения и доли

Таблица 4. Риски атеросклеротического поражения артерий в зависимости от исходных характеристик скринированных

Установленные во время скрининга заболевания и факторы риска	Признаки атеросклеротического поражения артерии любой конечности		p*	ОР (95% ДИ)
	Есть (n=65)	Нет (376)		
Курение (n=41), n (%)	7 (11)	34 (9,0)	0,6580	1,18 (0,58-2,41)
Артериальная гипертензия (n=228), n (%)	42 (65)	186 (49,4)	0,0240	1,71 (1,06-2,74)
Ожирение, ИМТ ≥ 30 кг/м ² (n=200), n (%)	38 (59)	162 (43,1)	0,0215	1,70 (1,08-2,68)
ИБС (n=75), n (%) в том числе:	16 (25)	59 (15,7)	0,0770	1,59 (0,96-2,65)
- стенокардия (n=68)	14 (22)	54 (14,4)	0,1390	1,51 (0,88-2,56)
- инфаркт миокарда в анамнезе (n=13)	3 (5)	10 (2,7)	0,6429	1,59 (0,58-4,41)
- АКШ/ЧКВ в анамнезе (n=8)	2 (3)	6 (1,6)	0,7467	1,72 (0,51-5,83)
Мозговой инсульт в анамнезе (n=18)	4 (6)	14 (3,7)	0,5653	1,54 (0,63-3,77)
Сахарный диабет (n=69)	17 (26)	52 (13,8)	0,0116	1,91 (1,17-3,12)

ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АКШ/ЧКВ – аортокоронарное шунтирование/чрескожное коронарное вмешательство
ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал

*сравнение качественных переменных с помощью критерия χ^2 . Данные представлены как абсолютные значения и доли

В табл. 4 представлены абсолютные и относительные риски наличия атеросклеротического поражения артерии любой конечности по данным МОС в зависимости от выявленных при скрининге факторов риска и установленных заболеваний у лиц 40 лет и старше. Было обнаружено, что наличие артериальной гипертензии (АГ), ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м²) и СД достоверно повышает относительный риск атеросклеротического поражения артерий. Сравнение количественных параметров показало, что пациенты с атеросклеротическими поражениями были значимо старше – 59 (53-65) против 55 (50-60) лет, у них был выше ИМТ – 32,5 (27,3-36,7) против 28,8 (26,1-32,9) кг/м², риск по шкале SCORE – 2% (1-6) против 1% (0-3), а также уровень АД – 158 (138-174) и 98 (86-111) против 142 (127-158) и 91 (84-100) мм рт.ст., глюкозы – 5,4 (4,8-6,7) против 4,9 (4,6-5,6) ммоль/л (для всех сравнений $p<0,005$; критерий Манна-Уитни).

На рис. 4 и 5 представлены результаты повторной риск-стратификации с учетом выявленных признаков атеросклеротических поражений артерий у лиц 40 лет и старше. Хорошо видно, что с учетом условий формирования когорт (включение АГ как фактора риска во II группу или, как нозологической единицы, в III) доля пациентов в I и II группе может быть уменьшена на 8,3% (4,8-13,8%) и 31% (16-53%), соответственно, а в III группе здоровья, наоборот, увеличена на 7,6% (5,6-12,4%). С другой стороны, группы обследованных низкого, умеренного и высокого ССР, сформированные во время скрининга с помощью шкалы SCORE, на основании выявленных признаков атеросклеротического поражения артерий могут быть уменьшены на 6% (3-14), 12,6% (8,5-18,2) и 23% (14-37), соответственно, а группа пациентов очень высокого ССР, наоборот, увеличена на 29,8% (22,6-38,1).

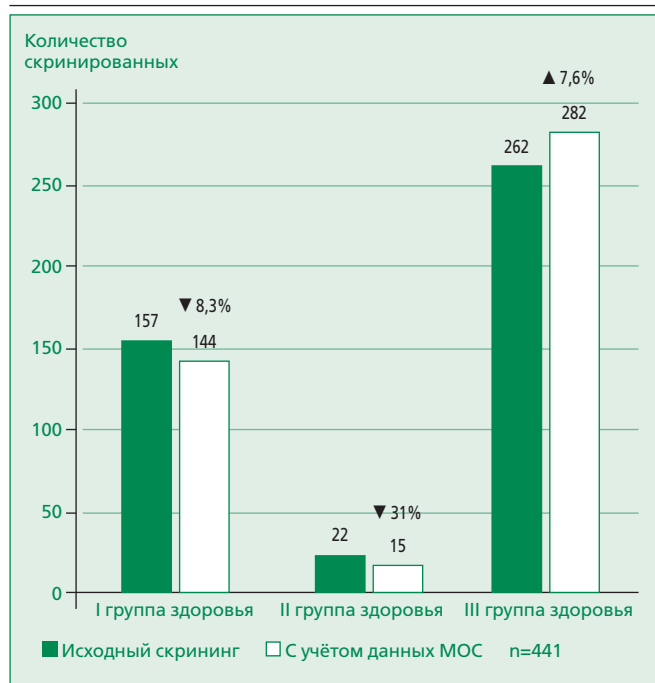


Рисунок 4. Распределение обследованных по группам здоровья с учетом данных многоканальной объемной сфигмографии

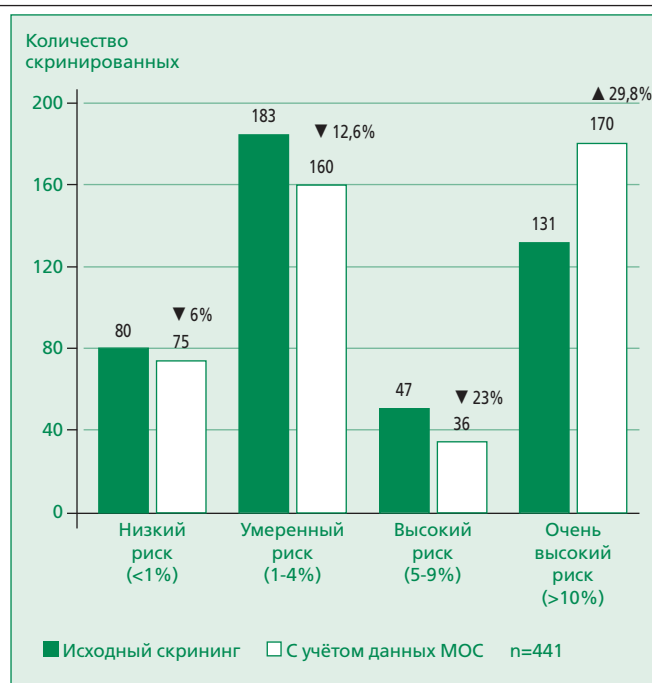


Рисунок 5. Распределение обследованных по группам сердечно-сосудистого риска с учетом данных многоканальной объемной сфигмографии

На рис. 6 представлена частота выявления мультифокального атеросклероза (поражение артерий верхних или нижних конечностей) в когортах больных с ИБС (стенокардия напряжения, ИМ, процедуры реваскуляризации миокарда) и ЦВБ (нарушения мозгового кровообращения в анамнезе). Как видно из представленных данных, МОС позволяла обнаружить среди пациентов с ИБС и ЦВБ больных с атеросклеротическим поражением артерий хотя бы одной конечности в 16 (21%; 95% ДИ 14-32) и 4 случаях (22%; 95% ДИ 9-46), при этом в 2 (3%; 95% ДИ 0-10) и 2 (11%; 95% ДИ 2-34) случаях, соответственно, имелись признаки поражения нескольких периферических бассейнов. Важность обнаружения при скрининге больных с мультифокальным атеросклерозом объясняется необходимостью планирования в таких случаях дополнительных исследований, а также высокой вероятностью развития сосудистых катастроф, причем, не только в зоне основного поражения, что требует не только адекватной фармакотерапии, но и, возможно, применения хирургических методов лечения.

Обсуждение

В данной работе впервые была предпринята попытка в рамках пилотного проекта оценить эффективность использования МОС при проведении скрининга взрослого населения. Выбор данной методики объяснялся необходимостью дополнить достаточно простой набор скрининговых инструментов, и, в первую очередь, шкалу оценки риска SCORE, тестом, способным обна-

руживать признаки бессимптомного атеросклеротического поражения артерий, причем на основании нескольких критериев (Δ САД_р, Δ САД_н, ЛПИ, сfPWV). В то время как положение ЛПИ или сfPWV как установленных маркеров атеросклеротического поражения и факторов неблагоприятного прогноза хорошо определено, значение разницы АД на руках или ногах еще изучается [13-16].

В одном из первых мета-анализов, опубликованных на эту тему, было показано, что частота встречаемости $|\Delta$ САД_р ≥ 10 и $|\Delta$ САД_р ≥ 20 мм рт.ст. может составлять 19,6% (18,0-21,3) и 4,2% (3,4-5,1) [11]. Позднее в специально спланированном проспективном исследовании 247 пациентов с АГ, проживающих в сельской местности, было показано, что 23% больных имели разницу САД на руках, равную 10 мм рт.ст., а 3% – 20 мм рт.ст., что вполне сопоставимо с результатами, полученными в нашем исследовании [6]. Анализ выживаемости показал, что у пациентов с разницей САД на руках более 10 мм рт.ст. время, свободное от неблагоприятных событий (развитие ИМ или инсульта, де-бют стенокардии, поражения периферических артерий, смерть), было достоверно короче, чем у тех, кто имел меньшее значение этого параметра [6].

В более позднем мета-анализе, включавшем данные 20 различных исследований, было продемонстрировано, что разница САД на руках, превышающая 15 мм рт.ст., не только является достоверным предиктором поражения периферических артерий, ЦВБ, но и ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистой

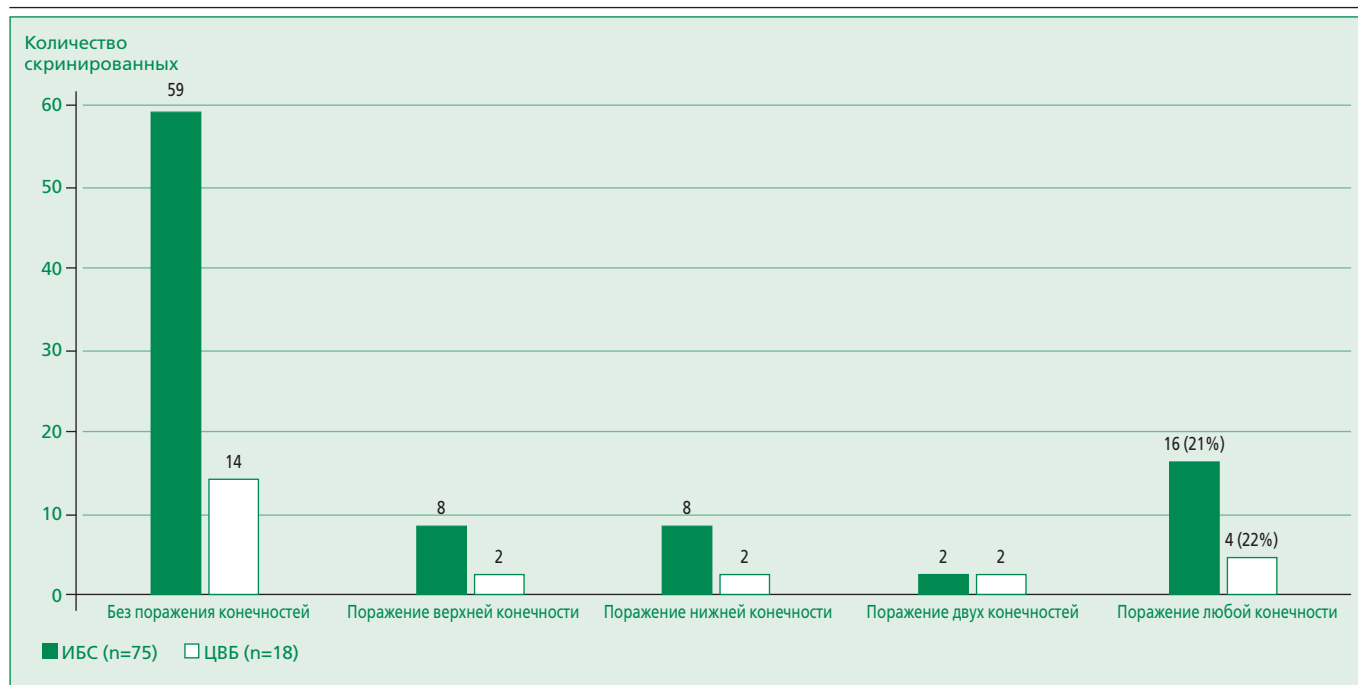


Рисунок 6. Спектр поражений периферических артерий в когортах больных ИБС и мозговым инсультом в анамнезе по данным многоканальной сфигмографии

ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЦВБ – цереброваскулярная болезнь

и общей смертности [7]. Опубликованные в 2014 г. новые данные Фрамингемского эпидемиологического проекта при длительном (более 13 лет) наблюдении за 3390 здоровыми жителями старше 40 лет показали, что разница САД на руках более 10 мм рт.ст. встречалась в 26,2% случаев. Этот показатель достоверно чаще встречался у лиц старшего возраста и при наличии высокого АД, гиперхолестеринемии и СД, а также был связан с повышенным риском развития различных сердечно-сосудистых событий [10].

Наиболее полный анализ феномена разницы АД на конечностях был выполнен в проспективном китайском исследовании пожилых людей, в котором АД регистрировалось одновременно и на руках, и на ногах. Наблюдение за 3133 участниками в течение 4 лет показало, что $\Delta\text{САДр}$ и $\Delta\text{САДн}$, независимо от величины исходного АД, являются предикторами сердечно-сосудистой и общей смертности, при этом $|\Delta\text{САДр}| \geq 15$ мм рт.ст. имели 1,3% мужчин и 2,1% женщин, а $|\Delta\text{САДн}| \geq 15$ мм рт.ст. отмечалась у 8,2% мужчин и у 7,7% женщин, что также согласуется с полученными нами данными [8]. В другом одномоментном популяционном исследовании разница САД на нижних конечностях в диапазоне 10-19 мм рт.ст. обнаруживалась с частотой 15,3%, при этом возраст, окружность талии, уровень глюкозы крови являлись факторами, которые достоверно ассоциировались с большей величиной этого показателя [12].

Так же, как и в работе Z. Zhang (2013) и I. Weinberg (2014), нами была показана достоверная ассоциация признаков атеросклеротического поражения артерий

по данным МОС с наличием АГ, ожирением и СД, при этом вполне ожидаемой являлась и обнаруженная слабая положительная корреляция между величиной ССР и частотой поражения периферических артерий [10, 12].

Важным для практического здравоохранения результатом применения МОС является возможность повторной реклассификации (риск-стратификации) лиц, прошедших скрининг, по группам состояния здоровья и ССР. Ранее выявление бессимптомного атеросклеротического поражения артерий конечностей увеличило на 7,6% (5,6-12,4) отбор пациентов в III группу состояния здоровья (больные) и на 29,8% (22,6-38,1) – в группу очень высокого ССР, и, таким образом, расширило список лиц, требующих дополнительного обследования и активной лекарственной терапии. Кроме того, обнаружение с помощью МОС у 21% (14-32) больных с ИБС и у 22% (9-46) с ЦВБ признаков мультифокального атеросклероза, в том числе, признаков поражения нескольких периферических бассейнов, позволило на этапе скрининга более точно определить подгруппу лиц, нуждающихся в дополнительных инструментальных исследованиях (ультразвуковое дуплексное сканирование, КТ-ангиография, коронарография, каротидная ангиография), а также в консультациях узких специалистов (врач-кардиолог, невролог, сердечно-сосудистый хирург), в том числе для решения вопроса об оказании высокотехнологичной медицинской помощи.

Выполненное нами исследование имело определенные ограничения. Оно было одноцентровым, од-

номоментным и не рандомизированным. Пилотный проект был реализован в сельской местности, в него включались только лица, обратившиеся в медицинское учреждение в рамках диспансеризации, что могло объяснять довольно высокую распространенность среди обследованных различных заболеваний, и, в первую очередь, АГ. Регистрация АД проводилась однократно, что могло завышать истинные значения этого параметра, кроме того в данном исследовании отсутствовал метод верификации атеросклеротических поражений артерий. Тем не менее, результаты представленной работы вполне могут использоваться при планировании и проведении аналогичных скрининговых исследований, во время которых выполняется лишь предварительная сортировка, а окончательное состояние пациентов уточняется после проведения дополнительных диагностических тестов.

Важными особенностями использованного в работе метода МОС является его компактность, высокая пропускная способность (до 6-8 пациентов в час, с учетом времени подготовки и собственно измерения), возможность проведения исследования средним медицинским работником, независимая от оператора точность синхронного определения АД на руках и ногах.

В целом, органично дополняя стандартные процедуры диспансеризации, МОС может стать основой для разработки эффективной системы кардиоангиологического скрининга, что особенно важно в условиях существующего высокого уровня инвалидности и смерт-

ности взрослого населения Российской Федерации, обусловленного болезнями сердечно-сосудистой системы.

Заключение

При проведении скрининга неорганизованного сельского населения метод МОС обнаруживает признаки атеросклеротического поражения артерий конечностей у 14,7% лиц ≥ 40 лет. Факторами, значимо повышающими относительный риск атеросклеротического поражения артерий конечностей по данным МОС, являются АГ, ожирение и СД. Использование МОС в комплексе с другими скрининговыми процедурами без существенных дополнительных затрат и привлечения к работе врачебного персонала улучшает обнаружение больных, имеющих признаки атеросклеротического поражения артерий, что позволяет увеличить отбор пациентов в группу очень высокого ССР на 29,8%. При обследовании лиц с ИБС или ЦВБ при использовании метода МОС мультифокальный атеросклероз выявлен в 21% и 22% случаев, соответственно. Это позволяет своевременно идентифицировать пациентов с высоким риском развития сосудистых инцидентов в нескольких артериальных бассейнах, нуждающихся в приоритетном направлении на этап специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Order of the Health Ministry on December 3, 2012 number 1006n "Procedure for medical examination of certain groups of adults". Russian (Приказ МЗ РФ от 3 декабря 2012 г. № 1006н «Порядок проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения»).
2. Boytsov SA, Chuchalin AG, eds. Dispensary observation of patients with chronic non-communicable diseases and patients with a high risk of their development. Guidelines. Moscow: GNITS PM; 2014. Russian Бойцов С.А., Чучалин А.Г., редакторы. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития. Методические рекомендации. М.: ГНИЦ ПМ; 2014.
3. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011;32(14):1769-818.
4. Osborn LA, Vernon SM, Reynolds B, Timm TC, Allen K. Screening for subclavian artery stenosis in patients who are candidates for coronary bypass surgery. Catheter Cardiovasc Interv 2002; 56: 162-5.
5. Aboyans V, Kamineni A, Allison MA, McDermott MM, Crouse JR, Ni H, Szklo M, Criqui MH. The epidemiology of subclavian stenosis and its association with markers of subclinical atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Atherosclerosis 2010; 211: 266-70.
6. Clark C.E., Campbell J.L., Powell R.J. The interarm blood pressure difference as predictor of cardiovascular events in patients with hypertension in primary care: cohort study. Journal of Human Hypertension 2007; 21: 633-8.
7. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, et al. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2012; 380 (9838):218.
8. Sheng CS, Liu M, Zeng WF et al. Four-Limb Blood Pressure as Predictors of Mortality in Elderly Chinese. Hypertension 2013; 61: 1155-60.
9. White J., Mortensen L.H., Kivimaki M., et al. Interarm differences in systolic blood pressure and mortality among US army veterans: aetiological associations and risk prediction in the Vietnam experience study. Eur J Prev Cardiol 2014;21(11):1394-400.
10. Weinberg I., et al. The Systolic Blood Pressure Difference Between Arms and Cardiovascular Disease in the Framingham Heart Study. The American Journal of Medicine 2014;127: 209-15.
11. Clark C.E., Campbell J.L., Evans P.H., Millward A. Prevalence and clinical implications of the inter-arm blood pressure difference: a systematic review. Journal of Human Hypertension 2006; 20: 923-31.
12. Zhang Z, Ma J, Tao X, et al. The Prevalence and Influence Factors of Inter-Arm Systolic Blood Pressure Difference in Community Population. PLoS ONE 2013; 8(8): e70777.
13. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Journal of Hypertension 2013; 31:1281-357.
14. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Eur Heart J 2012;33:1635-701.
15. Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, et al. The Ankle-Brachial Index and Incident Cardiovascular Events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). J Am Coll Cardiol 2010;56:1506-12.
16. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011;32(22):2851-906.

Поступила: 11.05.2015
Принята в печать: 19.05.2015

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВЫРАЖЕННОЙ ДИСЛИПИДЕМИЕЙ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В.А. Корнева*, Т. Ю. Кузнецова, Е.С. Карпова, К.И. Рупасова

Петрозаводский государственный университет. 185001, Петрозаводск, просп. Ленина, 33

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться ведущей причиной смерти в России. Практикующие врачи, как правило, сфокусированы на коррекции других больших факторов риска и меньше внимания уделяют коррекции липидов, либо, в основном, уделяют внимание вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель. Проанализировать частоту встречаемости выраженной дислипидемии [общий холестерин (ОХС) >9 ммоль/л], клинические проявления атеросклероза при ее наличии, и адекватность проводимой гиполипидемической терапии по данным многопрофильного терапевтического стационара.

Материал и методы. Проанализировано 28225 историй болезни пациентов, находившихся на лечении в терапевтических отделениях больницы скорой медицинской помощи г. Петрозаводска за период с 2001 по 2012 гг.

Результаты. Частота встречаемости выраженной дислипидемии с ОХС >9 ммоль/л составила 1,59%. Самый частый нелипидный фактор риска ишемической болезни сердца (ИБС) – артериальная гипертензия (выявлена у 85% пациентов). Ведущее клиническое проявление атеросклероза – ИБС (диагностирована у 79,3%), инфаркт миокарда перенесли 48,9% пациентов, инсульт – 28,9%. Частота назначения статинов в период 2009-2012 гг. составила 70% среди пациентов с ОХС >9 ммоль/л. В 28,9% случаев удалось достигнуть целевого уровня ОХС и липопротеидов низкой плотности, высокие дозы статинов рекомендовались редко.

Заключение. Существует серьезная терапевтическая проблема, связанная с недостаточным вниманием врачей к обследованию и лечению пациентов с впервые выявленной выраженной дислипидемией, особенно при наличии ведущей терапевтической патологии, не связанной с сердечно-сосудистой системой.

Ключевые слова: гиполипидемическая терапия, выраженная дислипидемия, статины

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(4):380-384

Treatment of patients with severe dyslipidemia in real clinical practice

V.A. Korneva*, T.Yu. Kuznetsova, E.S. Karpova, K.I. Rupasova

Petrozavodsk State University. Lenina prospect 33, Petrozavodsk, 185001 Russia

Cardiovascular diseases remain the most common cause of death in Russia. In real clinical practice doctors are more focused on the modification of other major risk factors rather than on the correction of dyslipidemia, or pay more attention to secondary prevention of cardiovascular diseases.

Aim. To analyze the incidence of severe dyslipidemia (total cholesterol >9 mmol/l), clinical signs of atherosclerosis at its presence and the adequacy of hypolipidemic treatment according to the data of multi-field medical hospital.

Material and methods. We have analyzed 28225 medical charts of patients undergoing treatment in Therapeutic Departments of Petrozavodsk urgent care hospital for the years from 2001 to 2012.

Results. The incidence of severe dyslipidemia (total cholesterol >9 mmol/l) was 1.59%. The most frequent nonlipid risk factor for ischemic heart disease was arterial hypertension (was diagnosed in 85% of patients). The main clinical manifestation of atherosclerosis was ischemic heart disease (it was diagnosed in 79.3%), 48.9% of patients had a history of acute myocardial infarction, 28.9% - of stroke. In patients with severe dyslipidemia (total cholesterol >9 mmol/l) the frequency of statins prescription in 2009-2012 was 70%. In 28.9% of the patients the target levels of total cholesterol and low-density lipoprotein were obtained. High doses of statins were prescribed rarely.

Conclusion. There is a serious therapeutic problem related to the insufficient attention of doctors to examination and treatment of patients with newly-diagnosed severe dyslipidemia, especially when the primary disease is not a cardiovascular one.

Key words: hypolipidemic therapy, severe dyslipidemia, statins.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(4):380-384

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vikorneva@mail.ru

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться ведущей причиной смерти в России. На протяжении последних 10-ти лет в нашей стране ежегодно более 1 млн. человек умирают от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а более 5 млн. страдают ишемической болезнью сердца (ИБС) [1]. Повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности

(ХС ЛПНП) в плазме крови является сильным и независимым фактором риска возникновения и прогрессирования ИБС [2]. В настоящее время показано, что снижение концентрации ХС ЛПНП на 1 ммоль/л в течение 5-ти лет приводит к уменьшению частоты «больших» сердечно-сосудистых событий в среднем на 21% [3]. Практикующие врачи, как правило, сфокусированы на коррекции других больших факторов риска и меньше внимания уделяют коррекции уровня липидов [4, 5], либо, в основном, уделяют внимание вторичной профилактике ССЗ [6].

Согласно существующим международным и национальным рекомендациям первичную и вторичную медикаментозную профилактику атеросклероза у большинства пациентов следует начинать с назначения статинов [7, 8]. Такой выбор обусловлен рядом объективных причин. Так, статины эффективно снижают уро-

Сведения об авторах:

Корнева Виктория Алексеевна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии ПетрГУ

Кузнецова Татьяна Юрьевна – д.м.н., доцент, заведующая той же кафедрой

Карпова Елена Сергеевна – клинический ординатор медицинского института ПетрГУ

Рупасова Ксения Игоревна – студентка 5 курса медицинского института ПетрГУ

вень ХС ЛПНП, уменьшают содержание атерогенных триглицеридов (ТГ) и повышают концентрацию липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в зависимости от дозы. Имеется большая доказательная база по эффективности применения статинов в предотвращении развития заболеваний, связанных с атеросклерозом, замедлении формирования и разрыва атероматозной бляшки.

Несмотря на снижение риска, статины не предотвращают развитие значительного числа сосудистых катастроф [9]. Это может быть связано как с тем, что, несмотря на проводимую гиполипидемическую терапию, у многих целевые уровни липидного спектра остаются недостижимыми, так и с другими факторами риска (ФР): низкий уровень холестерина ЛПВП, неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, курение [9]. Большое количество исследований указывает на недостаточную частоту назначения гиполипидемической терапии и низкую приверженность больных [4, 10-12].

Наименьшая степень достижения целевых уровней характерна для пациентов очень высокого и высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [4]. Степень достижения целевых уровней ХС ЛПНП выше у пациентов с умеренным риском и на фоне приема более высоких доз статинов.

Все эти данные свидетельствуют о наличии серьезной терапевтической проблемы, связанной с недостаточной эффективностью лечения нарушений липидного обмена, и требуют ее дальнейшего изучения [4].

Цель исследования – проанализировать частоту встречаемости дислипидемии, клинические проявления атеросклероза при наличии дислипидемии, и адекватность проводимой гиполипидемической терапии по данным многопрофильного терапевтического стационара.

Материал и методы исследования

Проанализировано 28225 историй болезни пациентов, находившихся на лечении в терапевтических отделениях больницы скорой медицинской помощи г. Петрозаводска за период с 2001 по 2012 гг. За выраженную дислипидемию принимали уровень общего холестерина (ОХС) $>7,8$ ммоль/л. Не включались в исследование пациенты с уровнем триглицеридов (ТГ) >4 ммоль/л.

Оценивали частоту встречаемости дислипидемии, клинические проявления атеросклероза при наличии дислипидемии, и адекватность проводимой гиполипидемической терапии.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «Биостат». Результаты считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Распределение пациентов проанализированной выборки по уровню ОХС и ХС ЛПНП представлено в табл. 1 и 2.

Как видно из представленных данных, у 8,5% пациентов имела выраженная дислипидемия, при этом у 1,59% пациентов было выявлено повышение уровня ОХС >9 ммоль/л.

Для анализа проводимой гиполипидемической терапии нами была отобрана подгруппа пациентов с наиболее тяжелой дислипидемией (ОХС >9 ммоль/л; уровень ХС ЛПНП $>4,9$ ммоль/л при нормальном уровне ТГ).

Согласно выбранным критериям исследования было отобрано 449 историй болезни [167 мужчин (37%)].

Средний возраст в анализируемой выборке ($n=449$) составил $60,34 \pm 6,75$ лет. Моложе 40 лет было 33 пациента (7,35%), старше 60-ти лет – 238 (53,01%). Таким образом, в целом наблюдалась тенденция к увеличению частоты встречаемости выраженной дислипидемии с возрастом. Средний возраст мужчин составил $53,8 \pm 9,5$, женщин – $64,3 \pm 9,6$ лет. Следует отметить, что среди пациентов до 40 лет с ОХС >9 ммоль/л преобладали мужчины ($n=20$; 11,8%) против 3,9% ($n=11$) у женщин. В средней возрастной группе (40-60 лет) также значимо преобладали мужчины – 58,1% ($n=97$) против 28,7% ($n=81$) у женщин ($p < 0,05$). Среди пациентов старше 60 лет преобладали женщины ($n=190$; 67,4%) по сравнению с мужчинами ($n=50$;

Таблица 1. Распределение пациентов по уровню общего холестерина ($n=28205$)

Общий холестерин	N (%)
Нормальный уровень	<5 ммоль/л 12937 (45,8)
Незначительная дислипидемия	5-6,5 ммоль/л 9765 (34,7)
Умеренная дислипидемия	6,5-7,8 ммоль/л 3104 (11)
Выраженная дислипидемия	$>7,8$ ммоль/л 2399 (8,5)
Крайне высокая дислипидемия	>9 ммоль/л 449 (1,59)

Таблица 2 Распределение пациентов по уровню холестерина липопротеидов низкой плотности ($n=28051$)

Уровень ХС ЛПНП	Процент пациентов (количество человек)
<3 ммоль/л	13431 (47,6)
3-4,9 ммоль/л	12249 (43,04)
$>4,9$ ммоль/л	2371 (8,4)

29,9%) ($p < 0,05$). Возможно, такое распределение связано с худшей выживаемостью мужчин, имеющих ОХС > 9 ммоль/л.

Показатели липидного спектра в подгруппе составили: ОХС – $10,4 \pm 1,2$ ммоль/л; ХС ЛПНП – $6,7 \pm 1,34$ ммоль/л; ТГ – $3,1 \pm 0,08$ ммоль/л; ХС ЛПВП – $1,53 \pm 0,01$ ммоль/л. Значимых различий по показателям липидного спектра в зависимости от пола выявлено не было.

Нами была также оценена частота встречаемости других («нелипидных») факторов риска атеросклероза у пациентов с ОХС > 9 ммоль/л: курение – 41,2%, отягощенная наследственность – 64,5%, ожирение – 77,8%, АГ – 85%. Была выявлена значимо более высокая частота курения среди мужчин (49,2%) по сравнению с женщинами (27,3%; $p < 0,05$). АГ была диагностирована у 91% женщин и у 75% мужчин ($p < 0,05$). Значимых различий встречаемости других факторов риска в зависимости от пола выявлено не было.

Были оценены клинические проявления атеросклероза у пациентов с ОХС > 9 ммоль/л. ИБС была диагностирована у 79,3% пациентов (у 81,56% женщин и 75,45% мужчин; $p > 0,05$), инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе у 174 (48,9%) пациентов (49,2% и 48,7% у мужчин и женщин, соответственно), при этом 42 (24,1%) пациента перенесли повторный ИМ. Стенокардия напряжения диагностирована у 180 (50,6%) человек (у женщин 53%, у мужчин в 46%; $p > 0,05$). Стенозирующий церебральный атеросклероз выявлен у 54,5% пациентов, а инсульт перенесли 28,9% паци-

ентов. Периферический атеросклероз был выявлен у 176 пациентов (39,2%).

Нами была проанализирована гиполипидемическая терапия у пациентов с ОХС > 9 ммоль/л, хронология и частота использования препаратов при которой представлены в табл. 3.

Статины в стационаре были назначены 47,2% пациентам, вошедшим в исследование. Частота назначения статинов увеличивалась на протяжении 10 лет: в 2001 г. статины не назначались пациентам с ОХС > 9 ммоль/л, в дальнейшем, до 2007 г. наблюдался неуклонный рост назначения статинов, а с 2008 г. – стабилизация назначений на уровне около 70%.

За анализируемый период с 2001 г. по 2012 г. использовались 5 препаратов из группы статинов (табл. 3): правастатин, ловастатин, симвастатин, аторвастатин и розувастатин.

У включенных в исследование пациентов с ОХС > 9 ммоль/л за анализируемый период аторвастатин был назначен 51 пациенту (24,1%), симвастатин – 115 (54,3%), розувастатин – 37 (17,5%), ловастатин – 5 (2,36%).

Несмотря на наличие выраженной дислипидемии, использовались преимущественно низкие дозы статинов. Так, симвастатин в дозе 40 мг/сут был назначен только 2 пациентам (1,74%), аторвастатин 40 мг/сут – также 2 (3,92%). Наиболее часто используемая дозировка – 10-20 мг/сут. Аналогичная тенденция прослеживалась и при назначении розувастатина. Ни одному пациенту не назначена дозировка 40 мг розува-

Таблица 3. Гиполипидемическая терапия у пациентов с выраженной дислипидемией

Год	ОХС > 9 ммоль/л (n)	Назначение статинов n (%)	Назначенные статины n (%)
2001	6	–	–
2002	66	13 (19,7)	Ловастатин – 5 (38,5%), правастатин – 1 (7,7%), симвастатин – 7 (53,8%)
2003	37	14 (37,8)	Правастатин – 1 (7,1%), симвастатин – 13 (92,9%)
2004	48	16 (33,3)	Симвастатин – 15 (93,8%), аторвастатин – 1 (6,2%)
2005	72	31 (43,1)	Аторвастатин – 3 (9,7%), симвастатин – 28 (90,3%)
2006	84	54 (64,3)	Розувастатин – 7 (13), аторвастатин – 8 (14,8%), симвастатин – 39 (72,2%)
2007	31	25 (80,7)	Розувастатин – 10 (40), аторвастатин – 4 (16), симвастатин – 10 (40), неизвестно – 1 (4)
2008	27	17 (62,9)	Аторвастатин – 6 (35,4), розувастатин – 5 (29,4), симвастатин – 3 (17,6), неизвестно – 3 (17,6)
2009	20	14 (70)	Розувастатин – 4 (28,6), аторвастатин – 7 (50), симвастатин – 2 (14,4), неизвестно – 1 (7)
2010	27	19 (70,4)	Симвастатин – 5 (26,3), розувастатин – 7 (36,8), аторвастатин – 5 (26,3), неизвестно – 2 (10,6)
2011	27	19 (70,4)	Симвастатин – 1 (5,3), розувастатин – 5 (26,3), аторвастатин – 12 (63,4), неизвестно – 1 (5,3)
2012	13	9 (69,2)	Симвастатин – 2 (22,2), розувастатин – 1 (11,1), аторвастатин – 5 (55,6), неизвестно – 1 (11,1)

статины и 80 мг аторвастатина. Дозировка аторвастатина 40 мг была использована только в 2011-2012 гг., а дозировка розувастатина 20 мг использовалась в 2010-2011 гг.

Таким образом, было установлено редкое использование высоких доз статинов у пациентов с выраженной дислипидемией.

Целевые показатели липидного спектра (для пациентов очень высокого риска ХС ЛПНП $<1,8$ ммоль/л; для пациентов высокого риска ХС ЛПНП $<2,5$ ммоль/л [7]) были достигнуты у 18 пациентов (11%). В 17,9% случаев ($n=29$) удалось снизить уровень ХС ЛПНП на 50% от исходного, а у 114 пациентов (70,2%) рекомендуемые показатели липидного спектра не были достигнуты. Пациентам, не достигших целевых уровней липидного спектра, максимальные дозы статинов были назначены в 3,8% случаев.

Основными причинами неназначения статинов у пациентов с выраженной дислипидемией были: беременность (2,6%), онкологические заболевания (7,7%), повышенный уровень трансаминаз (46,2%), цирроз печени (23,1%), в 20,4% случаев причина была неизвестна. Следует отметить, что у 2/3 пациентов с повышенным уровнем трансаминаз уровень повышения не был более 3 норм, то есть согласно существующим рекомендациям не являлся противопоказанием для назначения терапии. Ни в одной истории болезни не было указания о плохой переносимости статинов.

Обсуждение

Что касается встречаемости «нелипидных» факторов риска атеросклероза у пациентов с ОХС >9 ммоль/л, полученные данные совпадают с результатами исследования «TREAT TO GOAL», в котором среди пациентов с дислипидемией (различной степени выраженности), АГ диагностирована у 90% пациентов [13]. Что касается курения, то оказалось, что регулярно курят 23,8% обследованных, еще у 24,1% фактор курения имел место в анамнезе [13]. Таким образом, частота встречаемости данного фактора риска у наших пациентов также совпадает с приведенными данными. Сахарный диабет, по данным общероссийского исследования, был диагностирован в 18,3% случаев [13], а у наших пациентов – в 20,2%. У пациентов, включенных в наше исследование, значительно чаще выявлялась склонность к ожирению в 77,8% случаев, в то время как в общероссийском исследовании – у 40% пациентов [13]. Возможно, это связано с тем, что в наше исследование вошли пациенты с выраженной дислипидемией. Такой фактор риска, как отягощенная наследственность в исследовании «TREAT TO GOAL» был выявлен у 46,8% пациентов, в нашем исследовании – у 64,5%, что также, видимо, связано с особенностями отбора пациентов.

Полученные результаты по достижению целевых уровней липидов у пациентов с ОХС >9 ммоль/л соответствуют литературным данным о низком достижении целевых цифр липидного спектра у пациентов высокого и очень высокого уровня [4,10,14-16].

По результатам нашего исследования выраженная дислипидемия (ОХС $>7,8$ ммоль/л), ХС ЛПНП $>4,9$ ммоль/л встречается у 8,5% пациентов, что представляет значительную когорту пациентов, требующую тщательного динамического наблюдения. Значительное количество исследований указывают на недостаточную частоту назначений и низкую приверженность гиполипидемической терапии таких пациентов [14-17]. Это проблема не только отечественной медицины. По данным нашего исследования, начиная с 2001 г., идет значительное увеличение частоты назначения статинов, и к 2012 г. препараты назначались единичным пациентам с выраженной дислипидемией до 70%. Однако, к сожалению, и в 2013-2014 гг. частота их назначения остается примерно на том же уровне.

Еще одной очень важной проблемой является достижение целевого уровня показателей липидного спектра. По данным российской части исследования DYSIS целевой уровень ХС ЛПНП по критериям ESC/EAS (2011) у пациентов очень высокого риска составил 12,2% (целевой уровень $<1,8$ ммоль/л), у пациентов высокого риска – 30,3% (целевой уровень $<2,5$ ммоль/л), у пациентов умеренного риска – 53,4% (целевой уровень ХС ЛПНП <3 ммоль/л). Таким образом, более чем у половины пациентов, лечившихся статинами, не удалось достичь целевого уровня ХС ЛПНП. По данным нашего исследования, у пациентов с выраженной дислипидемией целевой уровень показателей липидного спектра был достигнут в 28,9% случаев, то есть, полученные данные соответствуют общероссийским.

Наиболее часто назначаемым статином, по нашим данным, оказался аторвастатин (более 60%), в то время как розувастатин, даже в такой выборке, как пациенты с выраженной дислипидемией, назначался максимум в 40% случаев, а к 2012 г. его назначение снизилось до 12,8%.

Одной из важных причин не достижения целевого уровня показателей липидного спектра является назначение неадекватных доз статинов. Так, по данным нашего исследования у пациентов с выраженной дислипидемией наиболее используемой дозировкой аторвастатина была доза 10-20 мг. Аналогичная тенденция прослеживалась и при назначении розувастатина: доза 10 мг/сут была назначена 75,7%; 20 мг/сут – 21,6%; у 2,7% была использована доза 5 мг/сут. Ни одному пациенту не назначена дозировка 40 мг розувастатина и 80 мг аторвастатина. Следует от-

метить, что, несмотря на имеющуюся тенденцию к снижению назначения симвастатина у пациентов с выраженной дислипидемией, частота его назначения остается достаточно высокой (в 2012 г. 25% пациентов). По данным исследования DYSIS [4] низкие дозы статинов получают 48,5%, средние и высокие – 51,5%. Наиболее часто назначаемым статином был аторвастатин (51%).

Заключение

Частота встречаемости выраженной дислипидемии составила 8,5%. У пациентов с выраженной дислипидемией самый частый нелипидный фактор риска – АГ (выявлена у 85% пациентов). Ведущее клиническое проявление атеросклероза – ИБС (диагностирована у

79,3%), ИМ перенесли 48,9% пациентов, инсульт – 28,9%.

Частота назначения статинов при выраженной дислипидемии в 2009-2012 гг. составила 70%.

В 28,9% случаев удалось достигнуть целевого уровня ОХС и ХС ЛПНП, высокие дозы статинов рекомендовались редко.

Работа выполнена в рамках Программы стратегического развития ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет».

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Kuharchuk V.V. Atherosclerosis: disputable and unsolved problems in the first decade of the XXI century. Ter arkhiv 2009; 5: 14-20. Russian (Кухарчук В.В. Спорные и нерешенные вопросы в проблеме атеросклероза в первой декаде XXI века. Терапевтический архив 2009; 5: 14-20).
- Yusuf S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study). Lancet 2004; 364: 937-52.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CET) Collaborators. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomized trials. Lancet 2010; 376:1670-81.
- Oganov R.G., Kuharchuk V.V., Arutjunov G.P. et al. Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study). Kardiologicheskaya Terapiya i Profilaktika 2012; 11(4):70-8. Russian. (Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (Российская часть исследования DYSIS). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 11(4):70-8).
- Susekov A.V., Gornjakova, N.B., Zubareva M.Yu. et al. Double cholesterol inhibition – a new approach to effective control of hyperlipidemia and atherosclerosis Kardiologicheskaya Terapiya i Profilaktika 2009; 6: 98-110. Russian (Сусеков А.В. Двойное ингибирование холестерина – новый подход к эффективному контролю гиперлипидемии и атеросклероза. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 6: 98-110).
- Konstantinov V.O. News in the prevention of atherosclerosis and its complications. Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha 2012; 2:7-12. Russian (Константинов В.О. Новое в профилактике атеросклероза и его осложнений. Справочник поликлинического врача 2012; 2: 7-12).
- Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for prevention and treatment of atherosclerosis. Russian guidelines; 5th revision; 2012. Available at: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf. Accessed by 15.08.2015. Russian. (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, 5 пересмотр; 2012. Доступно на: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf. Проверено 15.08.2015).
- Reiner Z., Catapano A.L., Guy De Backer et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. European Heart Journal 2011; 32:1769-818.
- Barter P.J., Puranik R., Rye K.A. New insights into the role of HDL as an anti-inflammatory agent in the prevention of cardiovascular disease. Curr Cardiol Rep 2007;9: 493-8.
- Marcevic S.Yu., Gajsenok S.G., Tripkosh S.G. et al. Real practice of statins use and its dependence on follow-up in the specialized medical centre in patients with high cardiovascular risk (according to the PROFILE register). Ration Pharmacoter Cardiol 2013; 9(4): 362-7. Russian (Марцевич С.Ю., Гайсенек С.Г., Трипкош С.Г. и др. Реальная практика назначения статинов и ее зависимость от наблюдения в специализированном медицинском центре у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (по данным регистра ПРОФИЛЬ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2013; 9 (4): 362-7).
- Ershova A.I., Meshkov A.N., Jakushin S.S. et al. Diagnosis and treatment of patients with severe hypercholesterolemia in real outpatient practice (according to RECVASA registry). Ration Pharmacoter Cardiol 2014; 10(6):612-616. Russian (Ершова А.И., Мешков А.Н., Якушин С.С. и др. Диагностика и лечение больных с выраженной гиперхолестеринемией в реальной амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра РЕКВАЗА). Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014; 10(6):612-6).
- Fourth Joint Task Force of European Society of Cardiology and other Societies on Cardiovascular disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Eur Heart J 2007; 28: 2375-414.
- Konstantinov V.O. Potential and methods of target cholesterol level achievement in daily clinical practice: results of the Russian multi-centre observation study «TREAT TO GOAL». Kardiologicheskaya Terapiya i Profilaktika 2011; 10(2):110-5. Russian (Константинов В.О. Возможности и пути достижения целевых уровней холестерина в условиях повседневной клинической практики (результаты российского, многоцентрового наблюдательного исследования «TREAT TO GOAL»). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10(2):110-5).
- Deev A.D., Kuharchuk V.V., Rozhkova T.A. et al. The main results of the Moscow research on statins (Moscow Statin Survey, MSS). Serdce 2006;6:324-8. Russian. (Деев А.Д., Кухарчук В.В., Рожкова Т.А. и др. Основные результаты Московского исследования по статинам (Moscow Statin Survey, MSS). Сердце 2006; 6: 324-8).
- Foley K.A. Effectiveness of statin titration on low density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high risk of atherogenic events. Am J Cardiol 2003; 92: 78-81.
- Phatak H. Prevalence and predictors of lipid abnormalities in patients treated with statins in the UK general practice. Atherosclerosis 2009;202: 225-33.
- Kotsleva K., Wood D., De Backer G. et al. (EUROASPIRE STUDY GROUP). Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II and III surveys in eight European countries. Lancet 2009; 373:929-40.

Поступила: 03.08.2015

Принята в печать: 13.08.2015

ОТНОШЕНИЕ К ЛЕЧЕНИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ОПРОС ПАЦИЕНТОВ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ПОЛИКЛИНИК И ЧАСТНЫХ КЛИНИК

О.Н. Семенова*, Е.А. Наумова, Ю.Г. Шварц

Саратовский Государственный Медицинский Университет им. В.И. Разумовского

410054, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Цель. Изучить различия во взглядах на лечение пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в государственных и частных поликлиниках, а также мотивацию выбора данных лечебных учреждений.

Материал и методы. Проведено анонимное и добровольное анкетирование пациентов кардиологического профиля ($n=90$) в 2 государственных поликлиниках (57,7%) и 3 частных клиниках (42,2%) г. Саратова.

Результаты. Среди опрошенных 33,3% были мужчины, медиана возраста 65 лет. Большинство пациентов государственных поликлиник – люди пенсионного возраста ($p=0,0008$), имеющие низкий материальный доход ($p=0,0006$), чаще имеющие в анамнезе гипертонические кризы ($p=0,0129$) и хроническую сердечную недостаточность ($p=0,0001$). Большая часть пациентов частных клиник – люди умственного труда ($p=0,0001$), с высшим образованием ($p=0,0001$), имеющие средний материальный доход ($p=0,0006$). Показано различие во взглядах на болезнь и отношение к врачу среди пациентов государственных поликлиник и частных клиник.

Заключение. Пациенты частных клиник более активны, молоды, нацелены на продолжение жизни, чаще имеют высшее образование, профессию, связанную с умственным трудом и средний материальный достаток. Пациенты государственных поликлиник «увлечены своей болезнью», она для них – «образ жизни». У всех пациентов выражена патерналистская модель общения с врачом.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, выбор лечебного учреждения, поликлиники и частные клиники, отношение к здоровью, отношение к болезни, взаимоотношения с врачом.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(4):385–390

The attitude towards treatment of cardiovascular diseases: a survey of patients of state outpatient clinics and private medical centers

O.N. Semenova*, E.A. Naumova, Yu.G. Shvarts

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. Bolshaya Kazachya ul. 112, Saratov, 410012 Russia

Aim. To study the differences in views on treatment among patients with cardiovascular diseases in state and private outpatient clinics, as well as the motivation for choosing one of these outpatient clinics.

Material and methods. Anonymous and voluntary survey of cardiology patients ($n=90$) in 2 state (57.7%) and 3 private outpatient clinics (42.2%) was conducted in Saratov.

Results. 33.3% of respondents were men; the median age was 65 years. Patients of state outpatient clinics were more likely to have retirement age ($p=0.0008$), low income ($p=0.0006$), history of hypertensive crises ($p=0.0129$) and chronic heart failure ($p=0.0001$). Patients of private outpatient clinics were more likely to have mental work ($p=0.0001$), higher education ($p=0.0001$), moderate income ($p=0.0006$). The difference in views on the disease and the attitude towards a doctor among patients of state and private clinics was shown.

Conclusion. Patients of private outpatient clinics were more active, young, aimed at continuation of life. They are more likely to have higher education, mental work and moderate income. Patients of state outpatient clinics are "infatuated with their illness"; it is their "lifestyle". Paternalistic model of communication with doctors is expressed in all the patients.

Key words: cardiovascular disease, the choice of hospital, outpatient state and private clinics, attitude toward health, attitude toward the disease, relationship with the doctor.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(4):385–390

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): semenova280484@yandex.ru

Заболевания сердечно-сосудистой системы в России по-прежнему составляют основу смертности населения, на их долю приходится 57% всех смертельных исходов [1]. На сегодняшний день на рынке медицинских услуг развивается не только государственная, но и частная медицинская помощь. Возникают новые взаимоотношения врачей и пациентов, и у пациентов появляется возможность выбора между государственной и частной медициной. По данным Всероссийского центра изучения общественного мнения (ВЦИОМ, 2012) [2] услуги государственных, бесплатных медучреждений по-прежнему более востребованы населением, нежели платных. В случае необходимости получения медицинской по-

мощи более половины россиян (55%) обращаются именно в государственную поликлинику, причем с каждым годом таких респондентов все больше (в 2008 г. – 50%). Пациенты государственных медицинских учреждений – это, прежде всего, пенсионеры (68%) и россияне со средним уровнем доходов (62%). Лишь 6% опрошенных предпочитают для лечения обращаться в платные поликлиники и больницы. Особенно востребованы услуги частных медучреждений среди россиян средних лет (9%) и высокообеспеченных респондентов (10%) [2].

Цель: выявить различия во взглядах на болезнь и лечение между пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями в поликлиниках и частных клиниках, мотивацию выбора данных лечебных учреждений и взаимосвязь между перечисленными характеристиками.

Материал и методы

В 2013 г. проводилось анкетирование пациентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы в 2 поликлиниках и 3 частных клиниках г. Сара-

Сведения об авторах:

Семенова Ольга Николаевна – аспирант кафедры факультетской терапии лечебного факультета Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского

Наумова Елизавета Александровна – д.м.н, профессор той же кафедры

Шварц Юрий Григорьевич – д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

това. Увеличить количество лечебных учреждений и количество участников было невозможно из-за негативного отношения к данному опросу администрации заведений. Участие в опросе было анонимным и добровольным. Проведение данного исследования было одобрено комитетом по этике СГМУ. Опрос осуществлялся до приема врача среди всех пациентов, ожидающих своей очереди и согласившихся на участие в опросе, посещающих данное лечебное учреждение как минимум второй раз. Часть вопросов была взята из стандартных опросников, на основании которых на протяжении многих лет на базе клинической больницы изучалась приверженность к лечению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [3]. Это вопросы об информированности, желании получать информацию о своем заболевании, возможности принимать совместное решение о своем лечении с врачом. Часть вопросов (и вариантов ответов на них) была составлена по результатам проведенных нами качественных исследований: серий фокусированных интервью с различными пациентами (как выполняющими врачебные рекомендации, так и наоборот, отказывающимися от

лечения) и их лечащими врачами. Целью данных интервью было изучение причин, влияющих на приверженность пациентов к длительной терапии, то есть, это вопросы и ответы, сформулированные на основании выводов, сделанных самими пациентами [4]. Сюда относятся вопросы о том, что такое болезнь, вопросы о взаимоотношениях с врачом и участии пациента в принятии медицинского решения, о факторах, значимых при выборе места лечения.

С помощью метода кросс-табуляции (построение таблиц абсолютных частот парных наблюдений) с применением критерия χ^2 проводилось определение возможной взаимосвязи между изучаемыми характеристиками. Как статистически значимые, рассматривались данные с достоверностью $p < 0,05$. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 8.0 (Statsoft Inc., США).

Результаты

В опросе приняло участие 90 пациентов, медиана возраста 65 лет (табл. 1). Как видно из таблицы, большинство пациентов поликлиник – это пациенты, до-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика участников исследования

Параметр		Частные клиники (n=38)	Государственные поликлиники (n=52)	p-level
Возраст	Не достигшие пенсионного возраста	16 (42,1)	6 (11,5)	p=0,0008
	Достигшие пенсионного возраста	22 (57,9)	46 (88,5)	
Пол	Мужской	12 (31,6)	18 (34,6)	p=0,7627
	Женский	26 (68,4)	34 (65,4)	
Клиническая характеристика	Артериальная гипертензия	32 (84,2)	50 (96,2)	p=0,0492
	Гипертонические кризы	18 (47,4)	38 (73,1)	p=0,0129
	Инфаркт миокарда	6 (15,8)	2 (3,8)	p=0,0492
	Инсульты	2 (5,3)	4 (7,7)	p=0,6481
	Стенокардия	16 (42,1)	30 (57,7)	p=0,1440
	ХСН	14 (36,8)	40 (76,9)	p=0,0001
	Сахарный диабет	2 (5,3)	6 (11,5)	p=0,3015
	ИМТ <25,0 кг/м²	10 (26,3)	12 (23,1)	p=0,5800
	ИМТ 25,0-29,9 кг/м²	12 (31,6)	22 (42,3)	
ИМТ ≥30 кг/м²	16 (42,1)	18 (34,6)		
Образование	Среднее	6 (15,8)	24 (46,2)	p=0,0001
	Специальное	4 (10,5)	18 (34,6)	
	Высшее	24 (63,2)	10 (19,2)	
	Не ответили	2 (10,5)	0	
Профессия	Умственного труда	34 (89,5)	28 (53,8)	p=0,0001
	Физического труда	0	24 (46,2)	
	Не ответили	2 (10,5)	0	
Заработок (по мнению самих пациентов)	Ниже среднего	2 (5,3)	26 (50)	p=0,0006
	Средний	28 (73,7)	22 (42,3)	
	Выше среднего	6 (15,8)	4 (7,7)	
	Не ответили	2 (5,3)	0	
Данные представлены в виде n (%)				
ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИМТ – индекс массы тела				

стигшие пенсионного возраста, половина имеет материальный доход ниже среднего. Среди пациентов частных клиник наоборот, большая часть – пациенты умственного труда, с высшим образованием, имеющие средний материальный доход. Пациенты поликлиник чаще имели в анамнезе гипертонические кризы и хроническую сердечную недостаточность (ХСН), но реже – перенесенный инфаркт миокарда.

Отношение к здоровью. Абсолютное большинство опрошенных считает, что их здоровье – это их собственная забота. Так ответили 38 (73,1%) пациентов государственных поликлиник и 30 (80%) пациентов частной клиники ($p=0,0157$). Небольшая часть респондентов [15,4% ($n=8$), пациентов государственных поликлиник] считают свое здоровье заботой врачей, либо выбирают комбинацию «здоровье – забота врачей, моя и родственников» (этот вариант выбрали 4 (10,5%) пациента в частных клиниках и 6 (11,5%) в государственных поликлиниках). Только 4 (10,5%) пациента частных клиник воздержались от ответа.

Отношение к болезни. Болезнь – это «катастрофа», так ответили 6 (15,8%) пациентов частной клиники и 8 (15,4%) – государственных поликлиник. Болезнь – это «судьба», так считают 4 (10,5%) пациента частных клиник и 2 (3,8%) – государственных поликлиник. Для 12 (23,1%) пациентов государственных поликлиник болезнь – это «образ жизни». Среди пациентов частных клиник этот вариант не выбрал никто. Воздержались от ответа на данный вопрос 6 (15,8%) пациентов частных клиник ($p=0,0364$).

Значимо большее число пациентов в государственных поликлиниках считают свое заболевание достаточно опасным для жизни [22 (57,9%) против 16 (30,8%) в частных клиниках; $p=0,0106$]. Крайне опасным для жизни свое заболевание считают 6 (15,8%) пациентов частных клиник и 18 (34,6%) пациентов государственных поликлиник. «Заболевание вредит здоровью, но жить с ним не опасно» – так ответили 8 (21,1%) и 12 (23,1%) пациентов, соответственно. Для 6 (11,5%) пациентов государственных поликлиник заболевание только иногда может нарушать хорошее самочувствие. Воздержались от ответа на данный вопрос 2 (5,3%) пациента частных клиник.

Получение информации. Отношение к информации у пациентов частных клиник и государственных поликлиник в большинстве случаев схожее (табл. 2), но последние значимо чаще не спрашивают у врача, как лечить свое заболевание.

Взаимоотношения с врачом. Различий во взглядах пациентов на взаимоотношения с лечащим врачом выявлено не было ($p=0,5464$). Большинство участвующих пациентов оценивают свои взаимоотношения с врачом как сотрудничество: 22 (57,9%) пациента в частных клиник и 34 (65,4%) пациента – в государственных поли-

клиниках. Остальные пациенты оценили свои взаимоотношения как дружеские [6 (15,8%) и 6 (11,5%), соответственно], и официальные [4 (10,5%) и 4 (7,7%), соответственно]. Только 2 (3,8%) пациента государственных поликлиник считают, что их взаимоотношения с врачом – это равнодушие и «халтура» со стороны врача. Не ответили на вопрос 4 (10,5%) пациента частных клиник и 4 (7,7%) пациента государственных поликлиник. По 4 (10,5%) пациента из каждой изучаемой группы оценивают свои взаимоотношения с врачом и как сотрудничество, и как дружеские.

Принятие медицинского решения. Хотят участвовать в принятии медицинского решения о лечении совместно с врачом большинство пациентов и частных клиник [68,4% ($n=26$)], и государственных поликлиник [65,4% ($n=34$)]. При этом значимо большее число пациентов государственных поликлиник предпочитают, чтобы решение за них принимал врач: 18 (34,6%) человек против 4 (10,5%) в частных клиниках ($p=0,0009$).

Выбор места лечения. Предпочтение лечиться именно там, где они лечатся, т.е. в частных клиниках, отметили 16 (42,1%) пациентов этих учреждений. Из пациентов государственных поликлиник 50% ($n=26$) отдают свое предпочтение стационарам, и только 16 (30,8%) желают проходить лечение в поликлинике (т.е. там, где они его уже непосредственно проходят) ($p=0,0001$). Ответы на вопросы, связанные с выбором пациентами своего лечебного учреждения, представлены в табл. 3.

Можно отметить, что и в государственных поликлиниках, и частных лечебных учреждениях большинство пациентов волнуют, в первую очередь, доверие и профессионализм врача. Интересно, что пациентам, выбравшим поликлинику в качестве места своего лечения, это «удобнее, быстрее и проще».

Обсуждение

Стоит отметить, что пациенты в поликлиниках и частных клиниках имеют между собой существенные различия. Это достаточно логично, и, вероятно, объясняется тем, что факт высшего образования, профессия умственного труда и неплохой материальный достаток побуждают пациентов частных клиник искать дополнительные пути в оказании медицинской помощи. К тому же частные лечебные учреждения предоставляют возможность прийти на прием к врачу в нестандартные рабочие часы (круглосуточно и даже в праздничные дни), что также играет немаловажную роль для работающих людей. В свою очередь, у пенсионеров с низким материальным доходом возможностей для выбора меньше, что, возможно, и обуславливает их лечение в государственных учреждениях. С одной стороны, пациенты поликлиник – это пациенты более тяжелые по клиническим характеристикам, и плохое са-

Таблица 2. Отношение к информации участников исследования

	Частные клиники (n=38)	Государственные поликлиники (n=52)	p-level
Знания пациентов о болезни			
Знают всё	8 (21,1)	22 (42,3)	p=0,1712
Какие таблетки принять, куда обратиться	10 (26,3)	18 (34,6)	
Знают кое-что, но недостаточно	10 (26,4)	10 (19,2)	
Не знают ничего	4 (10,5)	2 (3,8)	
Не ответили	6 (15,8)	0	
Источник получения информации			
Врач	30 (78,9)	42 (75)	p=0,1881
Газеты и журналы	4 (7,1)	0 (0)	
Теле- и радиопередачи	7 (12,5)	0 (0)	
Интернет	2 (5,3)	2 (3,6)	
Не ответили	6 (15,8)	2 (3,6)	
Желание знать всю правду о своей болезни			
Да, без исключений	26 (68,4)	32 (61,5)	p=0,2772
Только не диагноз неизлечимой болезни	2 (5,3)	8 (15,4)	
Нет, врач знает, что надо сказать	6 (15,8)	12 (23,1)	
Не ответили	4 (10,5)	0	
Интересуются ли пациенты у своего врача о своем заболевании?			
От чего возникает?			
Да	24 (63,2)	26 (50)	p=0,4862
Нет	12 (31,6)	18 (34,6)	
Не ответили	2 (5,3)	8 (15,4)	
Как лучше лечить?			
Да	30 (78,9)	32 (61,5)	p=0,0486
Нет	6 (15,8)	18 (34,6)	
Не ответили	2 (5,3)	2 (3,8)	
Возможны ли опасные осложнения?			
Да	18 (47,4)	26 (50)	p=0,8399
Нет	10 (26,3)	16 (30,8)	
Не ответили	10 (26,3)	10 (19,2)	
Может ли привести к смерти?			
Да	18 (47,4)	28 (53,8)	p=0,5154
Нет	14 (36,8)	16 (30,8)	
Не ответили	6 (15,8)	8 (15,4)	
Какие есть еще возможности лечения в Саратове?			
Да	20 (52,6)	26 (50)	p=0,5094
Нет	10 (26,3)	18 (34,6)	
Не ответили	10 (26,3)	8 (15,4)	
Какие есть еще возможности лечения в других городах, в других странах?			
Да	16 (42,1)	24 (46,2)	p=0,7204
Нет	10 (26,3)	18 (34,6)	
Не ответили	12 (31,6)	10 (19,2)	

Данные представлены в виде n (%)

мочувствие вынуждает их лечиться регулярнее, чем это делают более молодые и «здоровые» пациенты частных клиник. С другой стороны – регулярная терапия тяжелых хронических заболеваний является «дорогим удо-

вольствием», и на частную медицину у небогатых пенсионеров может не хватать материальных средств. Это вынуждает их пользоваться услугами государственной поликлиники. Также можно предположить,

Таблица 3. Факторы, влияющие на выбор лечебного учреждения

Факторы	Частные клиники (n=38)	Государственные поликлиники (n=56)	p-level
Я больше доверяю врачам в этом учреждении	18 (47,4)	24 (46,2)	p=0,3688
В нем работают профессионалы более высокого уровня	18 (47,4)	18 (34,6)	p=0,5516
Это удобнее, быстрее, проще	8 (21,1)	26 (50)	p=0,0234
В этом учреждении отношение со стороны персонала к пациентам лучше	14 (36,8)	12 (23,1)	p=0,4465
В учреждении комфортные условия	6 (15,8)	8 (15,4)	p=0,6877
Учреждение лучше оснащено	8 (21,1)	8 (15,4)	p=0,2757
Получение льготных услуг	0	2 (3,8)	p=0,2615
Необходимость больничного листа	0	0	
Не ответили	6 (15,8)	0	
Данные представлены в виде n (%)			

что потребность в госпитализациях у этих пациентов выше, что также чаще требует вмешательства поликлинического врача (получение направления на госпитализацию и т.п.), и может влиять на выбор места лечения.

Единственным различием во взглядах на болезнь между пациентами с сердечно-сосудистой патологией, наблюдающихся в частных клиниках и государственных поликлиниках, является то, что последние считают болезнь «образом жизни», а первые – достаточно опасным для жизни состоянием. При длительном хроническом заболевании переживания своей болезни больным подвержены определенной динамике: предмедицинская фаза, фаза ломки жизненного стереотипа, фаза адаптации к болезни, фаза «капитуляции», фаза формирования компенсаторных механизмов приспособления к жизни [5]. Пациенты государственных поликлиник находятся в фазе компенсаторных механизмов приспособления к жизни, они более «больные» и увлеченные своей болезнью, для них она является образом жизни, и мотивом к лечению для них является болезнь и плохое самочувствие. Пациенты же частных клиник – в основном работоспособные люди, и для них факт обращения к врачу – это возможность возобновить свою работоспособность, и, как следствие, полноценную жизнь. Таким образом, они «не ушли в болезнь», и, скорее всего, переживают предмедицинскую фазу.

Все пациенты утверждают, что здоровье – это их собственная забота, лишь малая доля участников перекладывает эту заботу на врачей и родственников. При этом из их ответов следует, что активность в процессе своего лечения они не проявляют. С одной стороны, они хотят знать правду о своем заболевании без исключений, и хотят, чтобы врач советовался с ними при принятии медицинского решения. С другой стороны, основную информацию о своем заболевании пациенты, как в частных клиниках, так и в поликлиниках получают

от врача, но целенаправленно задают вопросы в лучшем случае только половина пациентов, при этом пациенты государственных поликлиник значимо чаще не интересуются лечением своего заболевания. Здесь возникает целый ряд вопросов: честны ли в своих ответах пациенты, что именно они вкладывают в понятия «ответственность за здоровье», «сотрудничество с врачом», «принятие медицинского решения», осознают ли они, что их ответы мало сопоставимы между собой. Так, например, абсолютное большинство пациентов расценивают свои взаимоотношения с врачом как сотрудничество, но сотрудничество предполагает взаимодействие сторон, а в результате опроса получается, что связь в большей мере односторонняя: ответственность за все несет врач, владение информацией у пациентов минимальное, и хотя они утверждают, что желают принимать участие в медицинских решениях, по факту они не проявляют никакой активности в этом направлении. Пациенты абсолютно доверяют своему врачу, и на этом их активное участие в лечении заканчивается. Пациенты поликлинической службы отмечают удобство и простоту в лечении их сердечно-сосудистой патологии, что и повлияло на выбор ими лечебного учреждения. Это вызывает некоторое недоумение, поскольку чаще всего пациенты более критично относятся к поликлинической службе [4,6]. Почему пациенты в нашем опросе так считают, объяснить достаточно сложно. Возможно, ответ кроется в понимании того, что в данном случае для пациентов «удобнее» традиционным образом обратиться в обычную поликлинику, записаться на прием к врачу, отстоять в очереди, получить направление на обследования, и ни о чем больше не думать. Или же им просто проще не принимать решений: не выбирать врача, клинику, и тем более не отдавать деньги за возможность этого выбора? Стоит отметить, что факт получения льготных услуг и необходимость официального больничного листа не влияют на выбор

пациентами места своего лечения, что также вызывает много вопросов. Именно пациенты частных клиник с сердечно-сосудистой патологией делают акцент на доверии врачу и его профессионализме, а также на том, что количество времени на беседу и осмотр вполне достаточное. Это закономерно: если человек платит за оказание медицинской помощи, то он и заинтересован в ее качестве и в индивидуальном подходе.

Заключение

Пациенты частных лечебных учреждений более активны, молоды и нацелены на продолжение жизни, чаще имеют высшее образование, профессию ум-

ственного труда и умеренный материальный достаток. Пациенты государственных поликлиник менее активны, чаще имеют низкий материальный доход, они увлечены своей болезнью, для них она – «образ жизни». У всех пациентов, независимо от выбора места лечения, ярко выражена патерналистская модель общения с врачом. Доверие и профессионализм врача – факторы, влияющие на выбор лечебного учреждения пациентами и в частных клиниках, и в поликлиниках.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Russian Statistical Yearbook 2013. Moscow: Rosstat; 2014. Available at: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2013/year/year2013.rar. Retrieved 12/08/2015. Russian (Российский статистический ежегодник 2013. М.: Росстат; 2014. Доступно на: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2013/year/year2013.rar. Проверено 12.08.2015).
2. "The state polyclinic or self-treatment - our answer to diseases". Survey VCIOM. Press release №2183. Available at: <http://www.wciom.ru>. Retrieved 12/08/2015. Russian («Государственная поликлиника или самолечение - наш ответ болезням». Опрос ВЦИОМ. Пресс-выпуск №2183. Доступно на: <http://www.wciom.ru>. Проверено 12.08.2015).
3. Naumova E.A., Semenova, O.N., Strokova E.V., Schwartz Y.G. Adherence to long-term treatment estimation as intentional and unintentional actions. "Innovations in science": proceedings of the XV international scientific and practical conference. Novosibirsk 19 December 2012. Novosibirsk: SibAK; 2012: 177-90. Russian (Наумова Е.А., Семенова О.Н., Строкова Е.В., Шварц Ю.Г. Оценка приверженности пациента к длительному лечению с точки зрения его сознательного и неосознанного поведения. «Инновации в науке»: материалы XV международной заочной научно-практической конференции. Новосибирск 19 декабря 2012. Новосибирск: СибАК; 2012:177-90).
4. Semenova O.N., Naumova E.A., Schwartz U.G. Adherence to long-term treatment of cardiovascular disease and non-compliance with medical recommendations: the opinion of patients and physicians by the results of focused interview. Ration Pharmacother Cardiol 2014; 10(1):55-61. Russian (Семенова О.Н., Наумова Е.А., Шварц Ю.Г. Приверженность к длительному лечению сердечно-сосудистых заболеваний и невыполнение врачебных рекомендаций: мнение пациентов и врачей по результатам фокусированного интервью. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(1): 55-61).
5. Sidorov P.I., Parnyakov A.V. Clinical psychology: the textbook for higher education institutions. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-media; 2008. Russian (Сидоров, П.И., Парняков А.В. Клиническая психология: учебник для вузов. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008).
6. World Health Organization: Adherence to long-term therapies, evidence for action. Geneva: WHO; 2003.

Поступила: 24.07.2015

Принята в печать: 31.07.2015

РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛИЯНИЯ ЦИТИКОЛИНА И ПИРИБЕДИЛА НА СОСТОЯНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

М.М. Петрова^{1*}, С.В. Прокопенко¹, О.В. Еремина¹, Г.В. Матюшин¹, В.А. Сакович², Д.Б. Дробот^{1,2}, Е.Ю. Можейко¹, Д.С. Каскаева¹

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

² Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии 660020, Красноярск, ул. Караульная, 45

Цель. Выявление когнитивного дефицита, развивающегося после операции коронарного шунтирования (КШ) в условиях искусственного кровообращения, оценка влияния цитиколина, пирибедила на состояние высших мозговых функций в ранний и более поздний периоды после перенесенного оперативного вмешательства.

Материал и методы. Обследовано 94 пациента с диагнозом ИБС. Все пациенты были разделены на 3 группы. В 1 группе (n=30) в качестве средства церебральной нейропротекции использовали препарат цитиколин. Во 2 группе (n=32) в дополнение к проводимой терапии назначался пирибедил. В контрольной группе (n=32) проводилось стандартное лечение без использования нейропротекторов. Всем пациентам была проведена операция КШ. У больных оценивались когнитивные функции до операции, на 10 сутки и через шесть месяцев после КШ.

Результаты. В группах 1 и 2 через 6 месяцев после КШ пациенты достигли дооперационного уровня по всем тестам. В контрольной группе когнитивные нарушения достигли дооперационного уровня лишь по трем тестам: при исследовании зрительной памяти (непосредственное воспроизведение; $p=0,008$), категориальных ассоциаций ($p=0,002$), тест рисования часов (тест Вилкоксона; $p=0,005$), а остальные показатели оставались сниженными по сравнению с исходным тестированием.

Заключение. Полученные результаты позволяют рассматривать изучаемые препараты как протекторы послеоперационной когнитивной функции. Для подтверждения полученных результатов необходимо проведение исследований с заслепленным дизайном на большем количестве больных.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, когнитивные нарушения, коронарное шунтирование.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(4):391–397

Pilot study results of the influence of citicoline and piribedil on cognitive function in patients with ischemic heart disease after coronary artery bypass surgery

M.M. Petrova^{1*}, S.V. Prokopenko¹, O.V. Eremina¹, G.V. Matyushin¹, V.A. Sakovich², D.B. Drobot^{1,2}, E.Yu. Mozheiko¹, D.S. Kaskaeva¹

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenevsky. Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

² Federal Center of Cardiovascular Surgery. Karaul'naya ul. 45, Krasnoyarsk, 660022 Russia

Aim. To reveal cognitive deficit after coronary artery bypass, the influence of citicoline, piribedil on the state of higher cerebral functions in the early and late periods after surgery.

Material and methods. The study included 94 patients with ischemic heart disease. All patients were divided into 3 groups. Patients of the first group (n=30) were prescribed citicoline as a cerebral neuroprotective drug. Patients of the second group (n=32) had piribedil in addition to standard therapy. Patients of the control group (n=32) had only a standard treatment without any neuroprotective drugs. All patients underwent coronary artery bypass surgery. The cognitive function was assessed before, 10 days after and six months after coronary artery bypass.

Results. Patients of group 1 and 2 had achieved pre-surgical levels of cognitive tests results 6 months after coronary artery bypass. The control group had achieved initial levels only in three tests: visual memory (immediate simulation; $p=0,008$), categorical association ($p=0,002$), clock drawing test (Wilcoxon test; $p=0,005$), while other indices were reduced in comparison with the initial ones.

Conclusion. The obtained results allow considering the studied drugs as a protectors of cognitive function after surgery. Randomized controlled double-blind studies on large samples are needed to confirm these results.

Key words: ischemic heart disease, cognitive impairments, coronary artery bypass.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(4):391–397

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): stk99@yandex.ru

Сведения об авторах:

Петрова Марина Михайловна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом ПО КрасГМУ

Прокопенко Семен Владимирович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО КрасГМУ

Еремина Оксана Васильевна – к.м.н., докторант кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом ПО КрасГМУ

Матюшин Геннадий Васильевич – д.м.н., профессор, зав кафедрой кардиологии и функциональной диагностики КрасГМУ

Сакович Валерий Анатольевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии института последипломного образования, гл. врач ФЦССХ
Дробот Дмитрий Борисович – д.м.н., профессор кафедры и клиники сердечно-сосудистой хирургии института последипломного образования, руководитель научно-методического отдела ФЦССХ

Можейко Елена Юрьевна – д.м.н., доцент, кафедра нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО КрасГМУ, руководитель кабинета профилактики инсульта, диагностики когнитивных нарушений СКЦ ФМБА России

Каскаева Дарья Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом ПО КрасГМУ

Стремительное развитие кардиохирургии поставило перед современной медициной ряд принципиально новых проблем, порождаемых как самим фактором хирургической агрессии в отношении сердца, так и многообразным, нередко остродраматическим влиянием таких вмешательств на органы и системы организма человека [1]. Повреждение головного мозга после оперативного вмешательства на сердце является актуальной проблемой, несмотря на улучшение хирургических и внедрение нейропротективных методов, и, если цереброваскулярные осложнения 1-го типа (инсульт, транзиторные ишемические атаки, ступор, кома) развиваются в 2-5% случаев, то послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) значительно варьирует от 50% до 70% в первую неделю после операции, достигая снижения от 30% до 50% через 2 мес [2-4]. Наличие у пациентов ПОКД после перенесенного коронарного шунтирования (КШ) ассоциируется со снижением качества жизни, низкой комплаентностью и неблагоприятным прогнозом по сравнению с пациентами без послеоперационной когнитивной дисфункции [5-7]. До сих пор отсутствует единая позиция в отношении послеоперационной когнитивной дисфункции. Несмотря на многочисленные исследования, подтверждающие значимость данной проблемы [8-10], существует мнение ряда авторов, которые считают когнитивное снижение после КШ не значимым и полностью обратимым [11, 12]. Однако большинство исследований по оценке факторов, влияющих на развитие ПОКД после КШ, были проведены в смешанных выборках, не выделяющих пациентов с коморбидной патологией, поэтому такая оптимистичная точка зрения на течение ПОКД не может считаться окончательной.

Представленные выше факты обосновывают актуальность профилактики послеоперационной церебральной дисфункции. Вместе с тем, вопросы профилактики нарушений когнитивных функций при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения (ИК) до сих пор остаются во многом нерешенными [4, 8, 13].

На сегодняшний день имеются различные фармакологические и нефармакологические методы воздействия с целью профилактики и лечения ПОКД.

Цель нашего исследования состояла в выявлении когнитивного дефицита, развивающегося после операции коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения, оценке влияния цитиколина и пирибедила на состояние высших мозговых функций в ранний и более поздний периоды после перенесенного оперативного вмешательства.

Материал и методы

В открытое нерандомизированное исследование, проводимое на базе ФГБУ ФЦССХ (г. Красноярск),

включено 94 пациента с верифицированным диагнозом ИБС. Критериями включения в исследование были: возраст пациента до 70 лет, планируемое коронарное шунтирование, согласие пациента на проведение исследования. Из исследования исключались пациенты с хронической обструктивной болезнью легких, хронической почечной недостаточностью, онкопатологией, при сочетании ИБС с клапанными пороками сердца, с сахарным диабетом любого типа, фибрилляцией предсердий, стеноокклюзирующим поражением брахиоцефальных артерий, эпизодами острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе. Кроме того, причиной исключения из настоящего исследования были низкие предоперационные показатели по краткой шкале оценки психического статуса (Mini Mental State Examination – MMSE) – менее 24 и/или менее 11 баллов по батаре тестов лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery – FAB).

Дооперационное обследование включало: общесоматическое обследование, методы функциональной диагностики (эхокардиография, ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий), нейропсихологическое тестирование при включении в исследование. Аналогичное обследование проводилось через 3-6 мес после оперативного вмешательства.

Больные были обследованы с использованием стандартной схемы неврологического осмотра. Когнитивный дефицит выявляли по шкале MMSE, согласно которой количество баллов <28 свидетельствует о наличии умеренного когнитивного расстройства. Состояние когнитивных функций оценивали с помощью батареи тестов лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery – FAB), теста рисования часов, исследования умственной работоспособности и темпа психической деятельности (таблицы Шульте), непосредственного и отсроченного воспроизведения слухового и зрительного материала, теста ассоциаций (семантическая речевая активность). Методика «Заучивание 10 слов» проводилась в несколько этапов; 1 этап – с первого предъявления, 2 этап – суммарное воспроизведение в 5 повторениях, 3 этап – отсроченное воспроизведение. Эмоциональное состояние больных оценивали с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS).

Всем пациентам выполнена операция КШ в условиях ИК. Анестезию и перфузию проводили по стандартной схеме.

Все пациенты были разделены на 3 группы. В 1 группе (n=30) в дополнение к стандартной терапии в качестве средства церебральной нейропротекции использовали препарат цитиколин (Цераксон): внутривенно за сут до операции, в дозе 1000 мг, растворенный в 200 мл 0,9% раствора NaCl, затем в течение 7 сут после операции с последующим приемом препарата в дозе 900 мг/сут внутрь в течение 2 мес. Во 2 группе

(n=32) восстановительная нейропротективная терапия начиналась позднее, с 10-12 дня после операции назначался пирибедил (Проноран) в дозе 50 мг ежедневно однократно в течение 3 мес. В 3 группе (контроль; n=32) пациенты в послеоперационном периоде получали только стандартную терапию.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методами непараметрической статистики при помощи программы Statistica 6.0 (Statsoft Inc.). В сравнительном анализе для проверки гипотезы о различии двух зависимых выборок использовали критерий Вилкоксона, для независимых выборок – критерий Манна-Уитни. Для исследования взаимосвязи количественных признаков использовали непараметрический корреляционный анализ Спирмена. Различия считались значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов и основные характеристики КШ сравниваемых групп представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, статистически значимых различий между группами по возрасту, времени ИК, функциональному классу стенокардии между сравниваемыми группами не выявлено.

При обследовании сердечно-сосудистой системы у пациентов всех групп при дуплексном сканировании сонных и позвоночных артерий выявлены признаки атеросклероза без гемодинамически значимых изменений.

При первичном неврологическом осмотре были выявлены изменения практически у всех включенных в исследование пациентов. Жалобы на снижение памяти выявлены у 63% (19/30) пациентов 1 группы, во 2 группе – у 68% (22/32), в контрольной группе – у 59% (19/32). В 1 группе снижение работоспособности выявлено у 60% (18/30), во 2 группе – 53% (17/32), в 3 группе – 47% (15/32). Жалобы на головную боль от-

мечались в 1 группе у 33% (10/30) пациентов, во 2 группе – у 41% (13/32), в контрольной группе – у 47% (15/47) пациентов. В неврологическом статусе пациентов всех обследованных групп наблюдалась рассеянная неврологическая симптоматика в виде вестибулоатактических нарушений (в 40%, 42 % и 38,7% в 1, 2 и 3 группах, соответственно), псевдобульбарного синдрома (в 5%, 2% и 5%), пирамидных симптомов (у 7%, 9%, 12%, соответственно).

Снижение по результатам нейропсихологического тестирования показателей на 20% от нормы в 2 и более тестах расценивалось как когнитивный дефицит. Показатели когнитивных функций в предоперационном периоде были сопоставимы: в основной группе когнитивные нарушения выявлены у 16 (50%), в группе сравнения – у 15 (46,8%), в контрольной группе – у 16 (53,3%) пациентов.

В соответствии с критериями включения в исследование уровень когнитивных нарушений у пациентов до операции соответствовал умеренным когнитивным нарушениям. Динамика показателей когнитивных функций в исследуемых группах представлена в табл. 2-4.

В 1 группе отмечалась положительная динамика в послеоперационном периоде на 8-10-е сут при пробах на запоминание 10 слов, MMSE и FAB. (табл. 2). Мы не отметили статистически значимого изменения когнитивных функций по показателям внимания и беглости речи (латеральные и категориальные ассоциации) при сравнении результатов тестирования до и после операции. Отмечались выраженные колебания уровня непосредственного воспроизведения 10 слов (после 2-4 попыток), что говорит о флуктуации, снижении темпа интеллектуальной деятельности, характерной для поражения структур I функционального блока по А.Р. Лурия. Через 6 мес после КШ отмечен регресс выраженности и субъективных неврологических симптомов. В большей степени эффект касался вестибулярных нарушений – жалобы на головокружение и неустойчивость при ходьбе. В неврологическом статусе пациентов 1 груп-

Таблица 1. Клинико-демографические показатели пациентов с ИБС

Параметр	1 группа (n=30)	2 группа (n=32)	3 группа (n=32)
Возраст, лет	61,6±1,2	58,8±1,11	58,9±1,18
Время ИК, мин	76,6±3,8	76,4±4,42	76,8±4,81
Время пережатия аорты, мин	51,30±4,89	45,1±3,92	40,7±3,6
ФК стенокардии, n (%)			
II	20 (66)	17 (53)	21 (66)
III	10 (34)	15 (47)	11 (34)
ФК ХСН по NYHA, n (%)			
II	14 (47)	20 (62)	17 (53)
III	16 (53)	12 (38)	15 (47)
Перенесенный ИМ, n (%)	27 (90)	25 (78)	28 (87)

$p > 0,05$ при сравнении между группами по всем параметрам
 ИК – искусственное кровообращение; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИМ – инфаркт миокарда
 Данные представлены в виде $M \pm m$, если не указано иное

Таблица 2. Динамика показателей когнитивных функций в группе 1 (n=30)

Нейropsychологический тест		Исходно	8-10 сут после операции	Через 6 мес после операции
MMSE, баллы		27,0 ± 1,8	27,7 ± 1,3*	28,1 ± 0,9*
FAB, баллы		15,5 ± 0,9	16,2 ± 0,7**	16,4 ± 0,9*
Тест рисования часов, баллы		9,2 ± 1,04	9,1 ± 0,91	9,3 ± 0,54
Проба на запоминание 10 слов, баллы	1 этап	4,76 ± 1,16	5,6 ± 1,0*	5,76 ± 0,77
	2 этап	32,1 ± 5,97	35,0 ± 4,8	35,2 ± 4,6
	3 этап	5,03 ± 1,19	5,6 ± 1,1	5,7 ± 0,83
Зрительное запоминание (непосредственное воспроизведение), баллы		4,5 ± 0,77	4,4 ± 0,56	4,6 ± 0,56
Зрительное запоминание (отсроченное воспроизведение), баллы		2,7 ± 1,07	2,8 ± 1,11	2,9 ± 0,61
Тест ассоциации, баллы		16,1 ± 1,6	16,5 ± 1,77	16,8 ± 1,18
Тест Шульте, баллы		48,3 ± 10,7	50,9 ± 11,1	49,2 ± 7,57
*p<0,05; **p<0,01 по сравнению с исходным значением (тест Вилкоксона)				
Данные представлены в виде M±m				

Таблица 3. Динамика показателей когнитивных функций во 2 группе (n=32)

Нейropsychологический тест		Исходно	8-10 сут после операции	Через 6 мес после операции
MMSE, баллы		27,6 ± 1,47	27,0 ± 1,79	27,8 ± 1,26***
FAB, баллы		16,2 ± 1,06	15,3 ± 1,09***	17,2 ± 0,59***
Тест рисования часов, баллы		9,43 ± 0,71	9,18 ± 0,85	9,46 ± 0,56*
Проба на запоминание 10 слов, баллы	1 этап	5,65 ± 0,93	5,0 ± 0,91**	5,78 ± 0,70**
	2 этап	35,2 ± 3,25	31,5 ± 3,57***	35,1 ± 3,25***
	3 этап	5,65 ± 1,06	4,87 ± 1,28*	5,7 ± 0,90***
Зрительное запоминание (непосредственное воспроизведение), баллы		4,3 ± 0,68	3,9 ± 0,12*	4,5 ± 0,56*
Зрительное запоминание (отсроченное воспроизведение), баллы		3,03 ± 0,93	2,46 ± 0,8**	3,09 ± 0,53***
Тест ассоциации, баллы		17,5 ± 3,2	15,8 ± 3,4*	17,8 ± 1,49***
Тест Шульте, баллы		50,3 ± 9,39	58,2 ± 11,5*	50,1 ± 4,71**
*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 по сравнению с исходным значением (тест Вилкоксона)				
Данные представлены в виде M±m				

Таблица 4. Динамика показателей когнитивных функций в 3 группе контроля (n=32)

Нейropsychологический тест		Исходно	8-10 сут после операции	Через 6 мес после операции
MMSE, баллы		27,3 ± 1,38	26,2 ± 1,81***	27,2 ± 1,5***
FAB, баллы		16,4 ± 1,31	15,2 ± 0,85***	16,1 ± 1,19***
Тест рисования часов, баллы		9,06 ± 0,91	8,71 ± 1,02	9,25 ± 0,56**
Проба на запоминание 10 слов, баллы	1 этап	5,8 ± 1,05	5,0 ± 0,87**	5,31 ± 0,73
	2 этап	36,2 ± 5,45	31,3 ± 4,35***	32,8 ± 1,84
	3 этап	5,59 ± 1,41	4,9 ± 1,22**	5,12 ± 0,83
Зрительное запоминание (непосредственное воспроизведение), баллы		4,28 ± 0,58	3,87 ± 0,75**	4,4 ± 0,49**
Зрительное запоминание (отсроченное воспроизведение), баллы		3,43 ± 0,76	2,71 ± 0,63***	3,34 ± 0,6*
Тест ассоциации, баллы		17,0 ± 2,73	15,6 ± 2,64*	17,3 ± 1,11**
Тест Шульте, баллы		50,4 ± 16,03	57,3 ± 17,01***	54,5 ± 8,2
*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 по сравнению с исходным значением (тест Вилкоксона)				
Данные представлены в виде M±m				

пы за время исследования статистически значимой динамики не отмечалось.

Корреляционный анализ данных, проведенный в 1 группе, свидетельствовал о связи степени снижения внимания с выраженностью нарушения памяти как при непосредственном ($r=-0,39$; $p<0,05$), так и отсроченном воспроизведении ($r=-0,36$; $p<0,05$). Выявлена обратная зависимость между длительностью ИК и послеоперационными результатами FAB ($r=-0,42$; $p<0,05$), что косвенно может указывать на появление или усиление дисфункции лобно-подкорковых систем.

Во 2 и 3 группах после операции КШ отмечалось снижение показателей практически по всем нейропсихологическим тестам (табл. 3,4) и сохранение выраженности общеневрологических симптомов на исходном уровне.

Мнестические нарушения, выявляемые у больных на 8-10 сут после операции, характеризовались снижением уровня непосредственного и отсроченного воспроизведения. В тесте на заучивание и воспроизведение 10 слов у пациентов обеих групп отмечалось уменьшение объема активного воспроизведения вербального материала. Пациенты после операции КШ допускали большое количество ошибок как при непосредственном воспроизведении во 2 ($5,0\pm 0,91$; $p=0,006$) и 3 группе ($5,0\pm 0,87$; $p=0,0063$), так и при отсроченном воспроизведении: во 2 группе $4,87\pm 1,28$, ($p=0,025$), в 3 группе $4,9\pm 1,22$ ($p=0,042$; тест Вилкоксона).

При исследовании зрительной памяти (заучивание пяти слов) на 8-10 сут после операции КШ выявлено статистически значимое снижение уровня непосредственного воспроизведения во 2 группе ($p=0,042$) и в 3 группе ($p=0,007$), отсроченного воспроизведения в 1 группе ($p=0,008$), в 3 группе ($p=0,001$; тест Вилкоксона). Кроме того, отмечается снижение количества категориальных ассоциаций после операции в виде статистически значимого во 2 группе ($p=0,029$) и в 3 группе ($p=0,014$). Ухудшение функции внимания после проведенного КШ характеризовалось увеличением времени выполнения пробы Шульте, отмеченном в обеих группах ($p<0,05$).

При сравнении показателей нейропсихологического тестирования на 8-10 сут в изучаемых группах выявлено преимущество в состоянии когнитивных функций практически по всем тестам в 1 группе.

В 1 и 2 группах значимые различия выявлены по FAB ($p=0,0013$), MMSE ($p=0,0231$), на запоминание 10 слов – непосредственное воспроизведение ($p=0,042$), общее количество слов в 5 попытках ($p=0,0050$), отсроченное воспроизведение ($p=0,0377$), при зрительном запоминании 5 слов – непосредственное воспроизведение ($p=0,023$). При сравнении 1 и 3 групп статистически значимые различия были по тестам FAB

($p=0,0013$), MMSE ($p=0,0006$), на запоминание 10 слов – непосредственное воспроизведение ($p=0,0220$), общее количество слов в 5 попытках ($p=0,0018$), при зрительном запоминании 5 слов – непосредственное воспроизведение ($p=0,015$). Статистически значимых различий между 2 и 3 группами не выявлено (тест Краскела-Уоллиса).

В 1 и 2 группах после операции отмечался регресс вестибулоатактических нарушений (у 23% и 18% пациентов соответственно), незначительное уменьшение псевдобульбарного синдрома у 2% пациентов в 1 и 3% во 2 группах, а также пирамидных симптомов – 2% и 5%, соответственно. В 3 группе пациентов неврологическая симптоматика не изменилась и оставалась на дооперационном уровне.

С целью выявления взаимосвязей между полученными данными нами проведен корреляционный анализ по методу Спирмена, который показал, что с увеличением возраста ухудшались результаты тестирования по шкалам FAB ($r=-0,47$, $p<0,05$), по тесту рисования часов ($r=-0,45$, $p<0,05$). С увеличением времени искусственного кровообращения ухудшались результаты тестирования по шкалам отсроченного воспроизведения при заучивании 10 слов ($r=-0,46$; $p<0,05$).

Через 6 мес в 1 группе у пациентов после КШ отмечена положительная динамика по всем тестам, но статистически значимые изменения когнитивных функций выявлены только по тестам MMSE ($p=0,033$) и шкале FAB при ($p=0,043$), в субтестах на «динамический прaxis», а также при исследовании зрительной памяти на запоминание 5 слов (непосредственное воспроизведение, $p=0,001$).

Во 2 группе, где с 10-12 дня после операции начата симптоматическая терапия пирибедилом, к шестому мес лечения когнитивные нарушения также достигли дооперационного уровня по всем используемым тестам. Так, статистически значимые изменения когнитивных функций выявлены по шкале FAB ($p=0,038$), а также при исследовании зрительной памяти на запоминание 5 слов, непосредственное воспроизведение ($p=0,015$), отсроченное воспроизведение ($p=0,039$), тест на запоминание 10 слов при непосредственном воспроизведении ($p=0,04$); при оценке общего количества слов ($p=0,0008$), при исследовании внимания по таблицам Шульте ($p=0,035$) (тест Вилкоксона).

В группе контроля через шесть мес наблюдения показатели когнитивных функций статистически значимо улучшились: по показателям FAB ($p=0,001$), MMSE ($p=0,0002$), при исследовании зрительной памяти (непосредственное воспроизведение; $p=0,008$, отсроченное воспроизведение; $p=0,038$), ассоциативного мышления ($p=0,002$), тест рисования часов ($p=0,005$) (тест Вилкоксона). При этом показатели достигли дооперационного уровня только по трем тестам: при ис-

следовании зрительной памяти (непосредственное воспроизведение; $p=0,008$), категориальных ассоциаций ($p=0,002$), тест рисования часов ($p=0,005$) (тест Вилкоксона), остальные показатели оставались сниженными, по сравнению с исходным тестированием (табл. 3).

При сравнении показателей нейропсихологического тестирования между 1 и 2 группами через 6 мес после КШ значимые различия выявлены только по трем тестам: FAV ($p=0,004$), при зрительном запоминании 5 слов (непосредственное воспроизведение; $p=0,001$), категориальных ассоциаций ($p=0,0113$). При сравнении показателей 1 и 2 групп с группой контроля статистически значимые различия выявлены практически по всем тестам.

В 1 и 3 группах значимые различия выявлены по FAV ($p=0,006$), на запоминание 10 слов, непосредственное воспроизведение ($p=0,0004$), общее количество слов в 5 попытках ($p=0,02$), при зрительном запоминании 5 слов (непосредственное воспроизведение; $p=0,001$), отсроченное воспроизведение ($p=0,001$). При сравнении 2 и 3 групп выявлено значимое различие по тестам FAV ($p=0,001$), Шульте ($p=0,001$), запоминание 10 слов – непосредственное воспроизведение ($p=0,0001$), при зрительном запоминании 5 слов – непосредственное воспроизведение ($p=0,003$), отсроченное воспроизведение ($p=0,001$; тест Краскела-Уоллиса).

За весь период наблюдения у пациентов, включенных в исследование, не отмечалось серьезных нежелательных явлений и летальных исходов.

Проведена оценка взаимосвязи показателей нейропсихологического тестирования с уровнем тревоги, корреляционный анализ подтвердил отсутствие зависимости между выраженностью тревоги и качеством выполнения нейропсихологических тестов ($r=0,02$; $p>0,05$).

Среди пациентов, которые получали церебропротективную терапию до операции (цитиколин) через 6 мес после КШ, когнитивные нарушения отмечались у 20% (6/30). У пациентов, получавших дополнительно к стандартной терапии после оперативного вмешательства пирибедил, когнитивные нарушения выявлены в 18,7% (6/32) случаях. В контрольной группе когнитивные нарушения зарегистрированы у 31% (10/32) пациентов.

Обсуждение

Развитие ПОКД у пациентов, перенесших КШ в условиях ИК, является актуальной медико-социальной задачей. На сегодняшний день недостаточно данных о механизмах, а также факторах, определяющих развитие ПОКД у пациентов, подвергшихся операции КШ в условиях ИК.

В результате проведенного нами исследования не менее чем у 50% больных, направленных на кардиохирургические операции, исходно имелись когнитивные расстройства в виде снижения объема долговременной и (в меньшей степени) оперативной памяти, а также снижение уровня активного внимания.

Анализ данных исследования позволил сделать вывод о высоком риске снижения исходного уровня когнитивных функций через 8-10 дней после коронарного шунтирования без использования нейропротекции.

В группе применения ранней нейропротекции цитиколином результаты тестирования показали наиболее значимое сохранение дооперационного уровня когнитивного функционирования, несмотря на проведенное оперативное вмешательство. Отмечено даже улучшение показателей некоторых тестов, касающихся подкорково-лобной дисфункции. На наш взгляд, это происходит за счет влияния цитиколина на улучшение холинергической передачи, а также благодаря модулирующему действию на глутамат- и дофаминергические нейротрансмиттерные системы [6,7].

При начале лечения ПОКД в ранний послеоперационный период пирибедилом к 6-му мес после оперативного вмешательства удалось вернуть показатели когнитивных функций к исходным значениям. Обоснованием для применения пирибедила послужил профиль когнитивных расстройств – у значительной части пациентов были выявлены регуляторные и нейродинамические нарушения, так как результаты тестирования указывали на преобладающую дисфункцию лобно-подкорковых структур. Кроме того, мы опирались на известные данные о положительном эффекте пирибедила в отношении когнитивных нарушений у пожилых пациентов [5], а также при сосудистых когнитивных и речевых нарушениях [4,5].

Учитывая достоверное улучшение результатов, обнаруживаемое у пациентов, принимавших в дополнение к стандартной терапии пирибедил, такой вариант лечения постоперационной когнитивной дисфункции можно считать эффективным. Курс лечения пирибедилом, начиная с 10-12 дня после КШ, в дозе 50 мг/сут оказался безопасным и способствовал уменьшению общей выраженности когнитивных расстройств, нарушений зрительной и слуховой памяти (краткосрочной и долговременной), динамического и пространственного праксиса, ассоциативного мышления, а также улучшению внимания.

В контрольной группе через 6 мес после операции КШ большинство показателей не достигли исходного уровня, что говорит о достаточно стойком

характере ПОКД без назначения специфической коррекции.

Улучшение когнитивных функций в 1 и 2 группах может быть связано и с эффектом операции: позитивным действием коронарного шунтирования на увеличение сократительной способности сердца, а, следовательно, и церебральную перфузию. При этом дополнительное применение цитиколина, пирибедила, вероятно, уменьшило негативное воздействие различных факторов оперативного вмешательства.

Для полного восстановления когнитивных функций необходимы комплексные реабилитационные мероприятия, касающиеся дооперационного планирования вида и объема вмешательства, а также до-, интра- и послеоперационного медикаментозного сопровождения и целенаправленной когнитивной стимуляции.

Литература

1. Postnov V.G., Kras'kov V.V., Lomivorotov V.V. Neurology in cardiosurgery: guidelines for doctors. Novosibirsk: Sibregioninfo; 2007. Russian (Постнов В.Г., Караськов В.В., Ломиворотов В.В. Неврология в кардиохирургии: руководство для врачей. Новосибирск: Сибрегионинфо; 2007).
2. Akimova N.S., Martynovich T.V., Persashvili D.G., Shvarts Yu.G. Peculiarities of piribedil use in the treatment of cognitive disorders in patients with chronic cardiac failure. Ration Pharmacother Cardiol 2014; 10 (4): 406-10. Russian (Акимова Н.С., Мартынович Т.В., Персашвили Д.Г., Шварц Ю.Г. Особенности применения пирибедила в лечении умеренных когнитивных расстройств у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10 (4);406-10).
3. Bokeriya L.A., Goluhova E.Z., Polunina A.G., et al. Cognitive function after coronary artery bypass in the early and long-term period. Kreativnaya Kardiologiya; 2011; 2: 71-88. Russian (Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Полунина А.Г., Лефтерова Н.П., Бегачев А.В. Когнитивные функции после операций с искусственным кровообращением в раннем и отдаленном послеоперационном периоде. Креативная Кардиология; 2011; 2: 71-88).
4. Zaharov V.V. The use of pronoran in the treatment of non-dementia cognitive disorders Nevrologicheskii Zhurnal; 2008; 2: 38-42. Russian (Захаров В.В. Использование пронорана в лечении нементальных когнитивных нарушений. Неврологический Журнал; 2008; 2: 38-42).
5. Eremina O.V., Petrova M.M., Prokopenko S.V., et al. Cognitive disorders in patients with ischemic heart disease. Bjulleten' Sibirskoj Mediciny 2014;13(6): 48-56. Russian (Еремина О.В., Петрова М.М., Прокопенко С.В., Исаева Н.В., Каскаева Д.С. Когнитивные нарушения у пациентов с ишемической болезнью сердца. Бюллетень Сибирской Медицины 2014;13(6): 48-56).
6. Ovezov A.M., Lobov M.A., Nad'kina E.D. et al. Citocoline in the prophylaxis of postoperative cognitive dysfunction in total intravenous anaesthesia. Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noy Nevrologii; 2013; 7: 27-32. Russian (Овезов А.М., Лобов М.А., Надькина Е.Д. и др. Цитиколин в профилактике послеоперационной когнитивной дисфункции при тотальной внутривенной анестезии. Анналы Клинической и Экспериментальной Неврологии 2013; 7: 27-32).
7. Bonser P.M., Pagano D., Haverich A., eds. Brain Protection in Cardiac Surgery. London: Springer-Verlag; 2011.
8. Evered L., Scott D.A., Silbert B., Maruff P. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. Anesth Analg 2011;112: 1179-85.
9. Fontes M.T., Swift R.C., Phillips-Bute B., et al. Neurologic Outcome Research Group of the Duke Heart Center. Predictors of cognitive recovery after cardiac surgery. Anesth Analg 2013;116:435-42.
10. Selnes O.A., Gottesman R.F., Grega M.A., et al. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery. N Engl J Med 2012;366:250-7.
11. Hudetz J.A., Gandhi S.D., Iqbal Z., et al. Elevated postoperative inflammatory biomarkers are associated with short- and medium-term cognitive dysfunction after coronary artery surgery. J Anesth 2011;25: 1-9.
12. McKhann G.M., Grega M.A., Borowicz L.M. Jr. et al. Is there cognitive decline 1 year after CABG? Comparison with surgical and nonsurgical controls. Neurology 2005;65:991-9.
13. Petrova M.M., Prokopenko S.V., Eremina O.V., et al. Use of cytolin after coronary artery bypass surgery. Vrach 2014; 8: 75-8. Russian (Петрова М.М., Прокопенко С.В., Еремина О.В. и др. Применение цитиколина после операции коронарного шунтирования. Врач 2014; 8: 75-8).

Поступила: 01.06.2015

Принята в печать: 11.06.2015

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОРЕВМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ, ПРОВОДИМОЙ В СООТВЕТСТВИИ С ПРИНЦИПОМ СТРАТЕГИИ «TREAT-TO-TARGET», НА ДИАСТОЛИЧЕСКУЮ ДИСФУНКЦИЮ ЛЕВОГО И ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКОВ У БОЛЬНЫХ РАННИМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В ТЕЧЕНИЕ 18 МЕСЯЦЕВ НАБЛЮДЕНИЯ

И.Г. Кириллова^{1*}, Д.С. Новикова¹, Т.В. Попкова¹, Ю.Н. Горбунова¹, Е.И. Маркелова¹, Ю.О. Корсакова¹, О.А. Фомичева², А.В. Волков¹, Е.Л. Лучихина¹, Н.В. Демидова¹, К.А. Касумова¹, С.А. Владимиров¹, М.А. Канонирова¹, Г.Л. Лукина¹, А.А. Новиков¹, Е.Н. Александрова¹, Д.Е. Каратеев¹, Е.Л. Насонов¹

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой
115522, Москва, Каширское шоссе, 34а;

² Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Цель. Изучить влияние противоревматической терапии, проводимой в соответствии с принципом стратегии «treat-to-target», на диастолическую дисфункцию левого (ДДЛЖ) и правого (ДДПЖ) желудочков у больных ранним ревматоидным артритом (РА) в течение 18 мес наблюдения.

Материал и методы. В исследование включено 66 пациентов (71 % женщин, возраст – 56 [46;61] лет) с ранним РА (критерии ACR/EULAR, 2010) с умеренной или высокой активностью (DAS28 5,3 [5,0;6,2]), серопозитивными по ревматоидному фактору (77%) и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (100%), без опыта приема базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и глюкокортикоидов. Всем пациентам начата терапия метотрексатом (МТ) с эскалацией дозы до 25-30 мг/нед подкожно. При отсутствии эффекта через 3 мес 47 (71%) пациентам к терапии МТ присоединяли генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Через 18 мес 44% больных достигли ремиссии РА. 51 пациент (77%) получал кардиопротективную терапию. Эффективный контроль артериального давления (АД) был достигнут у 38 пациентов (58%). Оценка традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, суточное мониторирование АД и эхокардиография проведены у всех пациентов с ранним РА до начала терапии и через 18 мес лечения МТ/МТ+ГИБП.

Результаты. Через 18 мес наблюдения частота ДДЛЖ снизилась на 7% (с 49% до 42%) ($p>0,05$), ДДПЖ – на 5% (с 24% до 17%; $p>0,05$). В группе больных, получавших МТ+ГИБП, отмечалось более выраженное снижение ДДЛЖ [с 23 (62%) до 18 (49%)] и ДДПЖ [с 12 (32%) до 6 (16%)] ($p=0,05$), чем в группе больных на терапии МТ [частота ДДЛЖ не изменилась – 7 (28%), а частота ДДПЖ увеличилась с 3 (12%) до 4 (16%); $p>0,05$]. У больных ранним РА нормализация диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) зависела преимущественно от эффективности лечения артериальной гипертензии, а правого желудочка (ПЖ) – от достижения целевых уровней АД и ремиссии РА. Снижение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и концентрации С-реактивного белка (СРБ) ассоциировались с улучшением диастолической функции ЛЖ к 18-му мес наблюдения [Е/А ЛЖ и Δ СОЭ ($r=-0,3$; $p<0,04$), Е/А ЛЖ и СРБ ($r=-0,2$; $p<0,05$), А ЛЖ и СОЭ ($r=0,3$; $p<0,01$)] и ПЖ [Δ А ЛЖ и Δ СРБ ($r=0,4$; $p<0,003$), Δ Е ПЖ и Δ СРБ ($r=0,3$; $p<0,01$), Е/А ПЖ и DAS28 ($r=-0,5$; $p<0,001$), Е/А ПЖ и СРБ ($r=-0,3$; $p<0,05$)].

Заключение. У больных ранним РА через 18 мес отмечается тенденция к снижению частоты ДДЛЖ и значимое снижение частоты ДДПЖ, более выраженные на терапии МТ+ГИБП. Достижение ремиссии РА и целевых значений АД являются необходимым условием для нормализации диастолической функции ЛЖ и ПЖ и замедления прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит, исследование РЕМАРКА, диастолическая дисфункция, хроническая сердечная недостаточность, метотрексат, генно-инженерные биологические препараты.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(4):398-403

Effect of «treat-to-target» antirheumatic therapy on diastolic dysfunction of the left and right ventricles in patients with early rheumatoid arthritis during 18 months of observation

I.G. Kirillova^{1*}, D.S. Novikova¹, T.V. Popkova¹, Yu.N. Gorbunova¹, E.I. Markelova¹, Yu.O. Korsakova¹, O.A. Fomicheva², A.V. Volkov¹, E.L. Luchikhina¹, N.V. Demidova¹, K.A. Kasumova¹, S.A. Vladimirov¹, M.A. Kanonirova¹, G.L. Lukina¹, A.A. Novikov¹, E.N. Aleksandrova¹, D.E. Karateev¹, E.L. Nasonov¹

¹ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Kashirskoye shosse, 34A, Moscow, 115522 Russia

² Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

Aim. To study the effect of «treat-to-target» antirheumatic therapy on diastolic dysfunction of the left (DDLJ) and right (DDPJ) ventricles in patients with early rheumatoid arthritis (RA) during 18 months of observation.

Material and methods. The study included patients with early RA ($n=66$; 71% women; age – 56 [46; 61] years) with moderate/high activity (DAS28 5.3 [5.0; 6.2]), seropositive on rheumatoid factor (77%) and/or cyclic citrullinated peptide antibodies (100%), disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) and glucocorticoids naive. Treatment with methotrexate (MTX) with the escalation of the dose up to 25-30 mg/week subcutaneously was initiated in all the patients. After 3 months in 47 (71%) patients biologics were added to MTX due to its inefficiency. In 18 months remission of RA was achieved in 44% of the patients. 51 (77%) patients had a cardioprotective therapy. The target blood pressure (BP) level was achieved in 38 (58%) patients. Evaluation of traditional cardiovascular risk factors, 24-hour BP monitoring and echocardiography were performed in all patients initially and in 18 months of MTX/MTX + biologics use.

Results. After 18 months DDLV incidence decreased by 7% (from 49% to 42%; $p>0.05$) and DDRV incidence decreased by 5% (from 24% to 17%; $p>0.05$). A more significant decrease in DDLV incidence [from 23 (62%) to 18 (49%)] and of DDRV incidence (from 12 (32%) to 6 (16%)] ($p=0.05$), was found in MTX + biologics group than in MTX only group [DDLJ incidence remained unchanged – 7 (28%), and DDRV incidence increased from 3 (12%) to 4 (16%); $p>0.05$]. The normalization of left ventricle (LV) diastolic function in early RA patients depended primarily on the efficacy of antihypertensive treatment, and of right ventricle (RV) diastolic function – on the achievement of target BP level and RA remission. Reduced erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) plasma levels were associated with the improved LV diastolic function [Е/А LV and Δ ESR ($r=-0,3$; $p<0,04$), Е/А LV and CRP ($r=-0,2$; $p<0,05$), А LV and ESR ($r=0,3$; $p<0,01$)] and improved RV diastolic function [Δ А RV and Δ CRP ($r=0,4$; $p<0,003$), Δ Е RV and Δ CRP ($r=0,3$; $p<0,01$), Е/А RV and DAS28 ($r=-0,5$; $p<0,001$), Е/А RV and CRP ($r=-0,3$; $p<0,05$)] by the 18th month of the study.

Conclusion. In early RA patients after 18 months the downward trend of DDLV incidence and a significant reduction of DDRV incidence were found, more expressed in patients treated with MTX + biologics. The achievement of RA remission and target BP level is a prerequisite for the normalization of LV and RV diastolic function and slowing the progression of heart failure.

Key words: early rheumatoid arthritis, the REMARK study, diastolic dysfunction, chronic heart failure, methotrexate, biologics.

Ration PharmacotherCardiol 2015;11(4):398-403

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dr.i.kirillova@yandex.ru

Сведения об авторах:

Кириллова Ирина Геннадьевна – врач научно-консультативного отделения НИИР им. В.А. Насоновой

Новикова Диана Сергеевна – д.м.н., в.н.с. лаборатории инструментальной и ультразвуковой диагностики НИИР им. В.А. Насоновой

Попкова Татьяна Валентиновна – д.м.н., зав. лабораторией системных ревматических заболеваний с группой гемореологических нарушений НИИР им. В.А. Насоновой

Горбунова Юлия Николаевна – аспирант, н.с. той же лаборатории

Маркелова Евгения Иннокентьевна – к.м.н., м.н.с. лаборатории инструментальной и ультразвуковой диагностики НИИР им. В.А. Насоновой

Корсакова Юлия Олеговна – клинический сотрудник той же лаборатории

Фомичева Ольга Аркадьевна – к.м.н., н.с. отдела ангиологии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК

Волков Александр Витальевич – к.м.н., руководитель лаборатории инструментальной и ультразвуковой диагностики НИИР им. В.А. Насоновой

Лучихина Елена Львовна – к.м.н., в.н.с. лаборатории прогнозирования исходов и течения ревматических заболеваний НИИР им. В.А. Насоновой

Демидова Наталья Викторовна – к.м.н., н.с. той же лаборатории
Касумова Кямала Авяз кызы – к.м.н., н.с. лаборатории клинической фармакологии НИИР им. В.А. Насоновой

Владимиров Сергей Александрович – к.м.н., м.н.с. лаборатории микрорекристаллических артритов НИИР им. В.А. Насоновой
Канонирова Мария Александровна – аспирант, н.с. лаборатории клинической фармакологии НИИР им. В.А. Насоновой

Лукина Галина Викторовна – профессор, д.м.н., зав. той же лабораторией

Новиков Александр Александрович – к.б.н., в.н.с. лаборатории клинической иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний НИИР им. В.А. Насоновой

Александрова Елена Николаевна – д.м.н., зав. той же лабораторией

Каратеев Дмитрий Евгеньевич – профессор, д.м.н., зав. отделом ранних артритов НИИР им. В.А. Насоновой

Насонов Евгений Львович – академик РАН, профессор, д.м.н., зав. отделом сосудистой патологии ревматических заболеваний НИИР им. В.А. Насоновой

Ревматоидный артрит (РА) – заболевание с высоким кардиоваскулярным риском [1]. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из причин кардиоваскулярной смертности у больных РА [2]. ХСН встречается в 2,4-5,5% случаев в общей популяции, и наличие ХСН увеличивает риск смерти в 4-18 раз [3]. Диастолическая дисфункция (ДД) является важным предиктором ХСН, и может длительное время протекать бессимптомно [4]. В общей популяции распространенность симптомной и бессимптомной диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ) достигает 22-25% [5]. Согласно результатам исследования ЭПОХА-О-ХСН среди больных ХСН ДДЛЖ была выявлена у 80% пациентов, у 44% – в виде изолированного нарушения, у 36% сочеталась с систолической дисфункцией [3]. У больных РА без явных клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) до начала терапии ДДЛЖ встречается в 35%-76%, а диастолическая дисфункция правого желудочка (ДДПЖ) – в 26%-42% случаев [6-7]. По нашим данным у больных ранним РА еще до начала базисной терапии частота ДД достаточно высока и составляет ДДЛЖ – 48%, а ДДПЖ – 23% случаев [8].

В последние годы в ревматологии активно внедряется стратегия ведения больных РА – «лечение до достижения цели», «*treat-to-target*» (T2T), направленная на достижение ремиссии заболевания и снижение прогрессирования суставных изменений. Однако до сих пор неизвестно, как влияет раннее назначение БПВП на ДД у больных ранним РА.

Цель исследования: изучить влияние противоревматической терапии, проводимой в соответствии с принципом стратегии «*treat-to-target*», на ДДЛЖ и ДДПЖ у больных ранним РА в течение полутора лет наблюдения.

Материал и методы

В рамках исследования РЕМАРКА за период с февраля 2012 г. по апрель 2013 г. в исследование включено 74 пациента с ранним РА. Критериями включения являлись: достоверный диагноз РА (критерии ACR/EULAR, 2010), длительность заболевания менее 1 года, позитивность по ревматоидному фактору (РФ) и/или циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), умеренная и высокая воспалительная активность заболевания, отсутствие опыта приёма БПВП и глюкокортикостероидов (ГК). Оценка динамики ДД проведена у 66 пациентов.

На момент включения в исследование нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) принимали 29 (44%) больных ранним РА. Всем пациентам была начата терапия метотрексатом (МТ) с быстрым увеличением дозы до 30 мг/нед подкожно (п/к). При недостаточной эффективности МТ через 3 мес к терапии присоединяли генно-инженерные биологические препараты (ГИБП): адалимумаб (n=17), цертолизумаб пэгол (n=5), абатацепт (n=12), ритуксимаб (n=2), инфликсимаб (n=1). Активность РА рассчитывали по индексам DAS28(СРБ): высокая активность – $DAS28 > 5,1$; умеренная активность – $3,2 \leq DAS28 \leq 5,1$; низкая активность – $2,6 \leq DAS28 < 3,2$; ремиссия – $DAS28 < 2,6$. Через 18 мес в ремиссии находились 29 (44%) пациентов. Среди пациентов, достигших ремиссии, 15 (60%) находились на монотерапии МТ и 14 (38%) получали комбинированную терапию МТ+ГИБП. Среди больных, не достигших ремиссии РА, 10 (40%) находились на монотерапии МТ, 26 (62%) получали комбинированное лечение МТ+ГИБП. 51 (77%) пациент получал кардиопротективную терапию: ингибиторы АПФ (n=23), антагонисты рецепторов к ангиотензину II (n=8), бета-адреноблокаторы (n=37), антагонисты кальция (n=13),

диуретики ($n=8$). Эффективный контроль АД был достигнут у 38 (58%) пациентов. Все пациенты осмотрены кардиологом, выполнено суточное мониторирование ЭКГ и АД, эхокардиография (ЭХО-КГ), дуплексное сканирование сонных артерий, по показаниям выполнены стресс-ЭХО-КГ и коронароангиография. Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО) проводилась оценка традиционных факторов риска (ТФР) [9]. Эхокардиографическое исследование выполнялось согласно рекомендациям Американского общества по эхокардиографии [10]. Исследования выполнялись в М-, В- и доплеровском режиме на аппарате «Vivid 7» (США) с помощью датчика частотой 3,5 МГц. Оценивались размеры полости левого желудочка (ЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ). Расчет объемов ЛЖ проводили по биплановскому методу дисков (модифицированный метод Simpson). Расчет массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) проводили по формуле Devereux R.B. [11]. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. За гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) принимали увеличение ИММЛЖ $> 115 \text{ г/м}^2$ у мужчин и ИММЛЖ $> 95 \text{ г/м}^2$ – у женщин [12]. Диастолическая функция ЛЖ оценивалась согласно рекомендациям РКО и общества специалистов по сердечной недостаточности с выделением трех видов наполнения ЛЖ по данным трансмитрального (Е – ранний трансмитральный поток, А – поздний трансмитральный поток) и транстрикуспидального кровотока: I вид – при $E/A < 1$, II вид – при $E/A = 1-2$, III вид – при $E/A > 2$ [13]. Для дифференциальной диагностики псевдонормализации трансмитрального и транстрикуспидального кровотока и нормальной диастолической функции проводили тканевую доплерографию. Продольная функция миокарда оценивалась из 4-х камерной позиции в импульсно-волновом режиме по движению боковой части фиброзного кольца митрального клапана для ЛЖ и по движению переднелатеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана для ПЖ. Оценивали пиковые скорости систолического (S'), раннего (E') и позднего диастолического (A') движения миокарда, отношение E'/A' . Кроме того, рассчитывали комбинированный показатель E/E' как отношение пиковых скоростей раннего диастолического наполнения ЛЖ и ПЖ и раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального и трикуспидального клапана.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS 18.0. Результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [25%;75%]. Для сравнения двух независимых групп применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. Связанные выборки анализировали при помощи Z-критерия Вилкоксона. Анализ

взаимосвязи двух признаков проводился с использованием непараметрического корреляционного анализа Спирмена. Результаты считались статистически значимыми при величине $p < 0,05$.

Результаты

Большинство больных (71%) составили женщины среднего возраста 56 [46;61] лет, с длительностью заболевания 7 [4;8] мес, серопозитивные по IgM РФ (77%) и/или антителам к АЦЦП (100%), с умеренной и высокой активностью воспалительного процесса: DAS28 – 5,3[5,0;6,2] (табл. 1).

Через 18 мес наблюдения частота ДДЛЖ снизилась на 7% (с 49% до 42%; $p > 0,05$), ДДПЖ – на 5% (с 24% до 17%; $p > 0,05$). В группе больных, получающих монотерапию МТ, частота ДДЛЖ не изменилась – 28% ($n=7$), а частота ДДПЖ увеличилась с 12% ($n=3$) до 16% ($n=4$) ($p > 0,05$). В группе больных на комбинированной терапии МТ+ГИБП ДДЛЖ снизилась с 62% ($n=23$) до 49% ($n=18$) ($p > 0,05$), а ДДПЖ – с 32% ($n=12$) до 16% ($n=6$) ($p = 0,05$). У пациентов, находящихся в ремиссии РА ($n=29$), частота ДДЛЖ снизилась на 7% (с 45% до 38%), ДДПЖ – на 4% (с 21% до 17%), у не достигших ремиссии РА ($n=37$) – на 5% (с 51% до 46%) и 11% (с 27% до 16%), соответственно ($p > 0,05$). Снижение концентрации СОЭ и СРБ ассоциировалось с улучшением диастолической функции ЛЖ к 18 мес наблюдения [E/A ЛЖ и $\Delta\text{СОЭ}$ ($r = -0,3$,

Таблица. 1 Общая характеристика больных РА ($n=66$)

Параметр	Значение
Возраст, лет	56 [46;61]
Мужчины/женщины, n (%)	19 (29)/47 (71)
Длительность заболевания, мес	7 [4;8]
Рентгенологическая стадия РА, n (%): I/II/III/IV	14(21)/47(71)/5(8)/0
Функциональный класс РА, n (%): I/II/III	13(20)/51(77)/2(3)
DAS28	5,3[5,0;6,2]
Активность РА по DAS28, n (%): средняя (3,2-5,1)/высокая ($>5,1$)	27 (41) / 39 (59)
IgM РФ, n (%)	51 (77)
АЦЦП, n (%)	66 (100)
СОЭ, мм/ч	30 [16;52]
СРБ, мг/л	25 [7,4;48,9]
Исходная терапия НПВС, n (%)	29 (44)
Данные представлены в виде Me [25%; 75%], если не указано иное	
РА – ревматоидный артрит; DAS28 – индекс активности ревматоидного артрита (28 суставов); РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства	

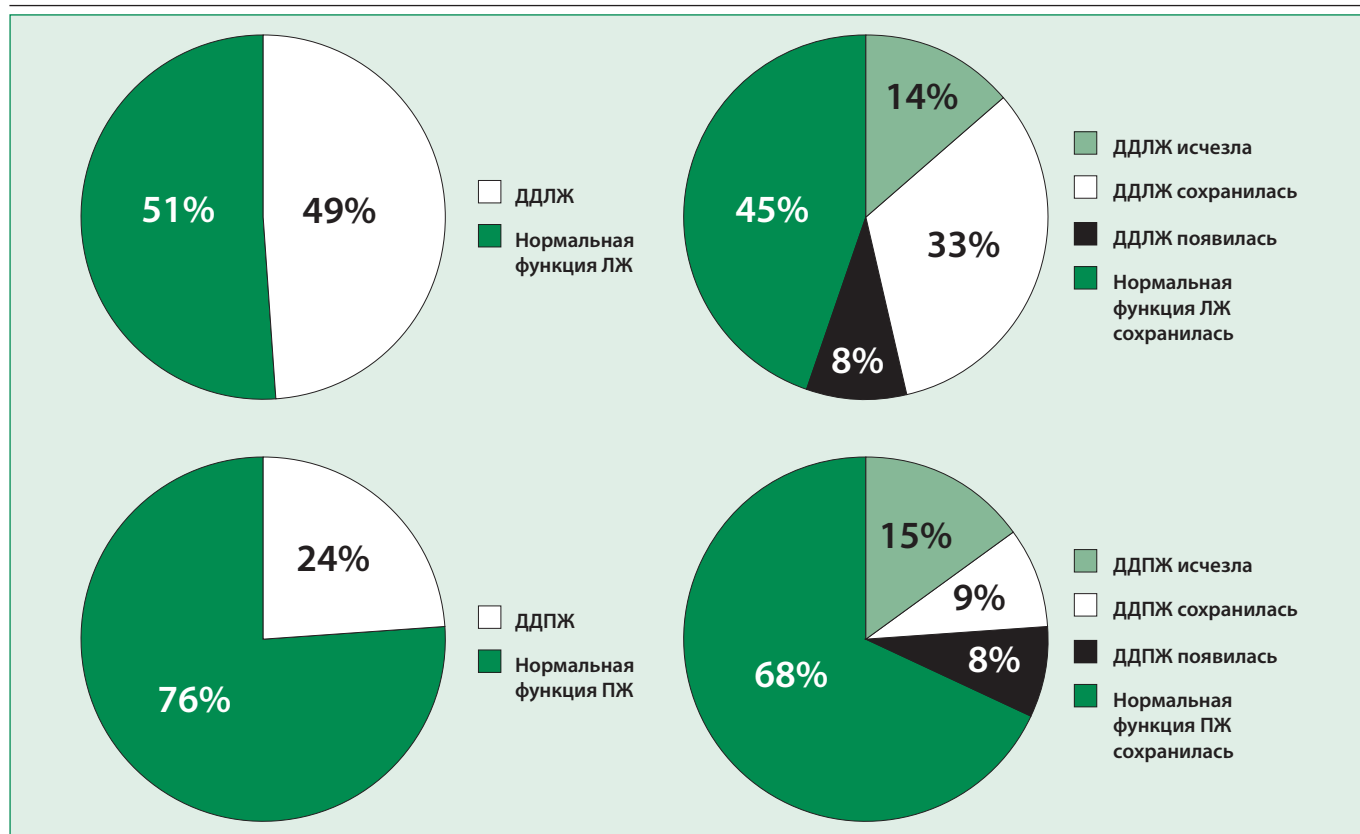


Рисунок. 1. Динамика частоты диастолической дисфункции миокарда левого и правого желудочков у больных ранним РА (n=66)

$p < 0,04$), Е/А ЛЖ и СРБ ($r = -0,2$, $p < 0,05$), А ЛЖ и СОЭ ($r = 0,3$, $p < 0,01$) и ПЖ [Δ А ПЖ и Δ СРБ ($r = 0,4$, $p < 0,003$), Δ Е ПЖ и Δ СРБ ($r = 0,3$, $p < 0,01$), Е/А ПЖ и DAS28 ($r = -0,5$, $p < 0,001$), Е/А ПЖ и СРБ ($r = -0,3$, $p < 0,05$)]. При детальном анализе данных выявлено, что динамика ДДЛЖ и ДДПЖ была разнонаправленной (рис. 1). У 9 (14%) пациентов отмечалась нормализация диастолической функции ЛЖ, у 5 (8%) пациентов, напротив, отмечено появление ДДЛЖ. У всех пациентов с нормализовавшейся диастолической функцией ЛЖ был достигнут целевой уровень АД, ремиссия РА была достигнута у 4 человек. У пациентов с появившейся ДДЛЖ отсутствовал эффективный контроль АД и сохранялась умеренная/высокая активность РА. Диастолическая функция ПЖ нормализовалась у 10 (15%) больных РА ($p = 0,02$). Улучшение диастолической функции ПЖ ассоциировалось с достижением адекватного контроля АД и ремиссии РА. Пять пациентов (8%), у которых появилась ДДПЖ, не достигли целевых значений АД и ремиссии РА. При наличии эффективного контроля АД достоверных различий в частоте ДДЛЖ и ДДПЖ в зависимости от класса антигипертензивных препаратов получено не было.

Изменения ЭХОКГ-показателей до лечения и через 18 мес наблюдения вне зависимости от снижения активности РА и вида проводимого лечения получено не было (табл. 2). Однако имелась тенденция к умень-

шению времени замедления раннего диастолического наполнения ПЖ (DT ПЖ). Достоверных корреляционных связей DT ПЖ с активностью РА и терапией получено не было.

Обсуждение

В нашем исследовании впервые продемонстрирована динамика ДДЛЖ и ДДПЖ у больных ранним РА на фоне противоревматической терапии в течение 18 мес наблюдения. Выявлена тенденция к снижению частоты ДДЛЖ и значимое снижение ДДПЖ, больше выраженное на комбинированной терапии МТ+ГИБП.

Учитывая ключевую роль воспаления в патогенезе РА, является важным назначение противовоспалительной терапии. Но в литературе сведений о влиянии противоревматической терапии на диастолическую функцию миокарда представлено мало, и их выводы противоречивы.

Результаты прошлых исследований указывают на ключевую роль фактора некроза опухоли α (ФНО- α) в патогенезе ХСН. Уровень ФНО- α увеличивается в крови при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе при миокардите, инфаркте миокарда и застойной сердечной недостаточности, которые достаточно часто встречаются у больных РА [14]. Исследования на мышах показали, что ФНО- α может усиливать апоптоз, гипертрофию, воспалительную реак-

Таблица 2. Динамика эхокардиографических показателей у больных ранним РА (n=66)

Параметр	Исходно	Через 18 мес
КДО ЛЖ	80 [68;94]	79 [67,7;90,6]
ТМЖП, мм	10 [9,1;11,3]	10 [9;12]
ТЗСЛЖ, мм	9,9 [8,5;10,8]	9,6 [8,5;10,5]
ММЛЖ	126 [106;154]	136 [121;159]
ИММЛЖ	71 [63;81]	75 [67;84]
ФВ ЛЖ, %	65 [60;70]	67 [62;70]
Е ЛЖ, м/с	0,7 [0,6;0,9]	0,7 [0,6;0,9]
А ЛЖ, м/с	0,7 [0,6;0,8]	0,7 [0,5;0,8]
Е/А ЛЖ, м/с	1,2 [0,8;1,5]	1,1 [0,8;1,5]
DT ЛЖ, мс	216 [193;245]	217 [193;257]
IVRT ЛЖ, мс	92 [81;107]	92 [81;104]
Е', м/с	0,12 [0,09;0,15]	0,12 [0,09;0,15]
А', м/с	0,10 [0,08;0,12]	0,14 [0,09;0,12]
Е/Е'	6,2 [5,2;8,2]	5,96 [4,98;8,11]
Е ПЖ, м/с	0,6 [0,5;0,6]	0,5 [0,4;0,6]
А ПЖ, м/с	0,4 [0,4;0,5]	0,4 [0,3;0,4]
Е/А ПЖ	1,4 [1,1;1,5]	1,4 [1,1;1,6]
DT ПЖ, мс	264 [221;298]	256 [229;288]
Е', м/с	0,10 [0,08;0,12]	0,12 [0,1;0,15]
А', м/с	0,15 [0,11;0,18]	0,16 [0,12;0,17]
Е\Е'	4,4 [3,7;5,2]	4,1 [3,7;5,0]

КДО – конечно-диастолический объем; ЛЖ – левый желудочек; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ФВ – фракция выброса ЛЖ; Е – пиковая скорость раннего диастолического наполнения; А – пиковая скорость позднего диастолического наполнения; Е/А – отношение максимальной скорости кровотока во время раннего диастолического наполнения (Е) к максимальной скорости потока во время предсердной систолы (А); DT – время замедления раннего диастолического наполнения; IVRT – время изоволюмической релаксации; Е' – скорость движения фиброзного кольца в раннюю диастолу; А' – скорость движения фиброзного кольца в позднюю диастолу; Е/Е' – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения митрального (трикуспидального) потока к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (трикуспидального клапана).

Данные представлены в виде Ме [25%; 75%]. $p > 0,05$ для всех показателей.

цию, фиброз в клетках сердца, снижается уровень металлопротеиназы-9 в кардиомиоцитах [15]. ФНО- α стимулирует эффекты ангиотензина II, который способствует развитию гипертрофии миокарда [16], поэтому попытки лечения ХСН блокаторами ФНО- α были патогенетически обоснованы. Однако, по результатам нескольких исследований, применение ингибиторов ФНО- α при умеренной и тяжелой ХСН не приводило к улучшению состояния больных, а высокие дозы инфликсимаба, которые не используются в лечении РА, даже способствовали ухудшению течения ХСН [17, 18]. У больных РА такой закономерности получено не было

[19]. По результатам ряда исследований частота ХСН у больных РА, получающих терапию блокаторами ФНО- α или других ГИБП, либо не увеличивалась, либо даже снижалась [19-21]. Аналогичные эффекты были отмечены и при снижении активности на фоне приема МТ больными РА [22]. Так, по результатам уникального исследования, проведенного К. Gong и соавт., у больных ХСН без РА на фоне терапии МТ и снижения провоспалительных цитокинов в крови отмечено увеличение уровня ФК по NYHA и уменьшение проходимой дистанции в тесте с 6-ти минутной ходьбой [23]. Эти данные подтверждаются в исследовании, проведенном Zang Z. на мышах *in vivo*, где МТ способствовал снижению ремоделирования миокарда и сохранению ФВ ЛЖ [24]. В нашем исследовании снижение активности РА ассоциировалось со снижением частоты ДДЛЖ и ДДПЖ, и были выявлены корреляционные связи между динамикой показателей активности РА (Δ СОЭ, Δ СРБ, DAS28) и эхокардиографическими показателями, отражающими функцию ЛЖ и ПЖ. Кроме того, отмечалась тенденция к снижению скорости DT ПЖ у пациентов с ранним РА через 18 мес наблюдения. Tomas L. и соавт. у больных РА через 12 мес лечения инфликсимабом также выявили тенденцию к повышению показателей Е/А, ФВ ЛЖ и снижение скорости DT ЛЖ [25]. Kobayashi H. и соавт. выявили увеличение ФВ у больных РА на терапии тоцилизумабом [21], однако в нашей когорте больных ранним РА достоверной динамики ФВ ЛЖ не выявлено.

Во многих исследованиях по изучению влияния противоревматических препаратов на диастолическую функцию ЛЖ исключались пациенты с КВЗ [19-21, 25]. В нашем исследовании основным ССЗ у больных ранним РА была АГ. Было выявлено, что фактором, существенно влияющим на динамику ДД, является эффективность контроля АД. Достижение целевых значений АД приводило к нормализации диастолической функции ЛЖ почти у 30% больных, а отсутствие эффективного контроля АД и сохраняющаяся умеренно-высокая активность РА способствовали поддержанию нарушений диастолической функции ЛЖ и появлению новых случаев ДДЛЖ. Динамика диастолической функции ПЖ по нашим данным зависела как от эффективности контроля АД, так и от снижения активности воспалительного процесса. Хорошо известно, что при повышении АД увеличивается нагрузка на миокард ЛЖ, сопровождающаяся гипертрофией кардиомиоцитов, а также повышением содержания коллагена и фиброзом. В основе развития ГЛЖ лежат в первую очередь патологические эффекты ангиотензина II, которые обусловлены стимуляцией АТ1-рецепторов, вызывающих стимуляцию пролиферации кардиомиоцитов, а в последующем – фиброз, ремоделирование миокарда, апоптоз его клеток. ГЛЖ и дилатация ЛЖ затем приводят к изменениям

геометрии, сферичности и нарушениям систолической и диастолической функции ЛЖ [26]. Поэтому для улучшения диастолической функции миокарда ЛЖ и ПЖ необходим эффективный контроль АД и снижение активности РА.

Заключение

У больных ранним РА через 18 мес отмечается тенденция к снижению частоты ДДЛЖ и значимое сниже-

ние частоты ДДПЖ, более выраженные на терапии МТ+ГИБП. Достижение ремиссии РА и целевых значений АД являются необходимым условием для нормализации диастолической функции ЛЖ и ПЖ и замедлению прогрессирования ХСН.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Avina-Zubieta J., Choi H., Sadatsafavi M. et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 1690-7.
- Maradit-Kremers H., Nicola P.J., Crowson C.S., et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 722-32.
- Belenkov YN. Patient with CHF in russian outpatient practice: features of patients, diagnosis and treatment (on the ЕРОНА-О-НСN study). *Serdechnaya nedostatochnost'* 2009; 5(1): 4-7. Russian (Беленков Ю.Н. Больные с ХСН в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЕРОНА-О-НСN). *Сердечная Недостаточность* 2009; 5(1): 4-7).
- Turiel M., Sitis A., Atzeni F., et al. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis. *Reumatismo* 2009; 61(4): 244-53 (in Italian).
- Kloch-Badelek M., Kuznetsova T., Sakiewicz W. et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in European populations based on cross-validated diagnostic thresholds. *Cardiovascular Ultrasound* 2012; 10: 10-9.
- Abdul Muizz A.M., Mohd Shahrir M.S., Sazliana S., et al. A cross-sectional study of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis and its association with disease activity. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2011; 14: 18-30.
- Rexhepaj N., Bajraktari G., Berisha I., et al. Left and right ventricular diastolic functions in patients with rheumatoid arthritis without clinically evident cardiovascular disease. *Int J Clin Pract* 2006; 60 (6): 683-8.
- Kirillova IG, Novikova DS, Popkova TV, et al. Diastolic dysfunction of left and right ventricles in patients with early rheumatoid arthritis before DMARD therapy. *Ter archive* 2015; 37 (5): 16-23. Russian (Кириллова И.Г., Новикова Д.С., Попкова Т.В. и др. Диастолическая дисфункция левого и правого желудочков у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии. *Терапевтический Архив* 2015; 37(5): 16-23).
- National guidelines for cardiovascular prevention. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya I Profilaktika* 2011; 10 (6) suppl 2: 1-26. Russian (Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2011; 10 (6) Приложение 2: 1-26).
- Lafitte S. Do we need new echocardiographic prognosticators for the management of heart failure patients? *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 625-7.
- Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613-8.
- Lang R. M., Bierig R. B., Devereux, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiography* 2006; 7: 79-108.
- National guidelines for diagnostics and treatment of chronic heart failure (4th rev.). *Serdechnaya Nedostatochnost'* 2013; 81(7): 379-472. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый пересмотр). *Сердечная Недостаточность* 2013; 81(7): 379-472).
- Dinh W, Futh R, Nickl W, et al. Elevated plasma levels of TNF-alpha and interleukin-6 in patients with diastolic dysfunction and glucose metabolism disorders. *Cardiovasc Diabetol* 2009; 8: 58.
- Sun M., Chen M., Dawood F. et al. Tumor necrosis factor-alpha mediates cardiac remodeling and ventricular dysfunction after pressure overload state. *Circulation* 2007; 115: 1398-407.
- Sriramula S., Haque M., Majid D. et al. Involvement of tumor necrosis factor-alpha in angiotensin II-mediated effects on salt appetite, hypertension, and cardiac hypertrophy. *Hypertension* 2008; 51: 1345-51.
- Mann D. L., McMurray J.J., Packer M. et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004; 109: 1594-602.
- Chung E.S., Packer M., Lo K.H. et al. Randomized, double-blind, placebo controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003; 107: 3133-40.
- Danila M.I., Patkara N.M., Curtis J.R. et al. Biologics and heart failure in rheumatoid arthritis: are we any wiser? *Curr Opin Rheum* 2008; 20: 327-33.
- Wolfe F., Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med* 2004; 116: 305-11.
- Kobayashi H., Kobayashi Y., Giles J. et al. Tocilizumab Treatment Increases Left Ventricular Ejection Fraction and Decreases Left Ventricular Mass Index in Patients with Rheumatoid Arthritis without Cardiac Symptoms: Assessed Using 3.0 Tesla Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *J Rheumatol* 2014; 41(10): 1916-21.
- Curtis J.R., Kramer J.M., Martin C. et al. Heart failure among younger rheumatoid arthritis and Crohn's patients exposed to TNF-alpha antagonists. *Rheumatology* 2007; 46: 1688-93.
- Gong K., Zhang Z., Sun X. et al. The nonspecific anti-inflammatory therapy with methotrexate for patients with chronic heart failure. *American heart Journal* 2005; 151(1): 61-8.
- Zang Z. et al. Effects of Methotrexate on plasma cytokines and cardiac remodeling and function in postmyocarditis rats. *Mediators Inflamm* 2009; 2009: 389720.
- Tomáš L., Lazúrová I., Pundová L. et al. Acute and long-term effect of infliximab on humoral and echocardiographic parameters in patients with chronic inflammatory diseases. *Clin Rheumatol* 2013; 32: 61-6.
- Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C. et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97:48-54.

Поступила: 09.08.2015
Принята в печать: 12.08.2015

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В КАРДИОЛОГИИ: ОТ УДИВЛЕНИЯ К ПРИВЫЧКЕ ИЛИ ЗАБВЕНИЮ

С.Р. Гиляревский^{1*}, М.В. Голшмид¹, И.М. Кузьмина²

¹ Российская медицинская академия последипломного образования
123995, Москва, Баррикадная, 2/1

² Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского
129010 Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

Рассматривается изменение «статуса» инновационных технологий в зависимости от полученных доказательств. Представлены примеры, отражающие зарождение интереса в новой технологии лечения, переход из инновационных в стандартные методы лечения, а также ослабление интереса к ранее внедренной технологии в связи с разочаровывающими результатами клинического исследования по оценке его эффективности.

Ключевые слова: инновационная технология, имплантация альгинатного гидрогеля в левый желудочек, окклюзия ушка левого предсердия, имплантация фильтра в нижнюю полую вену.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(4):404-412

Innovative technologies in cardiology: from surprise to habit or forgetfulness

S.R. Gilyarevskiy^{*1}, M.V. Golshmid¹, I.M. Kuz'mina²

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Barricadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995 Russia

²N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. Bolshaya Sukharevskaya pl. 3, Moscow, 129010 Russia

Change of the status of innovative technologies depending on the received evidences is considered. Examples reflecting the initiation of interest in the new technology of treatment, the transition from innovation to standard therapies, as well as the weakening of interest in the previously introduced technology due to disappointing results of clinical trials on evaluation of its effectiveness are presented.

Key words: innovative technology, the alginate hydrogel implant, the left atrial appendage occlusion, the inferior vena cava filter.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(4):404-412

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sgilarevsky@rambler.ru

Введение

Термин «инновация» в нашу жизнь пришел из английского языка, в переводе на русский язык «innovation» означает «нововведение». Когда говорят об инновационных технологиях, имеют в виду те технологии, которые позволяют добиться определенных преимуществ в разных сферах деятельности человека, включая и медицину.

Многие высокотехнологичные виды медицинской помощи еще относительно недавно были инновационными, но теперь стали стандартными. К таким видам можно отнести имплантацию кардиовертера-дефибриллятора для профилактики внезапной смерти от заболевания сердца, имплантации устройств для ресинхронизации сердца, выполнение аблации предсердий для лечения больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП), и многие другие.

В любом случае для того, чтобы инновационная технология в медицине стала стандартным подходом к лечению, необходим долгий путь получения доказательств ее клинической эффективности. Обоснованность применения некоторых технологий, включая и те, которые на основании «здравого смысла» широко внед-

ряются в клиническую практику, в последующем не подтверждается в ходе выполнения клинических исследований.

В этой статье хотелось бы остановиться на трех примерах, которые отражают изменение «статуса» высокотехнологичного метода лечения в зависимости от полученных доказательств, это может быть положение, которое характеризуется зарождением интереса в новой технологии лечения. Это может быть и переход из инновационных в стандартные методы лечения. И, наконец, это может быть ослабление интереса к ранее внедренной технологии в связи с разочаровывающими результатами клинического исследования по оценке его эффективности.

Имплантация альгинатного гидрогеля в левый желудочек

Итак, первый пример, который иллюстрирует зарождающийся интерес к новому методу лечения. Недавно были опубликованы результаты международного многоцентрового рандомизированного клинического исследования (РКИ) AUGMENT-HF (A Randomized, Controlled Study to Evaluate Algisyl-LVR™ as a Method of Left Ventricular Augmentation for Heart Failure) [1] по оценке эффективности влияния имплантации альгинатного гидрогеля в левый желудочек (ЛЖ) по сравнению со стандартной лекарственной терапией на функциональное состояние и клинические исходы у больных с тяжелой сердечной недостаточностью (CH).

Предпосылки к выполнению этого исследования были следующими. Сердечная недостаточность во

Сведения об авторах:

Гиляревский Сергей Руджерович – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии РМАПО

Голшмид Мария Владимировна – к.м.н., доцент той же кафедры

Кузьмина Ирина Михайловна – к.м.н., зав. научным отделом неотложной кардиологии для больных инфарктом миокарда НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

всех странах мира остается одной из главных проблем здравоохранения, а 5-летняя смертность больных СН превышает 50%. По мере утяжеления СН развивается прогрессирующее ремоделирование ЛЖ. В соответствии с принципами, вытекающими из закона Лапласа, по мере дилатации ЛЖ и истончения его стенок увеличивается напряжение стенок ЛЖ, которое обуславливает дальнейшее повреждение миокарда. Если не прервать такую последовательность нежелательных явлений (НЯ), СН продолжает прогрессировать с дальнейшей дилатацией ЛЖ. Ремоделирование ЛЖ представляет собой дезадаптивный фактор, а его прогрессирование способствует утяжелению клинических проявлений СН, существенному снижению переносимости физических нагрузок и усилению застоя. Все это приводит к потребности в госпитализациях вследствие декомпенсации СН, а также к преждевременной смерти больного.

Несмотря на усовершенствование терапии, частота развития осложнений и смертность от СН остаются неприемлемо высокими. Имеются обнадеживающие результаты доклинических исследований, которые позволяют предположить, что использование принципов тканевой инженерии приводит к улучшению функционирования миокарда. В соответствии с концепцией модификации ЛЖ или его восстановления, внутримиокардиальная инъекция полимера, основанного на альгинате, должна приводить к увеличению толщины стенки ЛЖ и изменению геометрии ЛЖ. На экспериментальной модели СН у собак были получены данные о том, что инъекция/имплантация в ЛЖ основанного на альгинате полимера приводит к улучшению показателей систолической функции ЛЖ в отсутствие отрицательного влияния на расслабление ЛЖ или его наполнение. Результаты ранее выполненного исследования по оценке безопасности и возможности введения альгинатного гидрогеля в период выполнения коронарного шунтирования свидетельствовали об увеличении толщины стенки ЛЖ, снижении конечного диастолического объема и конечного систолического объема, а также о снижении напряжения миокарда в конце диастолы и в конце систолы через 3-6 мес после вмешательства.

В исследование включали больных в возрасте 18-79 лет, у которых максимальное потребление кислорода (VO_2) при выполнении нагрузочной пробы с оценкой газового состава выдыхаемого воздуха при физической нагрузке составляло от 9 до 14,5 мл на 1 кг массы тела в мин, фракция выброса (ФВ) ЛЖ составляла $\leq 35\%$, индекс конечного диастолического размера ЛЖ составлял 30-40 мм на 1 м² площади поверхности тела. Для включения в исследование требовалось, чтобы состояние больных было стабильным, и они получали терапию для лечения, основанную на научных доказательствах. Основным критерий исключения: толщина стенки ЛЖ <8 мм (на уровне средней части

ЛЖ), концентрация креатинина в крови >221 мкмоль/л, клинически значимое увеличение уровня печеночных ферментов в крови, перенесенный инфаркта миокарда с формированием патологического зубца Q в течение предшествующих 30 дней или инсульта в течение предшествующих 60 дней.

Больных распределяли в группу введения альгинатного гидрогеля в дополнение к стандартной лекарственной терапии или группу контроля, в которой применялась только стандартная терапия.

Стандартизация расположения имплантатов на среднем уровне ЛЖ включала введение альгинатного гидрогеля на уровне середины расстояния между основанием ЛЖ (которое определялось по межжелудочковой борозде) и верхушкой. Имплантаты располагали через равные расстояния в средней части ЛЖ, начиная от передней межжелудочковой борозды и заканчивая у задней межжелудочковой борозды. Альгинатный гидрогель (LoneStar Heart, Inc., Лагуна Хиллз, штат Калифорния, США) состоит из двух компонентов: альгината натрия в виде стерильного водного 4,6% раствора маннитола, альгината кальция в виде суспензии в 4,6% водном растворе маннитола. Эти два компонента смешиваются непосредственно перед использованием, а затем – в одном шприце для внутримиокардиального введения. Альгинатный гидрогель вводится в ходе выполнения хирургического вмешательства. С целью доступа к сердцу и перикарду выполнялась левосторонняя торакотомия. После этого идентифицировали свободную стенку ЛЖ, и предполагаемые места инъекции отмечали с помощью хирургических маркеров. В целом выполняли от 10 до 19 внутримиокардиальных инъекций. Инъекцию не выполняли в участках толщиной менее 8 мм. Общее число инъекций в каждом случае зависело от размера сердца (числом определенных расстояний между местами инъекций в свободной стенке ЛЖ). Все инъекции выполнялись либо строго вдоль единой линии в средней части ЛЖ, либо с отклонением в диапазоне 1 см от такой линии, чтобы избежать инъекции в область видимых коронарных сосудов. При каждой инъекции вводили 0,3 мл альгинатного гидрогеля. Продолжительность наблюдения за больными достигала 6 мес.

Эффективность вмешательства оценивали по основному показателю изменения VO_2 по данным нагрузочной пробы в течение 6 мес наблюдения, а также таких дополнительных показателей, как изменение расстояния, проходимого в течение 6 мин, и динамика функционального класса (ФК) по классификации NYHA (New York Heart Association), а также оценка безопасности выполнения вмешательства.

В ходе выполнения исследования были получены следующие результаты. Были обследованы 113 больных; характеристики 35 больных не соответствовали кри-

териям включения, или они отказались от предложения участвовать в исследовании. Были рандомизированы 78 больных в соотношении 1:1 в группу альгинатного гидрогеля ($n=40$) или группу контроля ($n=38$). Имплантация альгинатного гидрогеля не была выполнена у 5 больных, рандомизированных в группу вмешательства. Не выявлено существенных различий между группами по исходным характеристикам. В целом у включенных в исследование больных отмечалось выраженное снижение ФВ ЛЖ в среднем до $26 \pm 5\%$ и максимального VO_2 в среднем до $12,2 \pm 1,8$ мл на 1 кг массы тела в мин. Средняя продолжительность выполнения вмешательства в группе альгинатного гидрогеля составляла 81 ± 25 мин (диапазон от 50 до 160 мин). Медиана продолжительности наблюдения в отделении интенсивной терапии и в стационаре достигала 2 и 15 дней, соответственно. Среднее число внутримиокардиальных инъекций в группе вмешательства достигало в среднем 16 ± 2 (диапазон от 11 до 19).

Среднее максимальное VO_2 постепенно увеличивалось в группе вмешательства, но не изменялось в группе контроля [в среднем различия между группами по этому показателю достигали $1,24$ мл на 1 кг массы тела в мин при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,26 до 2,23 мл на 1 кг массы тела в мин; $p=0,014$]. Увеличение VO_2 сопровождалось увеличением общей продолжительности переносимости нагрузки на 1 мин ($p=0,001$) и максимального объема выполненной работы на 10 Вт ($p<0,001$).

Результаты анализа в подгруппах больных с определенными характеристиками свидетельствовали об отсутствии статистически значимого взаимодействия между определенной характеристикой и эффектом вмешательства за исключением подгрупп, сформированных в зависимости от исходного расстояния, проходимого в течение 6 мин (p для взаимодействия 0,014).

Среднее расстояние, проходимое в течение 6 мин, увеличивалось со временем в группе вмешательства и не изменялось, или уменьшалось, в группе контроля (изменение медианы расстояния, проходимого за 6 мин, достигало 141 м; $p<0,001$). ФК по классификации NYHA через 6 мес снижался в группе вмешательства: через 6 мес I или II ФК по классификации NYHA в группе вмешательства и группе контроля отмечался у 84 и 26% больных, соответственно [отношение шансов (ОШ) для снижения на один ФК достигало 30,2 при 95% ДИ от 5,7 до 160,5; $p<0,001$].

Не выявлено статистически значимых различий между группами ни по одной из шкал оценки качества жизни с помощью опросника Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. Однако в группе вмешательства через 6 мес улучшалась оценка больными своего общего состояния: более 55% больных этой группы сообщили о

выраженном или умеренном улучшении своего состояния, в то время как в группе контроля таких было лишь 28% (ОШ=3,2 при 95% ДИ от 1,2 до 8,6; $p=0,019$).

Эхокардиография (ЭхоКГ) выполнялась при включении в исследование, а затем через 3 и 6 мес. Несмотря на то, что у большинства больных были получены приемлемые для анализа данные ЭхоКГ при включении в исследование и в конце наблюдения, у существенного числа больных данные ЭхоКГ были пропущены по техническим причинам. В целом отсутствовали статистически значимые различия между группами по всем показателям ЭхоКГ. В группе вмешательства абсолютная смертность в течение 30 дней после рандомизации достигала 8,57% (при 95% ДИ от 1,80 до 23,06%). В группе контроля в течение такого периода случаев смерти не было. Частота развития осложнений, связанных с хирургическим вмешательством, достигала 25%. В целом частота развития тяжелых нежелательных явлений (НЯ) в течение 6 мес наблюдения статистически значимо не различалась между группами. Не было отмечено и статистически значимых различий между группами по любому тяжелому НЯ, связанному с определенной системой организма, или по частоте развития ранее определенных тяжелых НЯ. В то же время тяжелые НЯ, обусловленные осложнениями заболевания сердца, чаще развивались в группе контроля по сравнению с группой вмешательства. Частота развития тяжелых осложнений заболевания сердца, кроме развившихся в период первой госпитализации, была меньше в группе вмешательства по сравнению с группой контроля. Вероятно, это было обусловлено существенным снижением частоты утяжеления СН и развития устойчивых желудочковых аритмий за счет имплантации альгинатного гидрогеля. Следует отметить, что исследование не имело достаточной статистической мощности для оценки как частоты развития тяжелых осложнений заболевания сердца, так и частоты развития определенных неблагоприятных клинических исходов. Результаты анализа суточного мониторинга электрокардиограммы свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий между группами по частоте развития наджелудочковых или желудочковых экстрасистол. В группе имплантации альгинатного гидрогеля не регистрировалось увеличение частоты развития желудочковых аритмий.

Таким образом, имплантация альгинатного гидрогеля в ЛЖ в дополнение к стандартной лекарственной терапии у больных с тяжелой хронической СН была более эффективна по сравнению с изолированным применением лекарственной терапии для улучшения переносимости физической нагрузки и клинических проявлений СН. Результаты исследования, по мнению его авторов, позволяют считать обоснованным выполнение

дальнейших исследований для подтверждения полученных результатов. Имплантацию альгинатного гидрогеля в ЛЖ, несомненно, можно считать инновационным подходом к лечению, но для перехода в категорию стандартных дополнительных вмешательств необходимо дальнейшее подтверждение эффектов вмешательства.

Имплантация устройства для окклюзии ушка левого предсердия

Второй пример отражает непростой путь перехода вмешательства из разряда инновационных в стандартные. В течение последних лет довольно интенсивно изучалась эффективность имплантации устройства для окклюзии ушка левого предсердия по сравнению с приемом варфарина для профилактики инсульта у больных с ФП.

Эффективность окклюзии ушка левого предсердия (ОУЛП) с целью профилактики инсульта в качестве альтернативы приему антикоагулянтов у отдельных пациентов с ФП неклапанной природы (ФПНП), у которых имеется высокий риск развития тромбоемболий, интенсивно изучалась [2-12]. В ходе выполнения многоцентрового РКИ PROTECT AF (Prospective Randomized Evaluation of the Watchman LAA Closure Device In Patients With Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy), включавшего больных с ФПНП, сравнивали эффективность имплантации устройства Watchman с применением варфарина по влиянию на основной комбинированный показатель частоты развития инсульта, эмболии в сосуды большого круга кровообращения (ЭСБКК) и смертности от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2, 10]. Не менее высокая эффективность ОУЛП по сравнению с приемом варфарина была подтверждена как в ранние, так и отдаленные сроки наблюдения (при общем объеме наблюдения 2621 человеко-лет). ОУЛП по сравнению с приемом варфарина приводила к статистически значимому снижению относительного риска (СОР) развития неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной показатель, на 40% [2, 6], а также СОР развития геморрагического инсульта (ГИ) на 85%, смерти от осложнений ССЗ на 60% (ежегодное абсолютное снижение 1,4%) и СОР смерти от любой причины на 34% (ежегодное абсолютное снижение 1,6%) [6]. Несмотря на положительные результаты голосования экспертов Центра по безопасности применения устройств и радиологических вмешательств (Center for Devices and Radiological Health – CDRH) в 2009 г, эксперты Администрации США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов опубликовали письмо об отказе одобрения устройства для окклюзии ушка левого предсердия (ОУЛП) на основании данных о частоте развития осложнений в ходе выполнения вмешательства, а также риске развития неблагоприятных

исходов у включенных в исследование больных и сопутствующем применении клопидогрела после имплантации устройства, которое могло повлиять на результаты исследования. В связи с этим производители устройства совместно с экспертами Администрации США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов разработали РКИ PREVAIL (Prospective Randomized Evaluation of the Watchman LAA Closure Device In Patients With Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy) с целью подтверждения эффективности и безопасности имплантации ОУЛП. В ходе выполнения такого исследования сравнивали эффекты имплантации ОУЛП Watchman и приема варфарина при обязательном условии выполнения вмешательства другими врачами, а также небольшого изменения критериев включения в исследование и прекращения приема клопидогрела за 7 дней до имплантации устройства. Байесовские статистические методы были согласованы с информативными данными, полученными в ранее выполненном исследовании PROTECT AF. В заранее определенный момент результаты исследования PREVAIL свидетельствовали о повышении безопасности вмешательства по сравнению с безопасностью, установленной в исследовании PROTECT AF, а также была подтверждена не менее высокая эффективность имплантации ОУЛП по сравнению с приемом варфарина по одному из двух основных показателей эффективности. После анализа таких данных 23 декабря 2013 г. эксперты в ходе голосования подтвердили безопасность и эффективность имплантации ОУЛП, а также благоприятное соотношение пользы и риска применения такой тактики. Однако и после такого заседания дополненные данные об эффектах имплантации ОУЛП, которые были представлены в Администрации США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов в виде документов, которые используют в процессе стандартной процедуры одобрения любого вмешательства, вновь стали основанием для сомнений в безопасности такой тактики для третьего заседания экспертов с целью оценки всех имеющихся данных.

Для этого был выполнен мета-анализ индивидуальных данных о больных [13], в котором: 1) объединяли и анализировали с использованием «стандартных» частотных статистических методов данные обо всех рандомизированных участниках исследований PROTECT AF и PREVAIL; 2) анализировали данные об участниках, включенных в два нерандомизированных регистра применения ОУЛП (регистр CAP – Continued Access to PROTECT AF, а также регистр CAP2 – Continued Access to PREVAIL); 3) были использованы наиболее полные данные о 2200 больных (общий объем наблюдения 6000 человеко-лет) для оценки эффективности имплантации ОУЛП Watchman в целях профилактики инсульта.

В ходе выполнения всех исследований, включенных в мета-анализ, применялись одинаковые устройства Watchman с саморасширяющейся каркасной структурой из нитинола (сплав никеля и титана). Такие устройства имплантируются в устье ушка левого предсердия, имеют диаметр от 20 до 33 мм и фиксирующие зубцы, которые предотвращают эмболизацию [10]. Протоколы имплантации УОУЛП были сходными. После имплантации УОУЛП больные принимали варфарин с целью достижения международного нормализованного отношения от 2 до 3 и аспирин по 81 мг/сут в течение 45 дней; после этого больным выполняли чреспищеводную эхокардиографию. Если по данным чреспищеводной эхокардиографии отмечалось достижение полной ОУЛП или при ширине остаточного кровотока в области УОУЛП менее 5 мм, больные прекращали прием варфарина и в течение 6 мес после имплантации УОУЛП должны были принимать клопидогрел по 75 мг/сут и аспирин по 81–325 мг/сут; после этого больные прекращали прием клопидогрела и неопределенно долго должны были продолжать прием аспирина по 325 мг/сут. В группах контроля (группах применения варфарина) международное нормализованное отношение определяли каждые 2 нед с целью поддержания его в диапазоне от 2 до 3. Все больные посещали исследовательский центр через 45 дней, затем через 6, 9 и 12 мес, а после этого – 2 раза в год.

Все 4 базы данных содержали данные об основном комбинированном показателе эффективности, который включал частоту развития инсульта (геморрагического или ишемического), ЭСБKK и смертность от осложнений ССЗ. Случаи любой смерти неустановленной причины включали в анализ как случаи смерти от осложнений ССЗ. Показатели безопасности несколько различались между двумя РКИ и включали как частоту развития кровотечений, так и частоту всех случаев инсульта (ишемических и геморрагических). Для включения в исследование по оценке эффективности имплантации УОУЛП больные должны были быть способны принимать варфарин в течение 45 дней после вмешательства.

В целом в период с 2005 по 2014 гг. в 4 исследования было включено 2406 больных. Устройство Watchman было имплантировано 1877 больным (в том числе 1145 больным, включенным в регистры), а 382 больных (включенных в группы контроля в 2 РКИ) принимали варфарин. Средняя продолжительность наблюдения за больными зависела от времени их включения в исследование, а общий объем наблюдения достигал 5931 человеко-лет. Продолжительность наблюдения была наименьшей в ходе выполнения исследования CAP2 в связи с более поздним началом включения в него (средняя продолжительность наблюдения в таком исследовании составляла 0,58 года, в то время как в РКИ PROTECT AF и исследовании CAP она достигала 4 и 3,7

года). У больных, включенных в более поздние исследования, риск развития тромбоэмболических осложнений был выше. Так, средний возраст больных в исследовании PROTECT AF и исследовании CAP2 достигал $72 \pm 8,9$ и $75,3 \pm 8$ г. Отмечались также и различия оценок по шкале CHADS₂, которые варьировали от $2,2 \pm 1,2$ до $2,7 \pm 1,1$ балла ($p < 0,0001$) и оценок по шкале CHA₂DS₂-VASc, которые варьировали от $3,5 \pm 1,6$ до $4,5 \pm 1,3$ ($p < 0,0001$). На основании результатов оценок по таким шкалам прогнозируемый ежегодный риск развития инсульта в отсутствие применения антикоагулянтов должен был достигать от 5,7 до 7,6%.

Распределение оценок как по шкале CHADS₂, так и шкале CHA₂DS₂-VASc подтверждало высокий риск развития инсульта у большинства больных, и у всех из них были показания для приема варфарина. В то же время у 90% больных был средний или высокий риск развития кровотечения по данным оценки с помощью шкалы HAS-BLED, причем у 61,5% больных такой риск был средним. В исследовании PROTECT AF было больше всего больных с низким риском развития кровотечения по шкале HAS-BLED, но даже в этом исследовании их доля составляла 6,4% от общего числа больных. Среди больных, которым имплантировали УОУЛП, в течение года в ходе выполнения исследования PROTECT AF и исследования PREVAIL смогли прекратить прием варфарина 93,2 и 98,7% больных соответственно.

В исследовании PROTECT AF и исследовании PREVAIL основной показатель включал частоту развития инсульта, ЭСБKK и смертность от осложнений ССЗ. По данным мета-анализа индивидуальных данных о больных, включенных в РКИ, отношение риска для такого комбинированного показателя эффективности достигало 0,79 (при 95% ДИ от 0,53 до 1,2; $p = 0,22$), что свидетельствовало о не меньшей эффективности имплантации УОУЛП по сравнению с приемом варфарина. Частота развития неблагоприятных исходов при имплантации УОУЛП достигала 2,72 случая на 100 человеко-лет (при 95% ДИ от 2,29 до 3,24 случая на 100 человеко-лет), а при применении варфарина – 3,5 случая на 100 человеко-лет (от 2,60 до 4,72 случая на 100 человеко-лет). Однако для отдельных компонентов такого показателя не было отмечено статистически значимых различий между группами. Несмотря на почти одинаковую частоту развития инсульта или ЭСБKK (при имплантации УОУЛП такая частота достигала 1,75 при 95% ДИ от 1,41 до 2,17, а при приеме варфарина – 1,87 при 95% ДИ от 1,41 до 2,17; отношение риска 1,02 при 95% ДИ от 0,62 до 1,7; $p = 0,94$), различия выявлялись при раздельном анализе частоты развития ишемического инсульта (ИИ) и геморрагического инсульта (ГИ). Несмотря на то, что в группе имплантации УОУЛП по сравнению с группой варфарина было больше ИИ (частота таких инсультов дости-

гала 1,6 и 0,9 случаев на 100 человеко-лет; отношение риска 1,95; $p=0,05$), но после исключения из анализа инсультов, связанных с вмешательством, исчезала статистическая значимость различий между группами по частоте развития ИИ (отношение риска 1,40 при 95% ДИ от 1,10 до 1,78). Отношение риска для сравнения частоты развития ИИ или ЭСБKK более чем через 7 дней после рандомизации в группе имплантации УОУЛП по сравнению с группой варфарина составляло 1,56 (при 95% ДИ от 0,78 до 3,09; $p=0,21$). Напротив, частота развития ГИ была статистически значимо меньше в группе имплантации УОУЛП по сравнению с группой варфарина: в группе имплантации УОУЛП такая частота достигала 0,15 случаев на 100 человеко-лет (при 95% ДИ от 0,07 до 0,4 случая на 100 человеко-лет), а в группе варфарина – 0,96 случая на 100 человеко-лет (при 95% ДИ от 0,55 до 1,7; отношение риска 0,22 при 95% ДИ от 0,08 до 0,61; $p=0,004$). Кроме того, в группе имплантации УОУЛП по сравнению с группой варфарина отмечалось статистически значимое снижение смертности от осложнений ССЗ (отношение риска 0,48 при 95% ДИ от 0,28 до 0,81; $p=0,006$).

Результаты анализа основного показателя в подгруппах больных свидетельствовали об отсутствии статистически значимого взаимодействия эффекта с такими клиническими характеристиками, как возраст – моложе 75 лет или 75 лет и старше, а также пол и определенная оценка по шкале CHADS₂ или CHA₂DS₂-VASc. Значения p для взаимодействия с оценкой по шкале HAS-BLED достигало 0,098. Наконец, наличие в анамнезе преходящего нарушения мозгового кровообращения или инсульта до включения в исследование также не влияло на исходы.

Кроме анализа основного комбинированного показателя, а также его отдельных компонентов, выполнялось 2 дополнительных анализа: анализ общей смертности и частоты развития тяжелых кровотечений. В соответствии со снижением смертности от осложнений ССЗ, в группе имплантации УОУЛП по сравнению с группой варфарина отмечалось и снижение общей смертности, которое не достигало уровня статистической значимости (отношение риска 0,73 при 95% ДИ от 0,52 до 1; $p=0,07$). Не отмечалось статистически значимых различий между группами по частоте развития тяжелых кровотечений, включая кровотечения, развившиеся в период имплантации УОУЛП (отношение риска 1 при 95% ДИ от 0,69 до 1,40; $p=0,95$). Однако в группе имплантации УОУЛП по сравнению с группой варфарина отмечалось статистически значимое снижение частоты развития тяжелых кровотечений, не связанных с вмешательством, т.е. тяжелых кровотечений, которые развились более чем через 7 дней после имплантации УОУЛП (отношение риска 0,51 при 95% ДИ от 0,33 до 0,77; $p=0,02$).

В дополнение к данным о 732 и 382 больных, которые были рандомизированы в группы имплантации УОУЛП и группы варфарина, соответственно, в 2 регистра были включены еще 1145 больных, которым было имплантировано УОУЛП Watchman. Несмотря на то, что средняя оценка по шкалам риска развития тромбоэмболических осложнений в регистрах была выше, чем в 2 РКИ, частота развития неблагоприятных исходов, включенных в комбинированный показатель эффективности, была сходной. Результаты анализа, выполненного с помощью метода Каплана-Мейера, свидетельствовали о сходной частоте развития неблагоприятных исходов в группах имплантации УОУЛП и у больных, включенных в регистры, несмотря на то, что у последних был более высокий исходный риск развития тромбоэмболий. В целом результаты мета-анализа 4 клинических исследований совпадали с результатами сбалансированного сравнения только данных об участниках РКИ: 1) комбинированный показатель эффективности был сходным в разных группах; 2) увеличение частоты развития ИИ в группе имплантации УОУЛП компенсировалось статистически высоко значимым снижением частоты развития ГИ; 3) при использовании УОУЛП по сравнению с приемом варфарина отмечалось также статистически значимое снижение смертности от осложнений ССЗ; 4) кроме того, в группе УОУЛП по сравнению с группой варфарина отмечалась тенденция к снижению общей смертности, которая не достигала уровня статистической значимости; 5) частота развития тяжелых кровотечений была сходной в обеих группах, но частота развития кровотечений, не связанных с выполнением вмешательства, была статистически значимо выше при применении варфарина.

Таким образом, результаты мета-анализа свидетельствуют о том, что у больных с ФПНП и повышенным риском развития инсульта или кровотечения, у которых имеются показания к постоянному приему антикоагулянтов, имплантация УОУЛП по сравнению с приемом варфарина приводит к снижению риска развития ГИ, риска смерти от осложнений ССЗ и смерти от неустановленной причины, а также кровотечений, не связанных с вмешательством. Данный мета-анализ завершил формирование доказательной базы, которая стала основанием для перехода имплантации УОУЛП из разряда инновационных в категорию стандартных дополнительных альтернативных вмешательств у больных с ФПНП.

Имплантация удаляемого фильтра в нижнюю полую вену

Наконец, третий пример, иллюстрирующий, как получение новых доказательных данных становится основанием для критического пересмотра отношения к ра-

нее принятым стандартным подходам к применению некогда инновационных вмешательств.

В ходе выполнения РКИ PREPIC2 (Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave 2) [14], результаты которого недавно были опубликованы, оценивали влияние имплантации удаляемого фильтра в нижнюю полую вену (ФНПВ) в сочетании с применением антикоагулянтов по сравнению с изолированным использованием антикоагулянтов на риск развития повторной эмболии легочной артерии.

Результаты обсервационных исследований свидетельствовали о существенном увеличении частоты имплантации ФНПВ в течение последних трех десятилетий, включая их использование в качестве дополнительного вмешательства к применению антикоагулянтов у больных с острыми венозными тромбоэмболиями (ВТЭ), которых специально не отбирали для реализации такой тактики [15-19]. Однако рекомендации в связи с ограниченностью надежных данных о соотношении преимуществ и риска использования таких устройств при длительном наблюдении за больными по поводу имплантации ФНПВ существенно различаются [20-24].

Результаты ранее выполненных РКИ, включавших больных с проксимальным тромбозом глубоких вен (ТГВ), как при наличии эмболии легочной артерии (ЭЛА), так и в ее отсутствие, свидетельствовали о том, что имплантация постоянного ФНПВ в дополнение к применению антикоагулянтов приводит к статистически значимому снижению риска развития повторной ЭЛА по сравнению с изолированным использованием антикоагулянтов [25, 26]. Следует, однако, отметить, что такое преимущество исчезало за счет увеличения риска развития рецидива повторного ТГВ (в 46% случаев он был связан с тромбозом фильтра) в отдаленные сроки наблюдения и отсутствия влияния на общую смертность. Временная имплантация ФНПВ, доступная в настоящее время, в сочетании с применением антикоагулянтов с последующим изолированным приемом антикоагулянтов после удаления ФНПВ позволяет предотвратить раннее развитие рецидива ЭЛА и избежать развития ТГВ [25-27]. Более того, преимущества имплантации ФНПВ могут быть более выраженными у больных с высоким риском развития раннего рецидива ЭЛА, т.е. в случаях, когда первым проявлением ВТЭ была ЭЛА, особенно при наличии дополнительных факторов риска [20, 21, 26].

Цель многоцентрового проспективного рандомизированного открытого исследования PREPIC2 [14] с использованием слепого метода при оценке клинических исходов состояла в оценке эффективности и безопасности имплантации удаляемого ФНПВ в сочетании с применением антикоагулянтов по сравнению с изолированным использованием антикоагулянтов для профи-

лактики рецидива ЭЛА у больных с ЭЛА и высоким риском развития ее рецидива.

В исследование включали больных в возрасте 18 лет или старше, последовательно госпитализировавшихся в связи с развитием остро развившейся ЭЛА с клиническими проявлениями, которая была связана с острым ТГВ или тромбозом поверхностных вен нижней конечности. Для подтверждения ЭЛА выполнялись спиральная компьютерная томография, вентиляционно-перфузионное сканирование легких или ангиография легких, а для подтверждения ТГВ нижней конечности – двустороннее компрессионное ультразвуковое исследование вен нижних конечностей и/или венанография. Для включения в исследование требовалось наличие не менее одного дополнительного критерия тяжести ЭЛА: возраст старше 75 лет, активная форма рака, хроническая сердечная или дыхательная недостаточность, перенесенный в течение предшествующих 6 мес ишемический инсульт с развитием паралича нижней конечности (но ранее, чем за 3 дня до рандомизации), ТГВ с вовлечением илеокавального сегмента или двусторонний ТГВ, а также наличие хотя бы одного признака дисфункции правого желудочка (ПЖ) или повреждения миокарда. К критериям дисфункции ПЖ или повреждения миокарда относили наличие дилатации ПЖ или легочной артериальной гипертензии по данным ЭхоКГ, а также патологическое повышение в крови концентрации хотя бы одного из следующих биомаркеров: мозгового натрийуретического пептида, N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида или кардиоспецифичного тропонина Т или I. Критерии исключения: 1) показания к имплантации ФНПВ, обусловленные наличием временных или постоянных противопоказаний к применению антикоагулянтов, или в связи с развитием рецидива тромбоэмболии, несмотря на применение соответствующей антикоагулянтной терапии; 2) ранее установленный ФНПВ; 3) невозможность имплантации ФНПВ из-за развития тромбоза нижней полой вены; 4) применение антикоагулянтов в полной дозе более чем за 72 часа до рандомизации. Больные также не включались в исследование, если в течение предшествующих 3 мес у них выполнялась хирургическая операция, не связанная с вмешательством на сердце, или операция по поводу рака в течение предшествующих 10 дней. Другими критериями исключения были аллергические реакции в анамнезе на применение контрастных веществ, содержащих йод; повышение концентрации креатинина в крови более 180,34 ммоль/л, предполагаемая продолжительность жизни менее 6 мес или беременность.

Больных распределяли в группу имплантации ФНПВ (группа ФНПВ) и группу контроля с использованием централизованной интерактивной голосовой систе-

мы, которая была доступна в течение 24 ч. Рандомизацию выполняли с использованием перемещенных блоков (по 4-6 блоков) со стратификацией с учетом исследовательского центра и клиренса креатинина у больного (клиренс креатинина рассчитывали с помощью формулы Кокрофта-Гаулта и разделяли больных в зависимости от клиренса креатинина 30 мл/мин и менее или более такого уровня).

В обеих группах больные принимали полную дозу антикоагулянтов в соответствии с клиническими рекомендациями в течение не менее 6 мес. Решение о продолжении антикоагулянтной терапии после этого периода принималось по усмотрению исследователя. Несмотря на то что, тип антикоагулянтной терапии выбирал сам исследователь (т.е. введение любого антикоагулянта с последующим как можно более ранним переходом на прием антагониста витамина К), исследователям настоятельно рекомендовали применение нефракционированного гепарина в качестве вводимого антикоагулянта у больных с клиренсом креатинина 30 мл/мин и менее, а также, при возможности, использование низкомолекулярного гепарина в течение 6 мес считалось более предпочтительным при наличии рака.

Больным, распределенным в группу ФНПВ, в течение 72 час имплантировали удаляемый ФНПВ (ALN filter, ALN Implants Chirurgicaux). В случае применения тромболитической терапии при лечении ЭЛА, которая была критерием включения в исследование, имплантация ФНПВ откладывалась на 36 час после завершения такой терапии. Имплантированные ФНПВ должны были быть удалены через 3 мес. Во всех исследовательских центрах ФНПВ имплантировали и удаляли опытные специалисты по сосудистым и интервенционным вмешательствам в соответствии со стандартным протоколом и на основании документации, предоставленной производителем фильтров. У всех больных до и после имплантации ФНПВ выполнялись каваграфия и стандартное рентгенологическое исследование области живота через 24 и 48 час после имплантации ФНПВ. До удаления фильтра выполняли ультразвуковое исследование вен или венографию для выявления возможного тромбоза фильтра. После удаления фильтра во всех случаях выполнялась каваграфия. Больные должны были посещать исследовательский центр через 3 и 6 мес после рандомизации, а также их инструктировали о необходимости незамедлительно сообщать в исследовательский центр о развитии любых клинических проявлениях, которые могли указывать на развитие ВТЭ или кровотечения в период между запланированными посещениями исследовательского центра.

Эффективность вмешательства оценивали с помощью основного комбинированного показателя эффективности – частоты развития смертельной ЭЛА или несмертельной ЭЛА с клиническими проявления-

ми в течение 3 мес после рандомизации, а также дополнительных показателей: частоты развития смертельной ЭЛА или несмертельной ЭЛА с клиническими проявлениями в течение 6 мес после рандомизации, а также частоты впервые развившегося или повторного ТГВ в течение 3 и 6 мес после рандомизации. Безопасность оценивали по таким показателям, как частота развития тяжелых кровотечений и общая смертность в течение 3 и 6 мес. Осложнения, связанные с имплантированным ФНПВ, которые включали тромбоз фильтра, его миграцию, поворот, пенетрацию стенки нижней полой вены, гематому в месте сосудистого доступа и инфекции, оценивали в период между установкой ФНПВ и его удалением.

В период между августом 2006 г. и июлем 2012 г. в 17 исследовательских центрах Франции в исследование были включены 399 больных: в группе ФНПВ и группу контроля – 200 и 199, больных соответственно. Группы больных существенно не различались по исходным характеристикам, а также по характеристике ЭЛА, которая была критерием включения, и антитромботической терапии, применяемой в ходе выполнения исследования, за исключением более высокой частоты развития хронической дыхательной недостаточности в группе ФНПВ.

Попытки имплантации ФНПВ в группе ФНПВ были предприняты у 195 (97,5%) из 200 больных; имплантация ФНПВ у 193 (99%) таких больных была успешной. Средняя продолжительность периода между рандомизацией и попыткой имплантации ФНПВ достигала $1,5 \pm 0,6$ дня. Попытка удаления ФНПВ была предпринята у 164 (91,1%) из 180 больных, которым был имплантирован ФНПВ и которые посетили исследовательский центр через 3 мес после рандомизации. Такая попытка была успешной у 153 (93,3%) из 164 больных. Из 199 больных, включенных в группу контроля, у 6 после рандомизации был имплантирован ФНПВ: в 4 случаях в связи с необходимостью прекращения применения антикоагулянтов перед предполагаемым инвазивным вмешательством или хирургической операцией (ФНПВ у таких больных имплантировали через 10, 19, 39 и 116 дней после рандомизации), а у 2 больных ФНПВ был имплантирован в связи с развитием кровотечений (имплантация в таких случаях была выполнена через 8 и 17 дней после рандомизации).

В течение 3 мес после рандомизации рецидив ЭЛА в группе ФНПВ развился у 6 больных (т.е. у 3% при 95% ДИ от 1,1 до 6,5%), а в группе контроля – у 3 [т.е. у 1,5% при 95% ДИ от 0,3 до 4,3%; (OR)=2 при 95% ДИ от 0,51 до 7,89; $p=0,50$]. Различие по абсолютному риску между группами достигало 1,5% (при 95% ДИ от 1,4 до 4,4%). Все эпизоды повторной ЭЛА в группе ФНПВ и двух из трех эпизодов такой ЭЛА в группе контроля были смертельными. Сходные результаты получены при

выполнении анализа, в который были включены только данные о больных группы ФНПВ, которым действительно был имплантирован ФНПВ. Один дополнительный эпизод рецидива ЭЛА в каждой группе развился в период между 3 и 6 мес после рандомизации. Такие данные были подтверждены в ходе выполнения анализа продолжительности периода до развития неблагоприятного клинического исхода.

Не было отмечено статистически значимых различий между группами по частоте развития ТГВ, тяжелых кровотечений и общей смертности в течение 3 и 6 мес после рандомизации. Основной причиной смерти в обеих группах был рак. Из 193 больных, которым был имплантирован ФНПВ, частота развития гематомы в области сосудистого доступа, тромбоза ФНПВ и неудачной попытки удаления ФНПВ вследствие механических причин достигала 2,6, 1,6 и 5,7% соответственно. У одного больного в период имплантации ФНПВ отмечалась остановка кровообращения.

Таким образом, имплантация удаляемого ФНПВ в сочетании с применением антикоагулянтов по сравнению

с изолированным использованием антикоагулянтов у больных, госпитализированных по поводу тяжелой острой ЭЛА, не приводит к снижению риска развития рецидива ЭЛА с клиническими проявлениями в течение 3 мес после вмешательства. Эти данные не подтверждают обоснованность применения ФНПВ такого типа у больных, которые могут получать терапию антикоагулянтами.

Заключение

Несмотря на то, что путь доказательной медицины становится все более и более трудоемким и требующим больших финансовых затрат, другого пути безопасного и эффективного использования любых вмешательств, в том числе и инновационных, не существует.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Anker S.D., Coats A.J., Cristian G., et al. A prospective comparison of alginate-hydrogel with standard medical therapy to determine impact on functional capacity and clinical outcomes in patients with advanced heart failure (AUGMENT-HF trial). *Eur Heart J* 2015 Jun 16. [Epub ahead of print]
- Holmes D.R., Reddy V.Y., Turi Z.G., et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation, a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374:534-42.
- Reddy V.Y., Doshi S.K., Sievert H., et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3 year follow-up of the PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) trial. *Circulation* 2013;127:720-9.
- Reddy V.Y., Holmes D., Doshi S.K., et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from PROTECT AF and the Continued Access Registry. *Circulation* 2011;123:417-24.
- Holmes D.R., Kar S., Price M.J., et al. Prospective randomized evaluation for the WATCHMAN left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1-12.
- Reddy V.Y., Sievert H., Halperin J., et al. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:1988-98.
- Gangireddy S.R., Halperin J.L., Fuster V., Reddy V.Y. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: an assessment of net clinical benefit. *Eur Heart J* 2012;33:2700-8.
- Blackshear J.L., Odell J.A. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1996;61:755-9.
- Reddy V.Y., Mobius-Winkler S., Miller M.A., et al. Left atrial appendage closure with the WATCHMAN device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study with WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2551-6.
- Fountain R.B., Holmes D.R., Chandrasekaran K., et al. The PROTECT AF (WATCHMAN left atrial appendage system for embolic PROTECTION in patients with atrial fibrillation) trial. *Am Heart J* 2006;15:956-61.
- Lewalter T., Kanagaratnam P., Schmidt B., et al. Ischaemic stroke prevention in patients with atrial fibrillation and high bleeding risk: opportunities and challenges for percutaneous left atrial appendage occlusion. *Europace* 2014;16:626-30.
- Bajaj N.S., Parashar A., Agarwal S., et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation: a systemic review and analysis of observational studies. *J Am Coll Cardiol* 2014;7: 296-304.
- Holmes D.R. Jr, Doshi S.K., Kar S., et al. Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Patient-Level Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2614-23.
- Mismetti P., Laporte S., Pellerin O., et al. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:1627-35.
- Athanasoulis C.A., Kaufman J.A., Halpern E.F., et al. Inferior vena caval filters: review of a 26-year single-center clinical experience. *Radiology* 2000;216:54-66.
- Stein P.D., Kayali F., Olson R.E. Twenty-one-year trends in the use of inferior vena cava filters. *Arch Intern Med* 2004;164:1541-5.
- Hammond C.J., Bakshi D.R., Currie R.J., et al. Audit of the use of IVC filters in the United Kingdom: experience from 3 centres over 12 years. *Clin Radiol* 2009;64:502-10.
- Stein P.D., Matta F., Hull R.D. Increasing use of vena cava filters for prevention of pulmonary embolism. *Am J Med* 2011;124:655-61.
- Spencer F.A., Bates S.M., Goldberg R.J., et al. A population-based study of inferior vena cava filters in patients with acute venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2010;170:1456-62.
- Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J., et al.; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Chest* 2012;142:1698-1704]. *Chest* 2012;141(2 suppl):e419S-494S.
- Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S., et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276-315.
- Kaufman J.A., Kinney T.B., Streiff M.B., et al. Guidelines for the use of retrievable and convertible vena cava filters: report from the Society of Interventional Radiology multidisciplinary consensus conference. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:449-59.
- Caplin D.M., Nikolic B., Kalva S.P., et al.; Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee. Quality improvement guidelines for the performance of inferior vena cava filter placement for the prevention of pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22:1499-506.
- Jaff M.R., McMurtry M.S., Archer S.L., et al.; American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. 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;123:1788-830.
- Decousus H., Leizorovicz A., Parent F., et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis: Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:409-15.
- PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005;112:416-22.
- Ansell J. Vena cava filters: do we know all that we need to know? *Circulation* 2005;112:298-9.

Поступила: 10.08.2015

Принята в печать: 12.08.2015

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ СНА: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ С ПОЗИЦИЙ КАРДИОЛОГА

О.М. Драпкина*, Р.Н. Шепель

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

В настоящее время известна и доказана роль нарушений продолжительности сна в развитии различных хронических заболеваний, включая заболевания сердечно-сосудистой системы. Кроме того, результаты многих клинических исследований демонстрируют связь между нарушением продолжительности сна и скоростью укорочения теломер. В свою очередь, короткие теломеры ассоциируются с развитием артериальной гипертонии, хронической сердечной недостаточности, атеросклероза и других заболеваний, летальность от которых в России и в мире в целом остается высокой. В данной статье представлен обзор клинических исследований, доказывающих негативное влияние нарушений продолжительности сна на общую и сердечно-сосудистую смертность, а также подробно рассматриваются работы, в которых установлена связь между продолжительностью сна и длиной теломер.

Ключевые слова: сон, теломеры, старение, сердечно-сосудистая система.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(4):413-419

Sleep duration: modern view of the problem from the standpoint of a cardiologist

O.M. Drapkina*, R.N. Shepel'

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Today the role of disturbances in sleep duration in the development of various chronic diseases, including cardiovascular diseases is known and proven. In addition, the results of many clinical studies demonstrate the relationship between impaired sleep duration and the rate of telomere shortening. In turn, short telomeres are associated with the development of arterial hypertension, chronic heart failure, atherosclerosis and other diseases with high mortality both in Russia and worldwide. This article presents an overview of the clinical studies demonstrating the negative effect of sleep duration disturbances on total and cardiovascular mortality, as well as works that specify in detail the relation between sleep duration and telomere length.

Key words: sleep, telomeres, aging, cardio-vascular system.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(4):413-419

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): drapkina@bk.ru

Введение

«Сон – это особое генетически детерминированное состояние организма теплокровных животных (млекопитающих и птиц), характеризующееся закономерной последовательной сменой определенных полиграфических картин в виде циклов, фаз и стадий» [1]. Сон является неоднородным процессом и представляет собой последовательность функциональных состояний головного мозга: фазы медленного сна (ортодоксальный сон, сон без сновидений) и фазы быстрого сна (парадоксальный сон, сон со сновидениями или REM-фаза). Нормальный восьмичасовой сон состоит из 4-6 волнообразных циклов, каждый из которых длится около 90 минут. При этом фаза медленного сна занимает 75-85% от всего времени сна, а фаза быстрого сна – до 25%.

Сон необходим для физического и психического здоровья. Потеря или нарушение продолжительности сна влечет за собой нарушение функции различных орга-

нов и систем. Национальная комиссия по исследованию расстройств сна у жителей США отмечает, что 36% взрослых людей имеют проблемы, связанные с его нарушениями. При этом около 40 млн американцев страдают хроническими нарушениями сна, а у 20-30 млн инсомния носит периодический характер, что создает угрозу возникновения различных заболеваний [2]. В России около 45% взрослых людей не удовлетворены качеством и продолжительностью своего сна, а почти 20% нуждаются в серьезном лечении нарушений сна [3].

На продолжительность и качество сна влияют различные факторы: генетические, биологические, поведенческие, экологические, социальные и другие. Длительное воздействие этих факторов вызывает каскад изменений в организме человека, результатом которых является развитие ряда заболеваний, в том числе и сердечно-сосудистой системы (рис. 1).

Продолжительность сна и общая смертность

Первоначально эксперименты, целью которых было определение связи длительности сна и риска возникновения заболеваний, проводились на животных. Достаточно революционными для своего времени были опыты М.М. Манасеиной, которые стали пионерскими в данном направлении. В 1880-1890-х годах с целью

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующая отделением кардиологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко того же университета

Шепель Руслан Николаевич – врач-кардиолог, аспирант той же кафедры

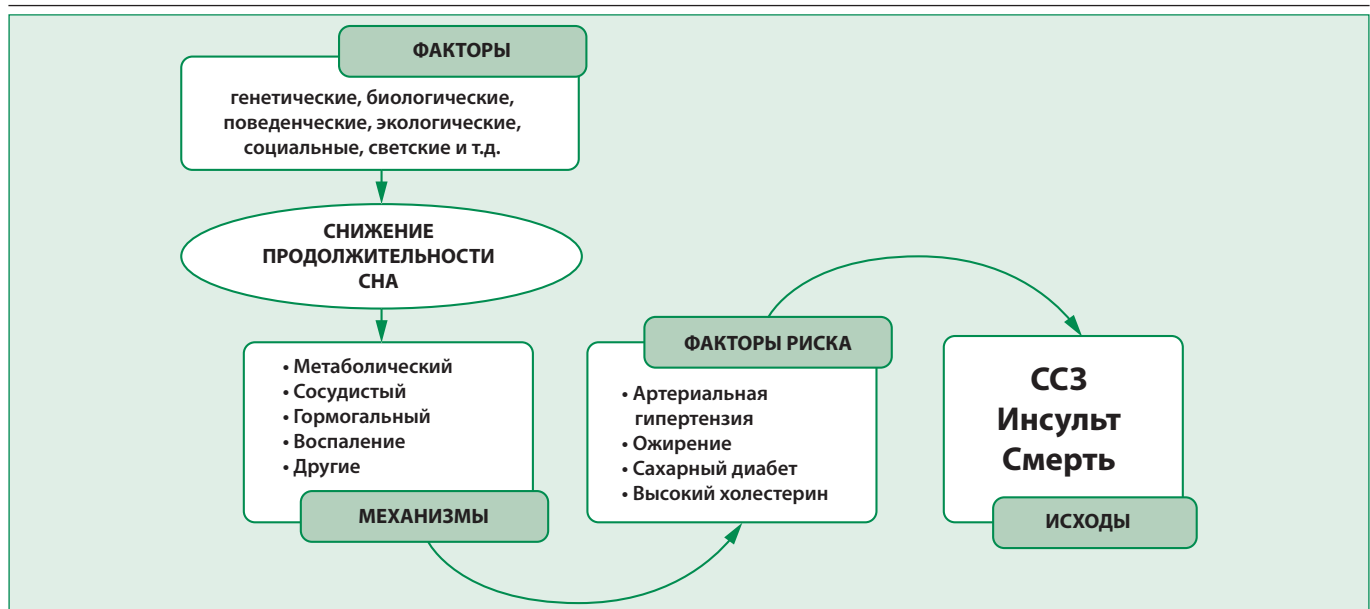


Рисунок 1. Механизмы и эффекты нарушений продолжительности сна [4]

изучения депривации (лишения) сна М.М. Манасеина с единомышленниками в экспериментах не давала спать щенкам [5]. Через пять бессонных суток щенки погибали. М.М. Манасеина подробно описала физиологические изменения в организме, и макроанатомические признаки нарушения мозгового кровообращения и дегенерации клеток головного мозга.

На современном этапе подобные опыты были выполнены в 1983 г. А. Рокшаффеном. Используя методику «карусели», которая позволяла лишать крыс до 90% суточного времени сна, было подтверждено, что длительное лишение сна приводит к гибели животного в течение нескольких недель. Причиной того считали разрушение иммунной системы и развитие сепсиса [6]. Тем не менее, механизмы, которые приводят организм, лишенный сна, к гибели, в настоящее время окончательно не определены.

Как сказывается длительность сна на общей продолжительности жизни и смертности? Приведенные ниже примеры клинических исследований демонстрируют эту связь:

1. Kojima M. и соавт. провели исследование, основной целью которого являлась оценка взаимосвязи общей смертности и продолжительностью и качеством сна. С этой целью в исследование были включены в общей сложности 5322 жителей Японии в возрасте от 20 до 67 лет, которым было предложено заполнить анкеты с вопросами об образе жизни и состоянии здоровья (в том числе о продолжительности и субъективном качестве сна). Период наблюдения составил 11,9 лет. По результатам исследования оказалось, что общая смертность у мужчин, чей сон составлял больше или меньше 7-8 часов в сут, была в 2 раза выше (относительный риск [ОР] для ≥ 10 часов=1,94 и ОР для < 7 часов=1,90)

в сравнении с контрольной группой. У женщин такой тенденции отмечено не было, однако риск внезапной смерти оказался выше у женщин, которые принимали снотворные препараты (ОР=1,89) [7].

2. В рамках исследования по оценке риска развития рака JACC (Japan Collaborative Cohort Study on Evaluation of Cancer Risk) участникам было предложено ответить на вопросы о продолжительности и качестве сна. В общей сложности 104010 человека (43852 мужчин и 60158 женщин) в возрасте от 40 до 79 лет наблюдались с 1988 по 1990 г.г. Оказалось, что мужчины, как правило, спят дольше, чем женщины, а пожилые люди спят дольше, чем лица молодого возраста. Средняя продолжительность сна составила 7,5 часов для мужчин и 7,1 часов для женщин. Сон короче или длиннее 7 часов был связан со значительным увеличением риска смертности от всех причин [8].

3. Участникам исследования Cancer Prevention Study II, которое проводило Американское Общество Рака, было предложено пройти опросник о продолжительности и качестве сна. В исследовании участвовало более чем 1,1 млн. человек (636095 женщин и 480841 мужчин) в возрасте от 30 до 102 лет. Лучшие показатели выживания были среди тех, кто спал 7 часов в сут. Участники, которые спали 8 часов или более имели больший риск общей смертности, как и те, кто спал 6 часов или меньше (риск возрастал до 15% для тех, кто спал более 8,5 часов в сут или менее 4,5 часов в сут) в сравнении с контрольной группой. Использование снотворных препаратов при различных видах инсомнии увеличивало общую летальность [9].

4. В одном из финских клинических исследований участвовало 21268 близнецов в возрасте ≥ 18 лет, которым предложили ответить на вопросы касательно их

сна. После этого участники были разделены на группы: 1) по продолжительности сна: короткий (<7 часов в сут), средний или длинный (>8 часов в сут); 2) по качеству сна: хороший, достаточно хороший/плохой и плохой; 3) по факту приема снотворных препаратов или транквилизаторов: не принимают, редкие/частые пользователи снотворных и/или транквилизаторов.

Повышенный риск общей смертности наблюдался как в группе короткого сна у мужчин (+26%) и у женщин (+21%), так и длинного сна (+24% у мужчин и +17% у женщин). Кроме того, повышенный риск смертности ассоциировался с частым приемом снотворных/ транквилизаторов (+31% у мужчин и +39% у женщин) [10].

Таким образом, подводя итог перечисленных исследований, можно сделать вывод о том, что сон менее 6 часов в сут и более 9 часов в сут ассоциируется с повышенным риском общей смертности. Причину такой зависимости еще предстоит установить.

Продолжительность сна и сердечно-сосудистые заболевания

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Это обусловлено как широким распространением данного заболевания, так и тем, что АГ является главным фактором риска таких сердечно-сосудистых заболеваний, как инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт, главным образом определяющих смертность в России по сей день. Широко известен факт, что снижение систолического артериального давления (АД) на 10 мм рт. ст. или диастолического на 5 мм рт. ст. при антигипертензивной терапии снижает риск ИМ на 22%, а инсульта – на 41% [11].

Определена взаимосвязь между продолжительностью сна и риском возникновения артериальной гипертензии. Результаты исследования SHHS (Sleep Heart Health Study) свидетельствуют о том, что у лиц, которые спят менее 5 часов в сут, достоверно чаще диагностируется артериальная гипертензия [12]. Подобные результаты получены в другом клиническом исследовании [13], показывающем, что длительность сна менее 5 часов в сут, повышает риск возникновения артериальной гипертензии на 60%. Следует отметить, что подобная зависимость не прослеживается в возрастной группе старше 60 лет, что, вероятно, связано с нормальной длительностью сна лиц пожилого возраста [13-14]. Кроме того, по результатам исследования SHHS удалось установить, что сон более 9 часов так же не безвреден и ассоциируется с большим риском возникновения артериальной гипертензии в сравнении с теми, кто спит 7-8 часов в сут [15].

Результаты исследования Nord-Trøndelag Health study (HUNT) свидетельствуют о том, что существует связь

между продолжительностью сна и риском развития сердечной недостаточности [16]. Кроме того, хорошо известно, что наличие у пациента нарушений продолжительности сна увеличивают риск сердечно-сосудистой смертности [7, 17-23].

В одном крупном исследовании, в котором приняли участие 49405 жителей Австралии, было установлено, что продолжительность сна <6 часов в сут и ≥9 часов в сут определялась у 16,6% и 13,9% участников, соответственно [24]. При этом прослеживалась достоверная связь между коротким сном и низким уровнем образования, табакокурением, чрезмерным потреблением алкоголя, ожирением, депрессией/тревогой, в том время как длинный сон был связан с недавним лечением рака и перенесенным ИМ (табл. 1). Таким образом, авторы предполагают, что в борьбе со снижением частоты развития ССЗ и смертности от их осложнений особое внимание следует уделить модификации детерминант короткого сна. Сон ≥9 часов в сут, по мнению исследователей, является следствием, а не причиной хронических заболеваний.

Патофизиологические механизмы данной связи еще не полностью изучены. В случае нарушений продолжительности сна возникает хроническая стрессовая ситуация для организма, которая сопровождается ответной реакцией в виде повышения активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и симпатической нервной системы [25]. Это, в свою очередь, ведет к повышенной секреции кортизола и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, результатом чего является увеличение частоты сердечных сокращений, снижение вариабельности сердечного ритма и повышение АД, секреции провоспалительных цитокинов и катехоламинов и других эффектов, которые играют ключевую роль в развитии сердечно-сосудистой патологии [26]. Кроме того, активация симпатической нервной системы у лиц с нарушениями продолжительности сна играет не последнюю роль в развитии инсулинрезистентности и метаболического синдрома [29]. Это может способствовать эндотелиальной дисфункции, прогрессированию атеросклероза, почечной дисфункции и прогрессированию процессов ремоделирования левого желудочка [25]. Таким образом, нарушения вегетативной нервной системы и нейроэндокринной системы в некоторой степени могут объяснить причинно-следственную связь между наличием нарушений продолжительности сна и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Говоря о влиянии малой продолжительности сна и его плохом качестве на организм человека, нельзя не сказать о том, что воздействие этого фактора прослеживается и на молекулярно-генетическом уровне. Обнаружена ассоциативная связь между нарушением

Таблица 1. Факторы, которые ассоциируются с коротким и длинным сном среди населения Австралии и США [24]

США (n=110 441)	Австралия (n=49 405)
Факторы, которые ассоциируются с коротким сном (менее 6 часов в сут)	
Социально-демографические переменные: • Этническая принадлежность (а) • Семейное положение (холост/не замужем) • Длительный рабочий день • Уровень образования • Количество детей (а) • Семейный доход	Социально-демографические переменные: • Страна рождения (б) • Семейное положение (холост/не замужем) • Долгие часы работы • Уровень образования
Хронические заболевания в анамнезе: • Кардиоваскулярные заболевания • Диабет (а) • Болевой синдром (а) • Респираторные заболевания	Недавнее лечение по поводу: • Болезней сердца/стенокардии • Астмы • Повышенного артериального давления (б) • Повышенного уровня холестерина (б)
Другие: • Курение • Злоупотребление алкоголем (а) • Ожирение • Избыточный вес • Дефицит массы тела • Депрессия • Тревога • Ограниченная физическая активность (а)	Другие: • Бывший/текущий курильщик • Нет потребления алкоголя • Ожирение • Избыточный вес • Дефицит массы тела • Депрессия • Тревога
Факторы, которые ассоциируются с длинным сном (≥9 часов в сут)	
Социально-демографические переменные: • Этническая принадлежность (а) • Количество детей (а) • Короткий рабочий день • Уровень образования	Социально-демографические переменные: • Страна рождения (б) • Уровень образования • Короткий рабочий день • Семейное положение (холост/не замужем) • Далекое расположение места жительства
Хронические заболевания в анамнезе: • Кардиоваскулярные заболевания • Диабет (а)	Недавнее лечение по поводу: • Рака • Сердечного приступа/стенокардии • Артриты
Другие: • Бывший/текущий курильщик • Дефицит массы тела • Депрессия • Тревога • Ограниченная физическая активность	Другие: • Чрезмерное потребление алкоголя • Депрессия • Тревога
(а) – критерий использовался в американском исследовании, но не в австралийском; (б) – критерий использовался в австралийском исследовании, но не в американском.	

сна и его качеством и длиной концевых участков хромосом теломер.

Структура и функции теломер

Теломеры – это концевые районы линейной хромосомной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), состоящей из многократно повторяющихся нуклеотидных последовательностей и специфически связанных белков [27]. Теломеры человека содержат от 2 до 20 тыс пар оснований и состоят из повторяющихся последовательностей нуклеотидов (TTAGGG)_n. Для сравнения укажем, что теломеры инфузории реснитчатой имеют 0,35 тысяч пар оснований, дикой свиньи – до 18 тысяч пар оснований, овцы домашней – до 25 тысяч пар оснований, мыши аборигенной – 5-25 тысяч пар оснований. Т.е. связи между длиной теломерного участ-

ка хромосомы и эволюционной организацией живого организма не прослеживается. Теломерные повторы, напротив, весьма консервативные последовательности: повторы всех позвоночных состоят из шести нуклеотидов (TTAGGG)_n, повторы всех насекомых – (TTAGG)_n, повторы большинства растений – (TTTAGGG)_n. Как было сказано выше, теломерная ДНК человека состоит из TTAGGG-блоков. Теломеры заканчиваются односторонним нависающим 3'-концом, завернутым в структуру, называемую Т-петлей, которая не позволяет концам хромосом соединяться друг с другом; при этом односторонний конец теломеры проникает в прилегающий к Т-петле двусторонний участок, образуя D-петлю, закрепляющую Т-петлю (рис. 2).

Среди основных функций теломер можно выделить следующие: а) механическая – фиксация хромосом к

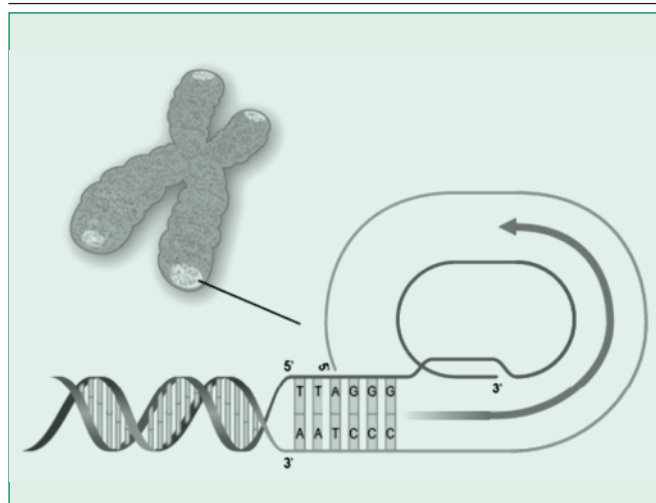


Рисунок 2. Структурная организация теломер [15]

ядерному матриксу; б) стабилизационная – защита от недорепликации; в) влияние на экспрессию генов; г) «счетная» функция – определение репликационного потенциала клетки [28].

Результаты клинических исследований доказывают связь короткой длины теломер с риском возникновения сахарного диабета [29], ожирения, как у детей, так и у взрослых [30], инсульта [19], онкологических заболеваний [29] и общей смертности [19]. Кроме того, короткие теломеры ассоциируются с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, ассоциативные связи прослеживаются между короткими теломерами и АГ [27], хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [30], атеросклерозом [31].

В настоящее время длина теломер признана биомаркером клеточного старения и претендует на роль «нового» фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний [28]. Ниже представлены клинические исследования, которые демонстрируют связь между длиной теломер и показателями продолжительности сна.

Продолжительность сна и длина теломер

В когортном исследовании Whitehall II приняли участие 434 человека (47,5% мужчин и 52,5% женщин), средний возраст которых составлял 63,3 года [34]. Участники ответили на вопросы о статусе курения, возрасте, уровне образования и занятости, индексе массы тела (ИМТ) и т.п. Кроме того, пациентам было предложено ответить на вопрос о том, как много часов

они спят в сутки: а) 5 часов и менее; б) 6 часов и менее; в) 7 часов и менее; г) больше, чем 7 часов.

Высшее образование имели 31% участников, симптомы депрессии – 6,6% пациентов, 6,2% участников курили табак, а средний показатель ИМТ составил 25,9 кг/м².

В зависимости от продолжительности сна участники распределились следующим образом: а) ≤5 часов в сут – 6,7%; б) ≤6 часов в сут – 34,8%; в) ≤7 часов в сут – 43,1%; г) ≥7 часов в сут – 15,4%.

Оказалось, что связь между продолжительностью сна и длиной теломер прослеживалась только у мужчин, но не у женщин ($p=0,035$). Мужчины, которые по результатам анкетирования имели короткую продолжительность сна, обладали более короткими теломерами независимо от возраста, ИМТ, табакокурения, уровня образования, текущей занятости и симптомов депрессии. Длина теломер была в среднем на 6% меньше у мужчин, спящих ≤5 часов в сут по сравнению с теми, кто спал ≥7 часов в сут (табл. 2).

Таким образом, среди пожилых участников связь между длиной теломер и продолжительностью сна прослеживается только у мужчин. Авторы объясняют результаты своего исследования тем, что у мужчин нарушения сна с возрастом выражены в большей мере, чем у женщин.

Похожие результаты получены и в исследовании The Nurses' Health Study (NHS). Работа в ночную смену зачастую приводит к нарушению циркадных ритмов и продолжительности сна. Появляется все больше данных о том, что ночные смены и, соответственно, короткий сон коррелируют с повышенным риском развития различных метаболических расстройств, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [35–39].

В рамках исследования NHS авторы ставили перед собой задачу проследить установить связь между длиной теломер и работой в ночное время [40]. В исследовании участвовали 4117 женщины. Оказалось, что женщины, работающие в ночные смены, чей сон составлял <6 часов в сут, имели более короткую длину теломер. Стоит заметить, что данная связь прослеживалась у лиц моложе 50 лет, у женщин старше 50 лет подобной зависимости не отмечалось.

Участникам исследования под руководством Prather А.А. было предложено ответить на вопросы анкеты о качестве сна [41]. Участники – 201 здоровая женщина в

Таблица 2. Взаимосвязь длины теломер и продолжительности сна у участников когортного исследования Whitehall II [33]

Параметр	Продолжительность сна (часов в сут)			
	≤5	≤6	≤7	>7
Длина теломер у мужчин (Т/Л, $p=0,099$)	0,956	0,986	0,990	0,999
Длина теломер у женщин (Т/Л, $p=0,114$)	1,014	1,004	0,998	0,982

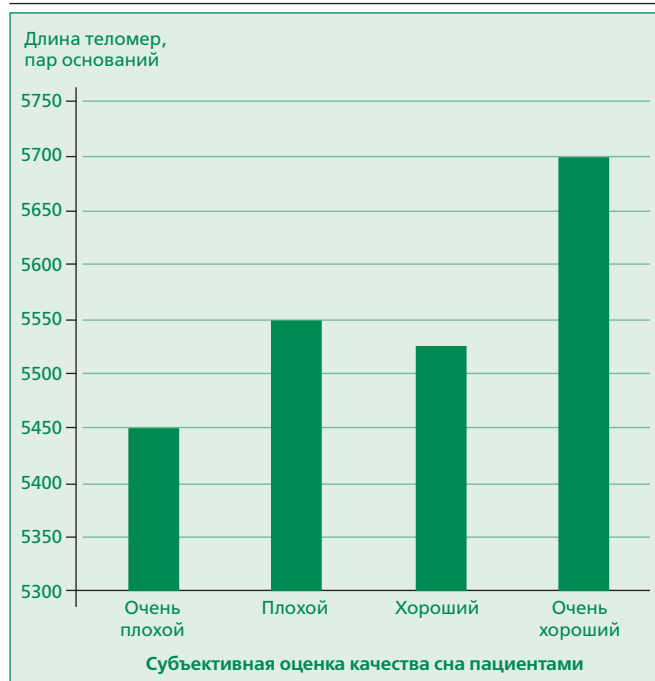


Рисунок 3. Взаимосвязь длины теломер и субъективного качества сна [41]

возрасте от 50 до 63 лет, все не курили, не имели онкологических заболеваний за последние 5 лет, и не получали химио- или радиотерапии по этому поводу, не имели за последние 10 лет аутоиммунных заболеваний и не получали иммунодепрессивную терапию по этому поводу. Качество сна субъективно оценивалось по следующим критериям: очень плохо; плохо; хорошо; очень хорошо. Оказалось, что сон, субъективно оцененный пациентками как «очень хороший», коррелировал и большей длиной теломер хромосом (рис. 3)

Механизмы, которые объясняют влияние нарушений сна на истощение теломер, еще предстоит установить. Известно, что малая продолжительность сна и короткая длина теломер связаны с хроническим воспалением [42-44]. Окислительный стресс также может быть причастен, ведь, с одной стороны, лишение нормальной продолжительности сна приводит к увеличению окислительного стресса [45], а, с другой стороны, окислительный стресс способствует увеличению скорости укорочения теломерных участков хромосом [46]. Высокое содержание гуанина в теломерах (GGG-участки) делает их особенно чувствительными к повреждениям, вызванных окислительным стрессом, т.к. активные формы кислорода (АФК) избирательно взаимодействуют с GGG-участками и способствуют увеличению скорости укорочения теломер при митозе. Этому есть несколько объяснений: а) гуанин является

наиболее легко окисляемым основанием ДНК – его окислительный потенциал ниже, чем у остальных трех оснований (аденин<цитозин<тимин); б) распределение электронов в основаниях ДНК. Гуанин имеет высокую реакционную способность, что обусловлено его структурой. Именно поэтому электроны, расположенные на 5'-GG-цепи, в первую очередь подвергаются окислению; с) АФК имеют различные окислительно-восстановительные потенциалы, которые могут определять специфичность окисления. Например, свободные гидроксильные радикалы вызывают повреждение ДНК без заметной специфичности, в то время как бензолоксильные радикалы оказывают избирательное повреждение 5'-GG-цепи теломер.

Короткая продолжительность сна и длина теломер также ассоциируются с увеличением симпатического тонуса нервной системы [48]. Влияние нарушений сна на длину теломер может быть обусловлено нейроэндокринными механизмами, поскольку происходит изменение суточных уровней кортизола [49-50]. В опытах *in vitro* группой ученых во главе с Choi J. [51] показано, что высокие уровни кортизола в крови вызывают уменьшение активности теломеразы (главного фермента, участвующего в поддержании нормальной длины теломер).

Заключение

В настоящее время широко известна и доказана роль нарушений продолжительности сна в развитии различных хронических заболеваний (включая ССЗ) и общей смертности. Кроме того, результаты многих клинических исследований демонстрируют связь между нарушением продолжительности сна и скоростью укорочения теломер. В свою очередь короткие теломеры ассоциируются с развитием АГ, ХСН, атеросклерозом и другими хроническими заболеваниями, летальность от которых в России (да и в мире в целом) остается высокой. Данный механизм заслуживает отдельного, более детального изучения. Тем не менее, очевиден факт: поиск и изучение причин, способствующих возникновению и прогрессированию нарушений продолжительности сна, а также новых подходов к их эффективному лечению, являются перспективными принципами профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Kovalzon V.M. About functions of sleep. Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii 1993; 29 (5-6): 627-34. Russian (Ковальзон В.М. О функциях сна. Журнал эволюционной биохимии и физиологии 1993; 29(5-6):627-634).
- Romanov A.I., ed. Wake up America: a warning to the nation about sleep problems: report of the National Commission for the study of sleep disorders: key issues and a formal report. Moscow: Nauka; 1997. Russian (Романов А.И., ред. Проснись, Америка: предупреждение нации о проблемах сна: доклад Национальной Комиссии по исследованию расстройств сна. Москва: Наука; 1997)
- Wayne A. M. Problems of somnology and sleep medicine. Actual problems of somnology: abstracts of reports of Russian conference (Moscow, 19-20 November 1998). Moscow, 1998: 4-11. Russian (Бейн А.М. Проблемы сомнологии и медицины сна. Актуальные проблемы сомнологии: тезисы докладов Всероссийской конференции (Москва 19-20 ноября 1998 г.). Москва; 1998: 4-11).
- Cappuccio FP, Miller MA. Are Short Bad Sleep Nights a Hindrance to a Healthy Heart? Commentary on Hoevenaer-Blom et al. Sleep duration and sleep quality in relation to 12-year cardiovascular disease incidence: the MORGEN Study. Sleep 2011;34:1487-92.
- Zavallo I. M., Kovalzon V. M. How did the science of sleep. Part I. Priroda 2014; 3: 53-60. Russian (Завалло И.М., Ковальзон В.М. Как возникла наука о сне. Часть I. Природа 2014; 3: 53-60).
- Rechtschaffen A, Bergmann BM. Sleep deprivation in the rat: an update of the 1989 paper. Sleep 2002;25:18-24.
- Kojima M, Wakai K, Kawamura T, et al. Sleep patterns and total mortality: a 12-year follow-up study in Japan. J Epidemiol 2000;10:87-93.
- Tamakoshi A, Ohno Y. Self-reported sleep duration as a predictor of all-cause mortality: results from the JACC study, Japan. Sleep 2004;27(1):51-4.
- Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL, et al. Mortality associated with sleep duration and insomnia. Arch Gen Psychiatry 2002;59:131-6.
- Hublin C, Partinen M, Koskenvuo M, Kaprio J. Sleep and mortality: a population-based 22-year follow-up study. Sleep 2007;30:1245-53.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: metaanalysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009;338:b1665.
- Gottlieb DJ, Redline S, Nieto FJ, et al. Association of usual sleep duration with hypertension: the Sleep Heart Health Study. Sleep 2006;29(8):1009-14.
- Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. Hypertension 2006;47(5):833-9.
- Van den Berg JF, Tulen JH, Neven AK, et al. Sleep duration and hypertension are not associated in the elderly. Hypertension 2007;50(3):585-9.
- Wong LS, van der Harst P, de Boer RA, et al. Aging, telomeres and heart failure. Heart Fail Rev 2010;15(5):479-86.
- Laugsand LE, Strand LB, Platou C, et al. Insomnia and the risk of incident heart failure: a population study. Eur Heart J 2013;34:1-12.
- Hoevenaer-Blom MP, Spijkerman AMW, Kromhout D, et al. Sleep duration and sleep quality in relation to 12-year cardiovascular disease incidence: the MORGEN Study. Sleep 2011;34(11):1487-92.
- Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, et al. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Eur Heart J 2011;32(12):1484-92.
- Ikehara S, Iso H, Date C, et al. Association of sleep duration with mortality from cardiovascular disease and other causes for Japanese men and women: the JACC study. Sleep 2009;32(3):259-301.
- Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. Hypertension 2006;47:833-9.
- Cappuccio FP, Stranges S, Kandala NB, et al. Gender-specific associations of short sleep duration with prevalent and incident hypertension. The Whitehall II Study. Hypertension 2007;50:694-701.
- Cappuccio FP, Miller MA. Are short bad sleep nights a hindrance to a healthy heart? Sleep 2011;34(11):1457-8.
- Ferrie JE, Shipley MJ, Cappuccio FP, et al. A prospective study of change in sleep duration: associations with mortality in the Whitehall II Cohort. Sleep 2007;30: 659-66.
- Magee CA, Iverson DC, Caputi P. Factors associated with short and long sleep. Preventive Medicine 2009;49:461-7.
- Brostrom A, Johansson P. Sleep disturbances in patients with chronic heart failure and their holistic consequences-what different care actions can be implemented? Eur J Cardiovasc Nurs 2005;4: 183-97.
- Speidelhalder K, Scholtes C, Riemann D. The association between insomnia and cardiovascular diseases. Nat Sci Sleep 2010;2:71-8.
- Drapkina O.M., Shepel R.N. Modern views on the role of telomeres and telomerase in the pathogenesis of hypertension. Arterial'naya Gipertenziya 2013; 19(4): 290-8. Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Современные представления о роли теломер и теломеразы в патогенезе гипертонической болезни. Артериальная гипертензия 2013; 19(4): 290-8).
- Drapkina O.M., Shepel R.N. Telomeres and telomerase complex. The main clinical manifestation of genetic malfunctioning. Kardiologiya i Profilaktika 2015; 14(1): 70-7. Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Теломеры и теломеразный комплекс. Основные клинические проявления генетического сбоя. Кардиоваскулярная терапия и Профилактика 2015, 14(1): 70-7).
- Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 2010;33:414-20.
- Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB, et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children, adolescents and adults. Sleep 2008;31:619-26.
- Willert P, Willert J, Mayr A, et al. Telomere length and risk of incident cancer and cancer mortality. JAMA 2010;304:69-75.
- Drapkina O.M., Shepel R.N. Telomeres and chronic heart failure. Kardiologiya 2014; 54(4): 60-7. Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Теломеры и хроническая сердечная недостаточность. Кардиология 2014; 54(4): 60-7).
- Ogami M, Ikura Y, Ohsawa M, et al. Telomere shortening in human coronary artery diseases. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:546-50.
- Jackowska M, Hamer M, Carvalho LA, et al. Short Sleep Duration Is Associated with Shorter Telomere Length in HealthyMen: Findings from the Whitehall II Cohort Study. PLoS ONE 2012;7(10):e47292.
- Ha M, Park J. Shiftwork and metabolic risk factors of cardiovascular disease. J Occup Health 2005;7:89-95.
- Esquirol Y, Bongard V, Mabile L, et al. Shift work and metabolic syndrome: respective impacts of job strain, physical activity, and dietary rhythms. Chronobiol Int 2009;26:544-59.
- Pronk A, Ji BT, Shu XO, et al. Night-shift work and breast cancer risk in a cohort of Chinese women. Am J Epidemiol 2010;171:953-9.
- Liang G, Schernhammer E, Qi L, et al. Associations between Rotating Night Shifts, Sleep Duration, and Telomere Length in Women. PLoS ONE 2011;6(8):e23462.
- Prather AA, Puterman E, Lin J, et al. Shorter leukocyte telomere length in midlife women with poor sleep quality. Journal of Aging Research 2011;1:1-6.
- Bekaert S, De Meyer T, Rietzschel ER, et al. Telomere length and cardiovascular risk factors in a middle-aged population free of overt cardiovascular disease. Aging Cell 2007;6:639-47.
- Farzaneh-Far R, Lin J, Epel E, Lapham K, Blackburn E, et al. Telomere length trajectory and its determinants in persons with coronary artery disease: longitudinal findings from the heart and soul study. Plos One 2010;5:e8612.
- Mullington JM, Haack M, Toth M, et al. Cardiovascular, inflammatory, and metabolic consequences of sleep deprivation. Prog Cardiovasc Dis 2009;51:294-302.
- McEwen BS. Sleep deprivation as a neurobiologic and physiologic stressor: allostasis and allostatic load. Metabolism 2006;55:S20-S23.
- Richter T, Von Zglinicki T. A continuous correlation between oxidative stress and telomere shortening in fibroblasts. Exp Gerontol 2007;42:1039-42.
- Kawanishi S, Oikawa S. Mechanism of telomere shortening by oxidative stress. Ann NY Acad Sci 2004;1019:278-84.
- Lusardi P, Mugellini A, Preti P, et al. Effects of a restricted sleep regimen on ambulatory blood pressure monitoring in normotensive subjects. Am J Hypertens 1996; 9: 503-5.
- Kumari M, Badrick E, Ferrie J, et al. Self-reported sleep duration and sleep disturbance are independently associated with cortisol secretion in the Whitehall II study. J Clin Endocrinol Metab 2009;94: 4801-9.
- Spath-Schwalbe E, Scholler T, Kern W, et al. Nocturnal adrenocorticotropin and cortisol secretion depends on sleep duration and decreases in association with spontaneous awakening in the morning. J Clin Endocrinol Metab 1992;75:1431-1435.
- Choi J, Faucet SR, Effros RB. Reduced telomerase activity in human T- lymphocytes exposed to cortisol. Brain Behav Immun 2008;22:600-605.

Поступила: 13.04.2015

Принята в печать: 03.07.2015

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ: РОЛЬ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ИНДУСТРИИ

Ф.И. Белялов*

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования
664049, Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100

Проанализированы связи фармацевтической индустрии с медицинской наукой и практикой. Рассмотрены вопросы влияния фармацевтических компаний на исследования лекарственных препаратов, на публикации результатов исследований, на государственные контролирующие органы, врачей и научных работников.

Ключевые слова: конфликт интересов, фармацевтическая индустрия.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(3):420–425

Drugs efficiency and safety: the role of pharmaceutical industry

F.I. Belyalov*

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education. Microrion Yubileiniy 100, Irkutsk, 664079 Russia

Relationships of pharmaceutical industry with medical science and practice are analyzed. The influence of pharmaceutical industry on clinical trials, journal publications, governmental organizations, physicians and researchers is discussed.

Key words: conflict of interest, pharmaceutical industry.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(3):420–425

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): fbelyalov@mail.ru

Введение

Несмотря на впечатляющие достижения современной хирургии и широкое распространение альтернативных подходов, фармакологические препараты остаются ведущими средствами лечения и профилактики заболеваний человека. Фармакологическая индустрия ежегодно внедряет в клиническую практику десятки новых лекарственных средств. Вместе с тем разработка нового препарата требует все более значительных ресурсов. По данным Tufts CSDD 2014 Cost Study вывод нового препарата на рынок обходится в среднем в \$2,6 млрд. Такие затраты под силу только крупным фармацевтическим компаниям, деятельность которых, как и компаний в других видах бизнеса, основана на получении максимальной прибыли от продажи товаров.

В условиях жесткой конкуренции продвижение препаратов на рынок осуществляется с использованием широкого спектра методов, направленных на увеличение продаж товара. Вместе с тем в области здоровья человека как индивидуумы, так и общество в целом заинтересованы в более объективных и надежных критериях полезности и безопасности производимого фармацевтической индустрией продукта.

В настоящей работе обсуждается влияние фармацевтической индустрии на оценку эффективности и безопасности лекарств через организацию исследований, представление научных данных, позицию прак-

тикующих врачей, научных работников и контролирующих государственных органов.

Рандомизированные контролируемые исследования

Результаты крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) считаются наиболее надежными научными доказательствами эффективности и безопасности препаратов. Процедура проведения клинических исследований регламентируется документами Good Clinical Practice и стандартом ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика». Однако существует немало факторов, которые могут существенно повлиять на результаты научных исследований и на практические рекомендации.

В последние годы большая часть исследований проводится частными контрактными исследовательскими организациями (contract research organization, CRO), позволяющими снизить расходы, ослабить требования к качеству проведения исследований и усилить контроль со стороны заказчика за исследованием, по сравнению с академическими научными учреждениями [1]. Таким образом, можно существенно ограничить доступ исследователей к данным, анализу, интерпретации результатов, формированию заключения, публикациям.

Для внедрения нового лекарственного препарата крайне важно провести плацебо-контролируемое исследование, что противоречит Хельсинской декларации, поскольку часть пациентов не будет получать необходимого лечения. Поэтому чаще проводят сравнение нового препарата с уже известными лекарственными средствами.

Сведения об авторе:

Белялов Фарид Исмагильевич – д.м.н., профессор кафедры геронтологии и гериатрии ИГМАПО

Существует большое количество приемов, позволяющих повысить вероятность положительного результата исследования. Например, в качестве сравнимого средства отбирают менее достойного конкурента или выбирается неоправданно низкая или высокая доза (с повышением частоты побочных эффектов) лекарства сравнения. Нередко включают несколько комбинированных конечных точек исследования и корректируют их по ходу исследования.

Показана существенная связь результатов исследований с типом финансирования. Мета-анализ 370 РКИ из Кокрейновской библиотеки показал, что в заключениях исследований, финансируемых коммерческими организациями, изучаемый препарат в 5 раз чаще рекомендовался как средство выбора по сравнению с исследованиями, финансируемыми некоммерческими организациями [2]. Только характер финансирования и двойной слепой контроль достоверно влияли на характер заключения.

Ridker P. и соавт. проанализировали 205 крупных РКИ в области кардиологии и показали, что если исследование поддерживалось некоммерческими организациями, то положительное заключение об эффекте препарата было сделано в 39% случаев, если финансирование было смешанным – в 54%, а при финансировании только коммерческими организациями – в 65% ($p=0,002$) [3]. Независимо от типа финансирования в исследованиях с суррогатными конечными точками положительные результаты были достоверно чаще, чем с клиническими конечными точками (67% против 54%; $p=0,02$). Аналогичные выводы получены и в ряде других исследований [4-6].

В случае неблагоприятных результатов исследования фармацевтические компании мало заинтересованы в их широкой огласке и обсуждении. Результаты 31% исследований антидепрессантов, зарегистрированных в FDA, так и не были опубликованы, включая почти все исследования с отрицательными или сомнительными результатами [7]. Кроме того, некоторые исследования с отрицательными результатами по данным экспертизы FDA публиковались с положительным заключением.

В РКИ нестероидные противовоспалительные препараты, поддерживаемые производителем, в 71% оказались равными, а в 29% – лучше сравниваемых средств, при этом в 86% – менее токсичными, чем конкуренты. И если заключения о превосходстве препарата подкреплялись приведенными в статье данными, то вывод о более низкой токсичности нашел подтверждение лишь в 55% публикаций [8].

Широкую известность получил феномен повышения риска тромбозов (инфаркта миокарда, ишемического инсульта) при назначении селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, которые меньше, чем обычные про-

тивовоспалительные препараты повреждают слизистую желудка и двенадцатиперстной кишки. Как было позднее выяснено, в компании Merck к моменту вывода на рынок в 1999 г. препарата рофекоксиб были данные о повышенном сердечно-сосудистом риске [9]. Завершенное в 2000 г. крупное исследование VIGOR подтвердило протромботические эффекты рофекоксиба, однако эти данные не были должным образом проанализированы и оценены, и препарат продолжал широко использоваться до отзыва его с рынка в 2004 г. [10]. В ходе дальнейших исследований было выяснено, что неселективные противовоспалительные препараты, возможно, за исключением напроксена, также повышают риск тромбозов [11].

Крупное исследование SMART, необходимое для продвижения пролонгированного ингалируемого бронходилататора салметерола на североамериканский рынок, было досрочно остановлено в 2003 г. из-за достоверного повышения частоты респираторной смерти и смерти от астмы. По требованию FDA в 2003 г. в инструкцию по применению препарата было записано предупреждение, содержащее результаты исследования SMART (в России подобные предупреждения фармацевтические компании обычно не публикуют). А вот официальный отчет по исследованию был опубликован только в 2006 г. без детального анализа выявленной серьезной проблемы [12]. Позднее исследователи выявили подобные проблемы у других ингаляционных пролонгированных бета2-агонистов [13].

При отсутствии достоверных различий по первичному исходу в РКИ, поддерживаемых индустрией, чаще используется анализ подгрупп без детального описания гипотезы и тестирования взаимодействий [14, 15]. Соответственно, анализ подгрупп должен выполняться согласно правилам и требует осторожности при формулировании заключения работы [16].

Мета-анализы исследований и систематические обзоры

Мета-анализ объединенных данных многих исследований, выбранных путем систематического обзора источников, позволяет сделать обобщенное заключение об эффективности лечения, и рассматривается как наивысший уровень доказательности, сходный с большими РКИ.

Однако финансовые связи с компаниями, производящими лекарства, могут повлиять если не на результаты исследования, то на положительные заключения по результатам исследования [17].

Включение в мета-анализ неопубликованных РКИ ингибитора нейраминидазы оселтамивира, который широко используется для лечения гриппа, привело к заключению о его неэффективности в предупреждении осложнений гриппа [18]. Результаты этой работы не вы-

зывают удивления, т.к. хорошо известно, что многие исследования с отрицательным результатом часто не публикуются. Систематические обзоры эффективности ингибиторов нейраминидазы продемонстрировали эффективность в 88% в исследованиях с конфликтом интересов, и только 17% – без такового [19].

Выводы мета-анализов применения ингаляционных пролонгированных бета2-агонистов у пациентов с бронхиальной астмой существенно различаются в зависимости от конфликта интересов. Так, в заключении Кокрейновского мета-анализа читаем: «В сравнении с плацебо мы выявили повышенный риск серьезных неблагоприятных событий при регулярном использовании салметерола. Обнаружено очевидное повышение риска смерти от астмы (в 6,1 раза) у пациентов, не применявших ингаляционные кортикостероиды. Хотя повышение смертности от астмы у пациентов, применявших ингаляционные кортикостероиды, было меньше, широкий доверительный интервал не позволяет заключить, что ингаляционные кортикостероиды устраняют риск регулярного применения салметерола» [20]. Такой же вывод был сделан в работе R.Shelley [13]. Заключение другого мета-анализа аналогичных РКИ, проведенного участниками исследования SMART с конфликтом интересов заметно отличается: «Салметерол в комбинации с ингаляционными кортикостероидами снижает риск тяжелых обострений астмы, не изменяет риск госпитализаций по поводу астмы и, возможно, не изменяет риска смерти от астмы или интубации по сравнению с лечением только ингаляционными кортикостероидами» [21]. Различия в заключениях мета-анализов исследований, выполненных независимыми и зависимыми от производителя исследовательскими группами, обнаружены у другого ингаляционного пролонгированного бета2-агониста – формотерола [22, 23].

Объективность анализов, проведенных в рамках Кокрейновской организации в последние годы снизилась. Показано, что работы, которые не спонсировались, реже рекомендовали исследуемое лекарство, чем поддержанные фармацевтической индустрией [24].

В мета-анализах, опубликованных в журналах с высоким индексом цитирования, редко публикуется конфликт интересов [25]. Эта проблема существует и в Кокрейновских анализах. Например, из 151 работы 2010 г. лишь в 11% была указана связь авторов со спонсорами, и только в 30% работ отмечен характер финансирования исследований [26].

Научные журналы и цифровые технологии

Во многих странах разрешено рекламировать лекарственные препараты только для докторов. Большая часть журналов, включая такие авторитетные из-

дания, как *British Medical Journal*, *New England Journal of Medicine*, *Journal of the American Medical Association*, содержат рекламу лекарств. Доходы от рекламы составляют весомую часть (до трети) бюджета журналов, сопоставимы с доходами от подписки и даже существенно превосходят их (до 8 раз) [27]. Кроме того, фармацевтические компании оплачивают дополнительные выпуски журнала и репринты результатов своих исследований, а распространение журналов по всему миру через маркетинговые отделы увеличивает число подписчиков журнала.

Анализ рекламных материалов в ведущих медицинских журналах показал, что в 32% из них заголовки содержали неверную информацию об эффективности препаратов, а в 44% – информация может привести к неправильному назначению лекарственного средства, т.к. не содержит необходимую дополнительную информацию [28]. В 44% рекламные слоганы не подкреплены ссылками на соответствующие исследования, например, препарат рекомендуется пациентам, которые не изучались в специальных исследованиях [29].

Фармацевтические компании весьма чувствительны к критике, поскольку это может повлечь существенные финансовые потери. Широкую известность получила публикация в *Annals of Internal Medicine* критического анализа научной точности рекламы лекарственных препаратов в десяти ведущих медицинских журналах [28]. Авторы сделали заключение, что в 34% рекламные материалы следовало существенно скорректировать, а в 28% – не допускать к печати. После публикации в журнале существенно сократилось количество рекламных материалов, и журнал потерял примерно \$1-1,5 млн.

Большинство авторитетных журналов стремятся устранить конфликт интересов, но это очень непросто, т.к. издательства получают прибыль от публикации исследований, финансируемых коммерческими компаниями, рекламы и т.д. Коммерческое давление заставило редакторов ведущих медицинских журналов, включая *Annals of Internal Medicine*, *Journal of the American Medical Association*, *New England Journal of Medicine*, *Lancet* опубликовать совместное заявление о серьезных проблемах, требующих адекватных мер по повышению объективности публикуемой информации [30]. Требования к рукописям, направляемым в медицинские журналы, были дополнены разделом конфликта интересов, где записано, что все авторы и рецензенты должны открыть потенциальные источники конфликта интересов, включая финансовые и личные интересы [31]. Редакторы журналов не должны принимать решение о публикации при наличии потенциального конфликта интересов, связанного со статьей. Следует описать роль

спонсоров в дизайне исследования, сборе, анализе, интерпретации данных, написании работы и решении о публикации.

В последние годы важным каналом влияния на позицию практикующих врачей стали цифровые технологии, на которые компании тратят до 25% маркетингового бюджета. На популярных интернет-ресурсах, например, в медицинских социальных сетях (Doximity, Sermo, Доктор на работе и т.п.), справочники лекарственных препаратов (Видаль, РЛС, RxList) активно применяются маркетинговые инструменты, включая рекламу, спонсируемые дискуссии на форумах, получение оценок врачей через опросы и т.д. Известная профессиональная сеть для русскоязычных врачей «Доктор на работе» активно сотрудничает с фармацевтическими компаниями, и получила в 2013 г. около \$500 тыс чистой прибыли.

Для продвижения информации о лекарственных препаратах широко используются приложения для мобильных устройств. Например, в популярной программе Eprocrates на каждый вложенный доллар спонсор получает 3 доллара через систему новостных оповещений DocAlert [32].

Рекомендации

Группами ведущих специалистов медицинских обществ разрабатываются рекомендации (guidelines) для практикующих врачей, которые содержат предложения по диагностике и лечению на основе анализа достоверности результатов исследований. Такой подход позволяет повысить качество информации, уменьшить риск ошибок, и должен снизить влияние конфликта интересов.

Вместе с тем, анализ национальных рекомендаций США и Канады с 2000 по 2010 гг. выявил конфликт интересов у 52% экспертов, при этом в рекомендациях, получающих поддержку государства – у 16%, финансирующихся из негосударственных источников – у 69% [33].

Нередко в рекомендациях авторитетных профессиональных организаций предлагается использовать препараты, не дожидаясь надежных доказательств эффективности и безопасности. Например, при стабильной стенокардии Европейское общество кардиологов рекомендовало использовать ивабрадин до завершения исследования SIGNIFY, в котором выяснилось, что препарат не только неэффективен, но и может повысить риск сердечно-сосудистых событий [34, 35].

Дронедарон был рекомендован в качестве препарата первого ряда для лечения фибрилляции предсердий в европейских рекомендациях, а позднее анализ исследования PALLAS показал, что дронедарон может увеличить риск сердечно-сосудистых событий, особенно

при персистирующих формах и сердечной недостаточности [36, 37].

Стремление к повышению объективности рекомендаций привело ряд профессиональных организаций к выводу о необходимости создания экспертных групп, где большинство специалистов не имеют конфликта интересов [38].

Врачи и научные работники

Врачи назначают основную часть лекарственных препаратов, выписываемых по рецептам и реализуемых без рецептов, поэтому маркетинговые отделы фармацевтических компаний уделяют существенное внимание работе с практикующими врачами. Используются различные формы укрепления связи с врачами, помогающие продвижению препаратов: предоставление образцов препаратов, подарки, компенсация затрат на образование, посещение конференций, платежи за консультации и выступления, участие в исследованиях и совещательных комитетах и т.д. [39].

По данным опроса врачей Австралии 41% врачей участвовали в спонсируемых фармацевтическими компаниями исследованиях, приглашались на конференции, получали оплату за консультации и участие в консультативных советах [40]. Старшие коллеги активно подключали к участию в маркетинговых мероприятиях и резидентов, проходящих подготовку к самостоятельной врачебной деятельности [41].

Анализ данных опроса врачей из Массачусетса показал, что 71% врачей в 2009 г. получили вознаграждение от производителей лекарств и медицинских устройств [42]. В целом за два с половиной года сумма вознаграждений составила \$77 млн.

Несмотря на многочисленные публикации об этических проблемах между врачами и фармацевтической индустрией, в большинстве лечебных учреждений сохраняется разрешительный принцип в отношении маркетинговой активности фармацевтических компаний.

Важное значение фармацевтические компании придают работе с научными работниками и opinion leader – высококвалифицированными специалистами, мнение которых существенно влияет на практикующих врачей, и способно увеличить продажи препаратов. Оплата лекций, поездок на конференции, спонсирование публикаций могут снизить объективность суждений об эффективности и безопасности препаратов. Вместе с тем, невысокая заработная плата, недостаточная финансовая поддержка научной работы, ограниченные возможности посещения конференций значительно повышают заинтересованность специалистов в сотрудничестве с фармацевтическими компаниями.

Осознавая возможные негативные последствия финансирования врачей медицинской индустрией, во мно-

гих странах разрабатываются и внедряются законы (например, Physician Payments Sunshine Act), требующие открытой информации о получении финансовой помощи врачами США. Работает федеральный веб-сайт Open Payments, где можно получить информацию о вознаграждении любого врача или госпиталя.

Европейская федерация фармацевтических предприятий и ассоциаций разработала «Кодекс по раскрытию информации о платежах, полученных работниками здравоохранения и медицинскими организациями от фармацевтических компаний». В нашей стране планируется размещение такой информации на сайте Российской ассоциации международных фармацевтических производителей.

В результате борьбы с конфликтом интересов количество визитов к врачу медицинских представителей фармацевтических компаний в США существенно уменьшилось (с 77 до 55%) [43].

Контролирующие органы

Независимые государственные органы призваны контролировать фармацевтический рынок. В частности, важная роль в регуляции фармацевтического рынка принадлежит американскому Комитету по контролю пищевых продуктов и лекарств (Food and Drug Administration, FDA), Европейскому агентству по лекарствам (European Medicines Agency, EMA), Росздравнадзору в России.

Вместе с тем, существуют финансовые связи производителей лекарственных препаратов, государственных служащих и привлекаемых консультантов. В конце 2003 г. в системе Национальных институтов здоровья США (the National Institutes of Health, NIH) были выявлены финансовые связи ряда сотрудников и фармацевтических компаний, противоречащие этической программе организации и потребовавшие административных мер, запрещающих работникам сотрудничать с фармацевтическими компаниями и получать вознаграждение от них [44].

Неоправданно широкое применение противопалительных препаратов группы селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (коксибов), повышающих риск сердечно-сосудистых катастроф, было поддержано комитетом FDA. Выяснилось, что 10 из 32 голосующих членов комитета FDA, давшего разрешение на применение препаратов, имели финансовые связи с производителями [45]. Из 30 голосов, отданных этими 10 членами (каждый член комитета имеет 3 голоса), 28 голосов были за сохранение рофекоксиба, целекоксиба и вальдекоксиба на рынке, в то время как из 66 голосов остальных 22 членов за сохранение препаратов на рынке отдано только 37 голосов. Расследование показало, что 28% членов разных комитетов FDA имели кон-

фликт интересов в форме консультаций, контрактов, грантов и инвестиций от фармацевтических компаний [46]. Выявленные проблемы привели к серьезному реформированию FDA.

Заключение

Фармацевтическая индустрия играет важную роль в современной медицинской науке и практике. Многие прорывные открытия в медицине были сделаны при участии и поддержке фармацевтических компаний. Создание новых лекарственных препаратов, спасающих жизни людей, – результат интенсивного труда большой армии химиков, фармакологов, клиницистов и менеджеров.

Благодаря деятельности фармацевтических компаний врачи получают современную информацию, доступ к новым лекарствам и технологиям лечения пациентов. Вместе с тем, большие финансовые затраты на разработку препаратов, ориентация фармацевтических компаний на получение максимальной прибыли и жесткая конкуренция создают условия для неадекватного использования лекарственных средств. Влияние фармацевтической индустрии на объективность результатов научных исследований привело к существенному снижению доверия со стороны профессионального медицинского сообщества [47].

Обеспечить оптимальную оценку и адекватное применение лекарственных средств должна система, включающая жесткий контроль государственных органов над регистрацией и продвижением на рынок лекарственных препаратов, основанный на максимально надежных доказательных исследованиях их эффективности и безопасности. Обязательным условием допуска лекарственных препаратов в медицинскую практику должны быть крупные рандомизированные контролируемые исследования с беспристрастным научным анализом результатов независимыми экспертами.

Декларирование конфликта интересов в медицинских изданиях, в публичных выступлениях также важны для объективной оценки информации практикующими врачами.

В настоящее время имеется существенный дефицит отечественных исследований конфликта интереса в медицинской науке и практике. Полагаем, что открытое обсуждение проблем взаимоотношения фармацевтической индустрии и медицинского сообщества на страницах ведущих отечественных журналов должно способствовать адекватному применению лекарственных препаратов практикующими врачами.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Lo B., Field M.J., eds. Institute of Medicine. Conflict of interest in medical research, education, and practice. Washington, D.C.: The national academies press: 2009.
- Als-Nielsen B., Chen W., Gluud C., et al. Association of Funding and Conclusions in Randomized Drug Trials: A Reflection of Treatment Effect or Adverse Events? JAMA. 2003;290:921-8.
- Ridker P.M., Torres J. Reported Outcomes in Major Cardiovascular Clinical Trials Funded by For-Profit and Not-for-Profit Organizations: 2000-2005. JAMA 2006;295:2270-4.
- Lundh A., Sisonido S., Lexchin J., et al. Industry sponsorship and re-search outcome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012; 12: MR000033.
- Lexchin J., Bero L.A., Djulbegovic B., Clark. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. BMJ 2003;326:1167-70.
- Perlis R.H., Perlis C.S., Wu Y., et al. Industry Sponsorship and Financial Conflict of Interest in the Reporting of Clinical Trials in Psychiatry. Am J Psychiatry 2005;162:1957-60.
- Turner E.H., Matthews A.M., Linardatos E., et al. Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy. N Engl J Med 2008;358:252-60.
- Rochon P.A., Gurwitz J.H., Simms R.W., et al. A study of manufacturer-supported trials of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of arthritis. Arch Intern Med 1994;154(2):157-63.
- Krumholz H.M., Ross J.S., Presler A.H., et al. What have we learnt from Vioxx? BMJ 2007;334:120-3.
- FitzGerald G.A. Coxibs and Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2004;351:1709-11.
- Trelle S., Reichenbach S., Wandel S., et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. BMJ 2011; 342:c7250.
- Nelson H.S., Weiss S.T., Bleecker E.R. et al. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: A Comparison of Usual Pharmacotherapy for Asthma or Usual Pharmacotherapy Plus Salmeterol. Chest 2006;129:15-26.
- Shelley R.S., Andrew J.W., Buckley N.S. Long-acting Beta-Agonists with and without Inhaled Corticosteroids and Catastrophic Asthma Events. The American Journal of Medicine 2010;123(4):322-8.
- Sun X., Briel M., Busse J.W., et al. The influence of study characteristics on reporting of subgroup analyses in randomised controlled trials: systematic review. BMJ 2011;342:d1569.
- Kasenda B., Schandelmaier S., Sun X., et al. Subgroup analyses in randomised controlled trials: cohort study on trial protocols and journal publications. BMJ 2014;349.
- Sun X., Ioannidis J.A., Agoritsas T., et al. How to Use a Subgroup Analysis: Users' Guide to the Medical Literature. JAMA 2014;311(4):405-11.
- Yank V., Rennie D., Bero L.A. Financial ties and concordance between re-sults and conclusions in meta-analyses: retrospective cohort study. BMJ 2007;335:1202-5.
- Ebell M.H., Call M., Shinholser J. Effectiveness of oseltamivir in adults: a meta-analysis of published and unpublished clinical trials. Fam Pract 2013;30(2):125-33.
- Dunn A.G., Arachi D., Hudgins J., et al. Financial Conflicts of Interest and Conclusions About Neuraminidase Inhibitors for Influenza: An Analysis of Systematic Reviews. Ann Intern Med 2014;161:513-8.
- Cates C.J., Cates M.J. Regular treatment with salmeterol for chronic asthma: serious adverse events. Cochrane Database Syst Rev 2013;3:CD006922.
- Bateman E., Nelson H., Bousquet J. et al. Meta-analysis: Effects of Adding Salmeterol to Inhaled Corticosteroids on Serious Asthma-Related Events. Ann Intern Med 2008;149:33-42.
- Sears M.R., Radner F. Safety of formoterol in asthma clinical trials: an update. European Respiratory Journal 2014;43(1):103-14.
- Cates C.J., Wieland L.S., Oleszczuk M., Kew K.M. Safety of regular formoterol or salmeterol in adults with asthma: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014; 2: CD010314.
- Jorgensen A.W., Hilden J., Gotzsche P.C. Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs: systematic review. BMJ 2006;333:782.
- Roseman M., Millette K., Bero L.A., et al. Reporting of Conflicts of Interest in Meta-analyses of Trials of Pharmacological Treatments. JAMA 2011;305(10):1008-17.
- Michelle R., Erick H.T., Joel L., et al. Reporting of conflicts of interest from drug trials in Cochrane reviews: cross sectional study. BMJ 2012;345: e5155.
- Smith R. Medical journals and pharmaceutical companies: uneasy bed-fellows. BMJ 2003;326(7400):1202-5.
- Wilkes M.S., Doblin B.H., Shapiro M.F. Pharmaceutical advertisements in leading medical journals: experts' assessments. Ann Intern Med 1992;116:912-9.
- Villanueva P., Peiro S., Librero J., Pereiro I. Accuracy of pharmaceutical advertisements in medical journals. Lancet 2003;361(9351):27-32.
- Davidoff F., DeAngelis C.D., Drazen J.M. et al. Sponsorship, author-ship, and accountability. Ann Intern Med 2001;135(6):463-6.
- Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. Updated December 2013. Available at: <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>. Accessed by 10.06.2015.
- Wilson D. Drug app comes free, ads included. New York Times. July 28, 2011. Available at: <http://www.nytimes.com/2011/07/29/business/the-epocrates-app-provides-drug-information-and-drug-ads.html>. Accessed by 10.06.2015.
- Neuman J., Korenstein D., Ross J.S., et al. Prevalence of financial conflicts of interest among panel members producing clinical practice guidelines in Canada and United States: cross sectional study. BMJ 2011;343:d5621.
- European Society of Cardiology. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J 2013;34:2949-3003.
- Fox K., Ford I., Steg P.G., Tardif J.-C., et al. Ivabradine in Stable Coronary Artery Disease without Clinical Heart Failure. N Engl J Med 2014;371:1091-9.
- Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y.H., et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2010;31:2369-429.
- Connolly S.J., Camm A.J., Halperin J.L., et al. Dronedrone in High-Risk Permanent Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011;365(24):2268-76.
- 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol 2014;64(21):e1-e76.
- Campbell E.G., Gruen R.L., Mountford J., et al. A National Survey of Physician-Industry Relationships. N Engl J Med 2007;356:1742-50.
- Henry D., Doran E., Kerridge I., et al. Ties That Bind: Multiple Relationships Between Clinical Researchers and the Pharmaceutical Industry. Arch Intern Med 2005;165:2493-6.
- Sierles F.S., Brodkey A.C., Cleary L.M. et al. Medical Students' Exposure to and Attitudes About Drug Company Interactions: A National Survey. JAMA 2005;294:1034-42.
- Kesselheim A.S., Robertson C.T., Siri K., et al. Distributions of Industry Payments to Massachusetts Physicians. N Engl J Med 2013;368(22):2049-52.
- Access Monitor 2013: executive summary. ZS, July 2013. Available at: <http://www.zsassociates.com/publications/videos/accessmonitor-2013-executive-summary.aspx>. Accessed by 10.06.2015.
- Steinbrook R. Conflicts of Interest at the NIH - Resolving the Problem. N Engl J Med 2004;351:955-7.
- Steinbrook R. Financial Conflicts of Interest and the Food and Drug Administration's Advisory Committees. N Engl J Med 2005; 353(2):116-8.
- Lurie P., Almeida C.M., Stine N. et al. Financial Conflict of Interest Disclosure and Voting Patterns at Food and Drug Administration Drug Advisory Committee Meetings. JAMA 2006;295:1921-8.
- Bauchner H., Fontanarosa P.B. Restoring Confidence in the Pharmaceutical Industry. JAMA 2013;309(6):607-9.

Поступила: 31.03.2015

Принята в печать: 01.06.2015

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НАРУШЕНИЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ФОКУС НА АНАЛИЗ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Э.Б. Ахмедова*, Б.У. Марданов, М.Н. Мамедов

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины

101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Рассматривается особенность вариабельности ритма сердца (ВРС) у пациентов с ишемической болезнью сердца, у больных с жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца, а также у пациентов с сахарным диабетом (СД). Установлено, что имеется достоверная связь между вегетативной регуляцией сердечно-сосудистой системы и смертностью от сердечно-сосудистых причин. Реакции вегетативной нервной системы (ВНС) могут служить провоцирующим фактором развития аритмий у больных с патологическими изменениями в сердце. Существует ряд методов определения нарушений ВНС, среди которых основным и информативным является анализ ВРС в покое. У пациентов с острым инфарктом миокарда, нарушениями сердечного ритма и с СД резко снижаются показатели ВРС, прогнозируя высокий риск смерти. У больных СД лидирующей причиной смерти является кардиальная автономная нейропатия, с развитием «немой» ишемии и безболевого инфаркта миокарда. Для ранней диагностики и предотвращения развития осложнений в виде внезапной смерти, необходимо оценивать вегетативную регуляцию сердечного ритма.

Ключевые слова: сахарный диабет, автономная нейропатия, вариабельность сердечного ритма.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(4):426-430

Disorders of the autonomic nervous system in the cardiology practice: focus on the analysis of heart rate variability

E.B. Akhmedova*, B.U. Mardanov, M.N. Mamedov

State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Heart rate variability (HRV) in patients with ischemic heart disease, a life-threatening heart rhythm disorders, as well as diabetes mellitus (DM) is considered. A significant association between the autonomic regulation of the cardiovascular system and death from cardiovascular causes is identified. The reactions of the autonomic nervous system (ANS) can serve as a precipitating factor of arrhythmias in patients with heart disorders. Analysis of HRV at rest is the main and informative method for determination of the ANS disorders. HRV decreases greatly in patients with acute myocardial infarction, cardiac arrhythmia, and DM, predicting a high risk of death. The leading cause of death in diabetic patients is cardiac autonomic neuropathy, with the development of "silent" ischemia and painless myocardial infarction. Autonomic regulation of the heart rate should be assessed for early diagnosis and prevention of complications in the form of sudden death.

Key words: diabetes mellitus, autonomic neuropathy, heart rate variability.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(4):426-430

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sun7-85@mail.ru

Введение

Исследования последних двух десятилетий свидетельствуют о наличии достоверной связи между вегетативной регуляцией сердечно-сосудистой системы и смертностью от сердечно-сосудистых причин, включая внезапную смерть [1]. Внезапная смерть представляет собой значительную угрозу, и выявление лиц с риском этого события имеет большое медико-социальное значение. В качестве маркеров вагусной активности, уменьшение которых повышает риск развития внезапной смерти у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), рассматриваются: чувствительность барорефлекса, вариабельность частоты сердечных сокращений (ЧСС) и степень ее восстановления после нагрузочных тестов [2]. Установлено, что реакции вегетативной нервной системы (ВНС) служат триггерным фактором развития нарушений ритма сердца у больных с органической патологией сердца, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), гипертрофию левого желудочка, дилатации полостей и наличие допол-

нительных путей проведения [3]. Факты, доказывающие наличие взаимосвязи между предрасположенностью к фатальным аритмиям и дисбалансом вагусной и симпатической активности, определяют развитие области исследований, посвященных изучению количественных параметров активности ВНС [1].

На сегодняшний день существует ряд методов определения нарушений вегетативной нервной системы:

- Ортоклиностатическая проба, которая рассматривается как гемодинамическая проба, так проба на вегетативное обеспечение деятельности;
- Ортоклиностатическая проба с одновременным изучением вариабельности ритма сердца (ВРС);
- Анализ ВРС в покое.

Существуют несколько видов анализа ВРС в покое (табл. 1).

Вариабельность сердечного ритма имеет свои особенности при различных патологиях, и наиболее часто рассматривается при таких заболеваниях, как ИБС, инфаркт миокарда (ИМ), нарушения сердечного ритма и сахарный диабет (СД).

Оценка вариабельности сердечного ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца и после острого инфаркта миокарда

При ИБС происходит существенная перестройка автономной нервной системы сердца, что связано с ана-

Сведения об авторах:

Ахмедова Эсмеральда Биннатовна – м.н.с. лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний ГНИЦ ПМ

Марданов Баходир Умарович – к.м.н., с.н.с.

той же лаборатории

Мамедов Мехман Ниязиевич – д.м.н., профессор, руководитель той же лаборатории

Таблица 1. Методы анализа вариабельности ритма сердца в покое

- Статистические методы
- Геометрические методы (вариационная пульсометрия)
- Автокорреляционный анализ
- Корреляционная ритмография-скаттерография
- Спектральные методы анализа ВРС
- Другие методы анализа ВРС
- Методы нелинейной динамики

томическими и с функциональными сдвигами. Это ведет к нарушению как симпатических, так и парасимпатических регуляторных влияний. Особого внимания заслуживает активация симпатoadренальной системы и снижение активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, связанные и с развитием общего адаптационного синдрома, и со значительной структурной перестройкой миокарда. Это обуславливает рост электрической нестабильности миокарда, и, как следствие, развитие жизнеугрожающих нарушений ритма сердца. С другой стороны, изменения структуры миокарда органической природы, в свою очередь, оказывают значимое влияние на регуляторные процессы автономной нервной системы. Так, ряд клинических исследований показали значительную супрессию парасимпатической активности в остром и подостром периодах ИМ, когда отмечается максимальный риск развития злокачественных нарушений ритма сердца [1].

Разработка способов медикаментозного воздействия на ВРС у пациентов с перенесенным ИМ базируется на результатах многочисленных исследований, показывающих взаимосвязь между показателем внезапной смерти и снижением вариабельности ритма сердца в постинфарктном периоде. Показателями снижения ВРС являются изменения временных параметров (уменьшение SDNN и SDANN) и характеристик спектрального анализа (снижение общей спектральной мощности, уменьшение высокочастотной и увеличение низкочастотной составляющих спектра, изменение их соотношения), а также нивелирование разницы между средними значениями ЧСС в дневное и ночное время [4]. Помимо этого, существуют исследования, демонстрирующие связь между показателями ВРС и локализацией ИМ, характером и выраженностью коронаросклероза, а также результатами нагрузочных проб [4]. Так, например, ВРС оказалась значительно ниже у больных с крупноочаговым ИМ по сравнению с пациентами с ИМ без зубца Q. По результатам исследования Huang J. и соавт. (1995), где анализировалась ВРС у пациентов с нестабильной стенокардией, перенесших ИМ, а также у здоровых лиц, выявлено, что все временные и частотозависимые параметры вариабельности ритма у постинфарктных пациентов были снижены по сравнению с

контрольной группой ($p < 0,001$). При этом значимых различий в показателях между пациентами с нестабильной стенокардией и ИМ не выявлено [5].

К настоящему времени нет единодушного мнения, рассматривать ли снижение ВРС как часть патогенетического механизма внезапной смерти больных с ИМ, или – в качестве предиктора неблагоприятного прогноза. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что снижение ВРС является не только результатом повышенного симпатического или сниженного вагусного тонуса, обусловленного дисфункцией желудочков, но также отражает их дисбаланс, что, как известно, входит в патогенетическое звено развития желудочковых аритмий и аритмической смерти [1].

В консенсусе Рабочей группы по изучению ВРС Европейского общества кардиологов и Северо-Американского общества электрофизиологов приведены положения о клиническом значении анализа ВРС у пациентов с ишемической болезнью сердца. Согласно документу:

- Сниженная ВРС является независимым предиктором повышенного риска возникновения жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти у больных, перенесших ИМ [4].
- С целью изучения прогноза заболевания, оценку ВРС необходимо проводить не ранее чем через 1 неделю после ИМ, либо к окончанию стационарного этапа лечения.
- Прогностическая ценность оценки ВРС прямо зависит от продолжительности регистрации ЭКГ, ввиду чего с целью риск-стратификации больных рекомендуется 24-часовая запись. Кратковременная (5-минутная) регистрация ЭКГ может использоваться только в качестве скрининг-метода для выявления лиц, нуждающихся в более глубоком обследовании.
- Значения стандартного отклонения средней всех синусовых интервалов R-R за 24 часа (SDNN) менее 50 мсек или индекс вариабельности менее 15 свидетельствуют о высоком риске развития желудочковой тахикардии и аритмической смерти.
- Прогностическая значимость ВРС возрастает при совместном анализе с параметрами эхокардиографии, данными холтеровского мониторирования сигналу-усредненной ЭКГ.

Вариабельность сердечного ритма, внезапная сердечная смерть, жизнеугрожающие нарушения ритма сердца

Установлено, что вследствие периодического изменения тонуса симпатического и парасимпатического отдела центральной нервной системы, при достаточно продолжительной записи ЭКГ, регистрируются определенные отклонения ритма от его средней частоты. Эти

периодические колебания носят название ВРС, и являются одним из предикторов опасных для жизни нарушений ритма сердца.

Наиболее изучены изменения параметров ВРС у больных ИБС, в частности – инфарктом миокарда. Так, доказано, что в остром периоде ИМ наблюдается повышение тонуса симпатической нервной системы, и, наоборот, супрессия активности парасимпатической нервной системы. Тем самым уменьшается вагусное влияние, которое обеспечивает повышенный порог фибрилляции желудочков (ФЖ), так называемую «антиаритмическую защиту». Симпатическая гиперактивация на данном фоне и приводит к развитию, в том числе, фатальных аритмий. В ряде исследований отмечено, что относительный прирост низкочастотных и снижение высокочастотных составляющих спектра у больных ОИМ сохраняется в течение первых месяцев после ИМ, когда высок риск аритмических осложнений, но с течением времени данный дисбаланс несколько нивелируется. Значимыми выводами исследований в данной области является то, что ВРС рассматривается как независимый предиктор развития устойчивой желудочковой тахикардии, ФЖ и внезапной смерти, наряду с такими факторами, как регистрация позднего потенциала желудочков, желудочковая экстрасистолия высоких градаций и снижение фракции выброса левого желудочка. При этом отмечено, что ВРС более четко коррелирует с риском внезапной смерти, нежели другие факторы. Тем не менее, прогностическая ценность положительного результата этой методики остается довольно низкой (около 20%), ввиду чего рекомендуется использовать ее в комбинации с другими методами диагностики. Данный метод в большей степени остается маркером дисбаланса ВНС, а после – показателем тяжести заболевания [6].

По результатам анализа 105 случаев внезапной смерти Simon S. и соавт. [7] предприняли попытку классифицировать их. Они предложили разделение на 3 группы: (1) первичная аритмия, (2) нарушения ритма вследствие острой ишемии и (3) аритмии, обусловленные недостаточностью насосной функции. 50 (47,6%) случаев смерти были классифицированы как аритмические, 46 (43,8%) – как ишемические и 9 (8,6%) – смерть наступила в результате систолической дисфункции.

Стоит отметить, что основные патофизиологические механизмы внезапной смерти полностью не изучены, хотя большинство этапов тонатогенеза раскрыты довольно ясно. Так, установлено, что главенствующим моментом является ФЖ, однако ее триггерные механизмы изучены не до конца. Предложено несколько теорий развития ФЖ:

1) первичная ФЖ, не связанная с ишемией миокарда, но обусловленная различными нарушениями

нейрогуморальной регуляции деятельности сердца;

2) ФЖ вследствие ишемии миокарда и гиперкатахоламинемии, особенно, из-за увеличения выброса их нервными окончаниями в зоне ишемии;

3) психоэмоциональный стресс, который также может вызывать структурные повреждения миокарда.

Выделяют первичную и вторичную ФЖ, осложняющую острый ИМ (менее 48 час от начала симптомов), и, в основном, обусловленную электрической нестабильностью миокарда в зоне инфаркта. Как было сказано выше, для надежного прогноза летальности после перенесенного ИМ необходима сочетанная оценка показателей ВРС и фракции выброса левого желудочка.

Диабетическая автономная нейропатия: особенности вариабельности сердечного ритма

Известно, что СД, в связи прогрессированием его распространенности и высокой коморбидностью, является актуальной медицинской и социальной проблемой, наряду с ССЗ и онкологической патологией. Средняя распространенность СД в Европейском регионе составляет 8,1% от всего населения. Согласно прогнозам, к 2030 г. этот показатель увеличится до 9,5%, что составит 64 млн. человек [8]. Согласно данным, приведенным IDF (2014), распространенность СД в Российской Федерации (РФ) на 2011 г. составила 11,5% для взрослого населения, или приблизительно – 12 593 150 человек [9].

Рост заболеваемости СД 2 типа связан с изменениями в образе жизни, рационе питания и ожирением. Медико-социальная значимость СД заключается в ранней потере трудоспособности и развитии осложнений.

Известно, что у 2/3 пациентов с СД 2 типа причиной смерти являются макрососудистые осложнения, к числу которых относятся ИБС, мозговой инсульт и периферический атеросклероз [10-12]. По литературным данным основной причиной развития осложнений и смертности среди лиц с СД 1Т является микроангиопатия, в частности, нефропатия [11].

Диабетическая кардиальная автономная нейропатия (ДАКН) – наиболее частое осложнение СД, что служит лидирующей причиной снижения качества жизни таких больных, развития фатальных нарушений сердечного ритма, безболевых инфарктов миокарда, инвалидизирующих ампутаций [13, 14]. Как известно, она является наиболее распространенной формой автономной нейропатии. Развитие ДАКН связано с диабетическим поражением чувствительных (сенсорных), автономных (вегетативных) и двигательных (моторных) отделов периферической нервной системы (San Antonio Consensus Statement, 1988).

По данным российских ученых, пациенты с ДАКН умирают в течение 5-7 лет, причем, половина из них

Таблица 2. Клинические проявления диабетической кардиальной автономной нейропатии [по 16]

1. Тахикардия покоя
2. Фиксированный «ригидный» сердечный ритм
3. Безболевая ИБС, в том числе безболевого инфаркт миокарда
4. Ортостатическая гипотензия: • нарушение реакции периферических сосудов на ортопробу • неспособность сердца увеличить частоту сердечных сокращений • снижение или отсутствие реакции на ортостаз системы ренин-ангиотензин-альдостерон
5. Сосудистая гиперчувствительность к катехоламинам
6. Снижение толерантности к физической нагрузке: • снижение ударного объема крови • неспособность сердца увеличить частоту сердечных сокращений • снижение ударного объема на нагрузку
7. Изменения ЭКГ (увеличение или дисперсия Q-T интервала, флюктуации сегмента ST, инверсия положительного зубца T, псевдокоронарный подъем сегмента ST)
8. Отечный синдром

умирает в первые 2,5 года болезни. Неблагоприятный прогноз ДАКН становится особенно актуальным в случаях «немой» ишемии и безболевого инфаркта миокарда. В исследовании Valensi и соавт. (2001), продолжавшемся 4,5 года, зарегистрировано развитие серьезных кардиоваскулярных осложнений у 50% больных с ДАКН, протекающей с бессимптомной ишемией [15]. Клинические проявления ДАКН (табл. 2) достаточно вариабельные и, в основном, носят неспецифический характер.

Одно из частых клинических проявлений ДАКН – нарушение суточного ритма артериального давления (АД), и симптомы денервации сердца. Из электрокардиографических параметров неблагоприятным прогностическим фактором является удлинение QT-интервала и увеличение дисперсии QT-интервала у больных с СД, что ассоциируется с повышением риска фатальных аритмий [16].

ДАКН потенциально может развиваться практически у всех больных СД, но выделены определенные факторы риска. Так, к наиболее значимым относятся: давность СД, возраст пациентов, длительность бесконтрольного периода гликемии. Кроме того, ДАКН может сочетаться и с другими факторами макроваскулярных осложнений СД, таких, как АГ и дислипидемия. Согласно данным D. Ziegler и соавт. (1992) поражение нервной

системы может быть как следствием, так и предиктором самого СД, т.е. развиваться задолго до первой диагностики диабета [16].

Развитие ДАКН ожидаемо оказывает влияние на показатели ВРС больных СД. Так, установлено, что у пациентов с СД показатели ВРС снижаются, и данный факт может рассматриваться в качестве доклинического признака нейропатии, и использоваться для ранней диагностики последней. В то же время у данной категории больных снижение ВРС также коррелирует с риском развития внезапной смерти. Согласно данным Соколова Е.В. и соавт. (1996) показатели ВРС за 24 часа характеризуются высокой чувствительностью для ранней диагностики ДАКН по сравнению с другими методиками [17]. Большинство исследований рекомендуют использование показателя SDNN и SDNN50. Однако стоит отметить, что и эта методика не абсолютна по своей информативности [18].

Заключение

В настоящее время определение ВРС признано наиболее информативным не инвазивным методом количественной оценки вегетативной регуляции сердечного ритма. Показатели ВРС отражают жизненно важные показатели управления физиологическими функциями организма – вегетативный баланс и функциональные резервы механизмов его управления. Анализируя показатели ВРС, возможно не только оценивать функциональное состояние организма, но и следить за динамикой патологических состояний. Так, при снижении ВРС, например, у пациентов, перенесших ИМ, можно прогнозировать повышенный риск возникновения угрожающих жизни желудочковых аритмий и внезапной смерти, что позволяет предпринять своевременные меры для их предотвращения. В то же время снижение показателей ВРС у больных с СД дает возможность ранней диагностики нейропатии и применения комплекса терапевтических воздействий для предотвращения развития микрососудистых осложнений.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-65.
2. Joven X., Empena J.P., Schwartz P.J. et al. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005; 352(19): 1951-8.
3. Carney R.M., Blumenthal J.A., Freedland K.E. et al. Low heart rate variability and the effect of depression on post-myocardial infarction mortality. *Arch Intern Med* 2005; 165(13): 1486-91.
4. Bigger J. T. Jr, Fleiss J. L., Rolnitzky L. M. et al. The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 927-34.
5. Huang J., Sopher S. M., Leatham E. et al. Heart rate variability depression in patients with unstable angina. *Am Heart J* 1995; 130: 772-9.
6. Bokeria L.A., Bokeria O.L., Volkovskaya I.V. Heart rate variability: methods of measurement, interpretation and clinical use. *Annali Aritmologii* 2009; 4: 29. In Russian (Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Волковская И.В. Вариабельность сердечного ритма: методы измерения, интерпретации, клиническое использование. *Аннaлы Аритмологии* 2009; 4: 29).
7. Simon S. R., Powel L. H., Bartzokis T. C., Hoch D. H. A new system for classification of cardiac death as arrhythmic, ischemic, or due to myocardial pump failure. *Am J Cardiol* 1995; 76(12): 896-8.
8. World Health Organization. Diabetes Programme. Country and regional data on diabetes. Available at: http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/. Verified 08/20/2015.
9. Unwin N, Gan D, Whiting D. The IDF Diabetes atlas: providing evidence, raising awareness and promoting action. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 2-3.
10. Bissinger A, Ruxer J, Ahmed RB, Lubinski A. Heart rate turbulence in patients with poorly controlled diabetes mellitus type 2. *Arch Med Sci* 2014;10(6):1073-7.
11. Dedov II, Balabolkin MI, Klebanova EM, et al. Diabetes mellitus: pathogenesis, classification, diagnosis and treatment. Manual for physicians. Moscow: ESC RAMS; 2003. In Russian (Дедов И.И., Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., и др. Сахарный диабет: патогенез, классификация, диагностика и лечение. Пособие для врачей. Москва: ЭНЦ РАМН; 2003).
12. Healthcare in Russia. The official publication of the Federal State Statistics Service. Moscow: Rosstat; 2009. In Russian (Здравоохранение в России. Официальное издание Федеральной службы государственной статистики. Москва: Росстат; 2009).
13. Pop-Busui R, Cleary PA, Braffett BH, et al.; DCCT/EDIC Research Group. Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left ventricular dysfunction: DCCT/EDIC study (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). *J Am Coll Cardiol* 2013;61(4):447-54.
14. Moon SS, Choi YK, Seo HA, et al. Relationship between cardiovascular autonomic neuropathy and coronary artery calcification in patients with type 2 diabetes. *Endocr J* 2010;57(5):445-54.
15. Valensi P1, Sachs RN, Harfouche B, et al. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care* 2001;24(2):339-43.
16. Ziegler D, Gries FA, Spüler M, Lessmann F. The epidemiology of diabetic neuropathy. *Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group. J Diabetes Complications* 1992;6(1):49-57.
17. Sokolov E.V. Diabetic Heart: cardiomyopathy causes the development. *Problemi endokrinologii* 1996; 6:14-6. In Russian (Соколов Е.В. Диабетическое сердце: причины развитие кардиомиопатии. *Проблемы Эндокринологии* 1996; 6:14-6).
18. Chun MY, Park HK, Hwang HS, et al. The Association between Symptoms of Autonomic Neuropathy and the Heart Rate Variability in Diabetics. *Korean J Fam Med* 2011;32(5):292-8.

Поступила: 31.07.2015

Принята в печать: 05.08.2015

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИТОПРОТЕКТОРОВ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ НА ПРИМЕРЕ КАЛЬЦИНИРОВАННОГО АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Н.Ю. Карпова¹, М.А. Рашид^{2*}, Н.А. Шостак¹, И.В. Погонченкова², Т.В. Казакова¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова
117997, Москва, ул. Островитянова, 1

² Городская больница №56. 117152, Москва, Загородное шоссе, 18А

Рассматриваются вопросы патогенеза кальцинированного аортального стеноза и ишемической болезни сердца в пожилом возрасте. Отмечена актуальность раннего выявления стенокардии, обмороков и одышки с учетом их стертого и неспецифического течения для своевременного выявления порока сердца. Приведены современные научные взгляды на биоэнергетику сердечной мышцы и ее роль в генезе хронической сердечной недостаточности. Особое внимание уделено месту цитопротекторов, в частности триметазидина, в ведении больных с кардиальной патологией.

Ключевые слова: кальцинированный аортальный стеноз, ишемическая болезнь сердца, цитопротекторы, триметазидин, биоэнергетика сердца.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(4):431–437

Prospects for cytoprotectors use in the elderly patients through the example of calcified aortic stenosis and ischemic heart disease

N.Yu. Karpova¹, M.A. Rashid^{2*}, N.A. Shostak¹, I.V. Pogonchenkova², T.V. Kazakova¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovitjanova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

² Moscow City Hospital №56. Zagorodnoye shosse, 18A, Moscow, 117152 Russia

Issues of pathogenesis of the calcified aortic stenosis and ischemic heart disease in the elderly are considered. The relevance of early detection of angina, syncope, and dyspnea in view of their non-specific and subclinical course for early detection of heart disease is specified. Current scientific views on the myocardial bioenergy and its role in the genesis of chronic heart failure are presented. Particular attention is paid to the place of cytoprotectors, especially trimetazidine, in the management of patients with cardiac diseases.

Key words: calcified aortic stenosis, ischemic heart disease, cytoprotectors, trimetazidine, heart bioenergy.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(4):431–437

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): miran68@mail.ru

Введение

Болезни пожилых лиц являются актуальной проблемой современного здравоохранения. Это обусловлено рядом причин: неуклонным старением человеческой популяции, концентрацией классических факторов риска и острых сердечно-сосудистых событий [артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), нарушения мозгового кровообращения, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), нарушения ритма сердца, сахарный диабет (СД) и др.], а также появлением множества комор-

бидных состояний (хроническая болезнь почек, анемии, онкологическая патология) [1].

Ишемическая болезнь сердца – заболевание, обусловленное атеросклерозом коронарных артерий, в течение последних десятилетий является главной причиной смертности населения в экономически развитых странах [2]. Ежегодно в Российской Федерации от сердечно-сосудистых заболеваний умирает более 1 млн человек, т.е. примерно 700 человек на 100 тыс населения. ИБС часто развивается у трудоспособных, творчески активных лиц, существенно ограничивая их социальную и трудовую активность, усугубляя социально-экономические проблемы в обществе [3,4].

Наряду с АГ и ИБС третье место по распространенности среди кардиальной патологии занимают болезни аортального клапана, в структуре которых более 90% отводится кальцинированному аортальному стенозу (КАС). В целом кальцинирующее поражение клапанов аорты встречается у 25% лиц в возрасте старше 65 лет [5].

В общей популяции распространенность КАС колеблется от 2% до 5%. В связи с демографическими тенденциями в мире ближайшие десятилетия ожидается существенный прирост числа пожилых лиц с КАС [6].

Сведения об авторах:

Карпова Нина Юрьевна – д.м.н. профессор кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Рашид Михаил Акрамович – к.м.н., врач-терапевт городской больницы №56 Москвы

Шостак Надежда Александровна – д.м.н. профессор, зав. кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Погонченкова Ирэна Владимировна – д.м.н., главный врач городской больницы №56 Москвы

Казакова Татьяна Вячеславовна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Кальцинированный аортальный стеноз и ишемическая болезнь сердца: коморбидность в пожилом возрасте

Ишемическая болезнь сердца и КАС могут сосуществовать вместе. Наличие тяжелого КАС влечет за собой увеличение риска возникновения инфаркта миокарда и внезапной смерти на 50% в сравнении с общей популяцией [5]. Однако по результатам работ J. Ortlepp и соавт. (2003) ни один из традиционных факторов риска ИБС, в том числе и гиперхолестеринемия, не наблюдался у пациентов с КАС чаще, чем у больных ИБС, несмотря на старший возраст последних [7]. Также не более чем у половины пациентов с КАС обнаруживаются признаки атеросклеротического поражения коронарных артерий, и лишь у незначительной части больных с ИБС отмечаются признаки аортального стеноза [8]. В тоже время КАС и ИБС обладают рядом общих клинических факторов риска, с различной степенью выраженности (курение, АГ, СД, дислипидемия, хроническая болезнь почек, дисфункция эндотелия). Сходство двух заболеваний прослеживается и на морфологическом уровне наличием окисленных липопротеидов, кальцинирующих узелков и признаков воспаления в зоне поражения [9].

Однако если в атеросклеротической бляшке соседство макрофагов/моноцитов и окисленных липопротеидов неизбежно приводит к развитию некроза (минус ткань), в кальцинированных клапанах происходит обратное – накопление коллагена, уплотнение его структуры, формирование костного матрикса (плюс ткань) [10,11].

В последнее время в литературных источниках обсуждается механизм формирования ранних изменений в клапанах аорты в пожилом возрасте. Благодаря работам С. Otto легкое центральное фокальное утолщение створок клапана аорты получило название аортальный склероз (АСК) или стадия А по дефинициям Американской ассоциации сердца и Американского колледжа кардиологов (ACC/ANA) [12,13].

Патогенетические особенности симптомов аортального стеноза

Особой проблемой является своевременное выявление симптомов аортального стеноза, появление которых снижает продолжительность жизни до 2-3 лет. Грозной манифестацией КАС может служить внезапная смерть, частота которой в бессимптомную фазу заболевания составляет 0-5% с возрастанием до 8-34% при возникновении симптомов порока [14]. Классическая триада симптомов аортального стеноза (стенокардия, обмороки и одышка) в пожилом возрасте имеет стертое и неспецифическое течение.

Наряду со стенозирующим коронаросклерозом (при наличии сопутствующей ИБС) возникновение стено-

кардии при КАС связано с уменьшением коронарного резерва, перераспределением кровотока в ущерб эндокарду, повышением напряжения стенки миокарда, выраженной гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), а также – с возникновением патологического «реверсивного оттока крови» из коронарных артерий в систолу желудочков. Не менее половины случаев болей в сердце обусловлены мультиморбидностью пожилых пациентов и имеют экстракардиальный характер [15].

Синкопальные состояния (обмороки) при КАС нередко протекают под маской приступов необъяснимой «пепельной слабости» и головокружений, вследствие кардиогенных и ортостатических причин, грозным осложнением которых являются падения с последующими переломами опорных частей скелета. Причиной синкопальных состояний являются: обструкция выходного тракта левого желудочка (ЛЖ) сердца, нарушения ритма и проводимости, снижение вазомоторного тонуса, синдром гиперчувствительности каротидного синуса, гиперактивация механорецепторов сердца, возрастное снижение количества пейсмекерных клеток [16,17].

Важным исходом большинства кардиальных заболеваний является ХСН, протекающая по типу систолической и/или диастолической дисфункции миокарда, возникающей как вследствие органического, так и функционального поражения сердца. В развитых странах средняя частота встречаемости ХСН у взрослых лиц составляет 1-2% и увеличивается с возрастом, достигая более 10% в возрастной группе старше 70 лет [18].

Одышка нередко является первым и единственным клиническим симптомом аортального стеноза. При первичном обследовании ХСН III-IV функционального класса по NYHA отмечается у 86% пациентов с КАС. Причиной данного факта является диастолическая дисфункция, повышенная жесткость миокарда ЛЖ, неоднородная избыточная ГЛЖ, а также накопление коллагена в миокарде с изменением его поперечной исчерченности [19,20]. Описаны два варианта тахипноэ при КАС: а) пароксизмальная ночная одышка вследствие снижения симпатического и повышения парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы, вызванных кальцинозом проводящей системы и снижением количества пейсмекерных клеток с возрастом; б) приступы кардиальной астмы/альвеолярного отека легких, возникающих внезапно, чаще ночью без других проявлений ХСН из-за неуточненных нейрогуморальных механизмов [10].

Биоэнергетические особенности мышц сердца – возможности применения цитопротекторов

В настоящее время среди ведущих кардиологов обсуждается гипотеза «энергетического голода», рас-

смагивающая недостаточное образование АТФ, в том числе и вследствие повышения уровня окисления жирных кислот, в качестве пускового механизма дисфункции миокарда [21]. Известно, что сердечная мышца является основным потребителем энергии в организме человека. Энергия сохраняется в виде АТФ и фосфокреатина (ФК), который образуется путем фосфорилирования креатина креатинкиназой, донатором фосфатных групп является АТФ. Сердце потребляет 1 ммоль АТФ в сек, что требует восполнения содержания креатина и АТФ каждые 20 сек. Поскольку сердечная мышца получает более 90% энергии благодаря «дыхательному циклу митохондрий», она является тканью с высокой окислительной способностью, вследствие чего соотношение потребления кислорода и работы миокарда носит линейный характер [22].

Классически ХСН описывается как неспособность сердца обеспечить доставку питательных веществ, требующихся организму. Это несоответствие может быть вызвано: 1) неспособностью доставки – хроническая гипоксия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, дефекты митохондрий (генетические или токсические факторы); 2) увеличением нагрузки – АГ, аортальные пороки сердца; 3) повреждением миокарда; 4) неэффективным расходом АТФ, приводящим к исчезновению запасов энергии. Любая хроническая перегрузка миокарда запускает адаптивный процесс, включающий ГЛЖ, функциональное и метаболическое ремоделирование. Однако в случае превышения нагрузкой адаптивных возможностей миокарда, или длительного существования нагрузки, гипертрофия становится дезадаптивной, прогрессирует расширение полости желудочков, возникает сократительная дисфункция с исходом в ХСН. Появление ХСН всегда связано с «нейроэндокринным взрывом», активацией внутриклеточных сигнальных систем, внеклеточным ремоделированием и механической перегрузкой [23]. Энергетический голод в той или иной степени проявляется на различных этапах энергетического метаболизма сердца.

В отношении потребления энергетического субстрата сердце считается «всеядным», т.е. способным окислять жирные кислоты (предпочтительный субстрат), углеводы, кетоновые тела, лактат и даже аминокислоты. Такая метаболическая пластичность позволяет сердцу адаптироваться к изменениям нагрузки, количества субстрата, уровню циркулирующих гормонов и коронарного кровотока, а также к состоянию общего метаболизма в организме путем выбора предпочтительного энергетического субстрата в каждом случае. В настоящее время эта сфера биохимии человека является наиболее изучаемой. Несмотря на противоречивые результаты работ, ряд положений считается доказанным [24-28]:

- В ходе адаптивной фазы гипертрофии миокарда происходит смещение метаболизма от жирных кислот к окислению глюкозы

- Метаболическая адаптация больше зависит от характера инициирующего фактора гипертрофии, чем от ее выраженности

- Стимулы ГЛЖ могут быть физиологическими (физическая нагрузка, беременность) или патологическими (АГ)

- Физическая активность увеличивает энергетическую емкость митохондрий (окисление жирных кислот), а АГ – понижает ее.

Для дезадаптивной фазы ГЛЖ, сопровождающейся проявлениями ХСН, типично:

- Угнетение метаболизма жирных кислот в миокарде через нарушение каскада PPAR α /RXR α (активированный рецептор пролифератора пероксисом) [26]

- Снижение активности гликолитического каскада [29]

- Недостаточное образование АТФ и нарушение ее утилизации [30]

- Усиление чувствительности митохондрий к кальцию и свободно-радикальным соединениям, с внезапным повышением проницаемости их мембран, некрозом и/или апоптозом кардиомиоцитов [31]

- Нарушение биогенеза митохондрий (экспрессия митохондриальных белков с соответствующим молекулярным контролем, синтез фосфолипидов, импорт митохондриальных белков, а также формирование сети митохондрий) вследствие угнетения основного регуляторного каскада PGC-1 α (γ -коактиватор ряда рецепторов пролифератора пероксисом), активирующего большинство транскрипционных факторов, таких как ядерные респираторные факторы (NRFs), эстроген связанные рецепторы (ERRs) и PPARs, регулирующих различные аспекты энергетического метаболизма (биогенез митохондрий, окисление жирных кислот, образование антиоксидантов). В настоящее время нарушения в системе PGC-1 α считаются «метаболической сигнатурой» ХСН [32]

- Появление множества дефектов различных локусов ДНК, кодирующих образование белков митохондрий и кардиолипина, связанное с подавлением митохондриального транскрипционного фактора A (nuclear-encoded mitochondrial transcription factor A, TFAM) [33]

- Срыв системы «качественного отбора митохондрий» [34]

- Истощение запасов основного энергетического субстрата – фосфокреатина и нарушения в системе креатинкиназ [35]

- Прогрессирующее разрушение цитоскелета клеток. Прежде всего, это касается микротубул и промежуточных филаментов [36].

Таким образом, в настоящее время описаны различные механизмы нарушений энергетического обмена при ХСН на уровне утилизации субстрата, структуры и функции митохондрий, состояния цитоскелета, транспорта энергетических фосфатов, целостности мембранных фосфолипидов и т.д. Примечательно, что действия ряда известных кардиологических препаратов (ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы), медицинских манипуляций (ресинхронизирующая терапия) рассматриваются в настоящее время через призму энергетического обмена. Благодаря вышеперечисленному, удастся в той или иной мере лишь уменьшить потребление энергии сердцем [37].

Современные возможности метаболической терапии – место триметазидина

В настоящее время резервы метаболической терапии остаются ограниченными. Предполагаемыми механизмами цитопротекции считаются [38]:

- торможение окисления свободных жирных кислот путем блокирования фермента 3-кетоацил-КоА-тиолазы (3-KAT), за счет чего обеспечивается аэробный гликолиз, в том числе, при наличии ишемии и гипертрофии миокарда (триметазидин)
- усиление поступления глюкозы в миокардиоциты (раствор глюкоза-калий-инсулин)
- стимуляция окисления глюкозы (L-карнитин)
- восполнение запасов макроэргов (фосфокреатин);
- улучшение трансмиокардиального транспорта NAD^+/NADH (аминокислоты)
- открытие K^+ -АТФ-каналов (никорандил).

В середине 1980-х годов было разработано вещество триметазидин (ТМД), принципиальной особенностью которого является прямое воздействие на ишемизированный миокард, что приводит к более рациональному использованию поступающего кислорода. Триметазидин является первым (и на сегодняшний день единственным) препаратом метаболического действия, сопоставимым по антиангинальному эффекту с блокаторами β -адренорецепторов, блокаторами кальциевых каналов и нитратами.

Механизм действия триметазидина связан с:

- ингибированием 3-кетоацил-КоА-тиолазы, что приводит к снижению β -окисления жирных кислот и стимуляции окисления глюкозы
- нормализацией структурной организации сократительного миокарда [39]
- оптимизацией функции миокарда в условиях ишемии за счет снижения продукции протонов и ограничения внутриклеточного накопления Na^+ и Ca^{2+}
- ускорением обновления мембранных фосфолипидов и защитой мембран от повреждающего действия длинноцепочечных ацильных производных.

Указанные процессы помогают сохранить в кардиомиоцитах необходимый уровень АТФ, снизить внутриклеточный ацидоз и избыточное накопление ионов кальция. Таким образом, противоишемическое действие триметазидина осуществляется на уровне миокардиальной клетки за счет изменения метаболических процессов, что позволяет клетке повысить эффективность использования кислорода в условиях его сниженной доставки и, таким образом, сохранить функции кардиомиоцита [40].

В работах Косарева В.В. и соавт. обобщен опыт применения триметазидина у больных с различными формами ИБС и хронической сердечной недостаточностью [38,40,41]. Показано, что добавление триметазидина к стандартной схеме терапии ИБС снижает частоту приступов стенокардии, немой ишемии миокарда по данным суточного ЭКГ мониторингирования, повышает толерантность к физической нагрузке. При инфаркте миокарда применение триметазидина способствует уменьшению числа зон акинеза и гипокинеза по результатам эхокардиографии (ЭхоКГ), снижению пиковой концентрации креатинкиназы, уменьшению выраженности патологического ремоделирования миокарда ЛЖ и частоты реперфузионных аритмий, в том числе, и при проведении коронарных вмешательств. Наиболее выраженный положительный эффект триметазидина отмечается у больных с мультиморбидностью (сахарный диабет, хроническая болезнь почек 3 и выше стадии, АГ). Использование триметазидина у пациентов с выраженными симптомами ХСН (класс III-IV по NYHA) способствует снижению выраженности одышки, уменьшению среднего объема сердца, а также повышению фракции изгнания.

В 2008 г. Кузнецов В.И. соавт. изучали эффективность добавления триметазидина к стандартной антиангинальной терапии у больных с хроническими формами ИБС. Было показано, что комбинированная терапия в течение одного мес приводит к достоверному уменьшению числа желудочковых экстрасистол, наджелудочковой экстрасистолии, а также эпизодов пароксизмальной наджелудочковой тахикардии. При этом положительный эффект триметазидина наиболее отчетливо наблюдался у пациентов со смещениями сегмента ST по данным Холтеровского мониторингирования ЭКГ, подтверждая способность препарата уменьшать выраженность нарушений ритма, индуцированных ишемией [42].

Позднее Зайцева В.И. с соавт. анализировали эффективность добавления триметазидина к стандартной терапии больных АГ с нарушениями ритма. Было показано, что аддитивная метаболическая терапия на протяжении 3 мес способствует не только более выраженному уменьшению количества наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, но также усилению обратного ремоделирования миокарда ЛЖ [39].

В проспективном двойном слепом исследовании Хи Х. и соавт. (2014) в течение 2 лет изучали эффективность добавления триметазидина в стандартную схему терапии больных сахарным диабетом пожилого возраста, перенесших чрескожное коронарное вмешательство с постановкой стентов с лекарственным покрытием вследствие трехсосудистого атеросклеротического поражения коронарных артерий. Выявлено достоверное уменьшение частоты возникновения приступов стенокардии, немой ишемии миокарда при сохранении исходной систолической функции миокарда ЛЖ [43].

В этой связи триметазидин может быть назначен на любом этапе лечения стенокардии в составе комбинированной антиангинальной терапии для усиления эффективности блокаторов β -адренорецепторов, антагонистов кальция и нитратов у следующих категорий больных:

- с впервые выявленной стенокардией напряжения
- при недостаточном терапевтическом эффекте от применения гемодинамических антиангинальных препаратов
- у лиц пожилого возраста
- у лиц с дисфункцией левого желудочка
- при хронической сердечной недостаточности
- с сахарным диабетом
- при наличии синдрома слабости синусного узла
- при наличии побочных эффектов вследствие приема традиционных антиангинальных препаратов
- при наличии выраженных побочных эффектов на фоне лечения антиангинальными препаратами.

В настоящее время активно изучается возможность профилактического назначения триметазидина при различных состояниях. В 2014 г. группой исследователей под руководством Akgüllü Ç. в лабораторных условиях была впервые показана профилактическая польза от назначения триметазидина при проведении внутривенного контрастирования. Для выявления признаков поражения почек (контраст-индуцированной нефропатии) использовались расчётные соотношения оксидантов/антиоксидантов, а также патоморфологические индексы. В результате в группе лабораторных животных, которым контраст вводился совместно с триметазидином, изменения регистрируемых параметров оказались сравнимы с группой контроля (без введения препаратов), в отличие от группы, в которой контраст вводился изолированно [44].

Протективные свойства триметазидина в отношении возникновения рестенозов коронарных артерий после проведения ангиопластики со стентированием изучались группой исследователей под руководством Chen J. в 2013 г. Было показано, что назначение триметазидина, по крайней мере, в течение 1 мес после опе-

рации приводит к снижению частоты рестенозов (4,2% против 11,1% в группе контроля, не принимавшей триметазидин в послеоперационном периоде; $p=0,001$). Прием триметазидина сопровождался увлечением фракции выброса ЛЖ, ($65,4 \pm 10,7$ в группе триметазидина против $63,1 \pm 10,4$, в группе контроля; $p=0,006$). Годовое наблюдение за пациентами выявило снижение частоты наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в группе триметазидина [45].

В 2003 г. группа онкологов под руководством Tallarico D. оценивала возможность миокардиальной цитопroteкции у пациенток с раком молочной железы. В исследование были включены 61 пациентка, рандомизированные на 3 группы: стандартный режим полихимиотерапии (ПХТ) с включением препаратов антрациклинового ряда+триметазидин и дексразоксан, ПХТ+триметазидин, ПХТ+дексразоксан. Продолжительность наблюдения составила 1 год, оценивались параметры диастолической дисфункции (ранние предикторы сердечной недостаточности) по ЭхоКГ. К концу периода наблюдения ЭхоКГ параметры остались сохраненными лишь в группах 1 и 2 (с добавлением триметазидина) и ухудшились в группе 3 (где добавлялся только дексразоксан) [46].

На фармацевтическом рынке РФ триметазидин представлен отечественным воспроизведенным препаратом Депренорм® МВ (КАНОНФАРМА ПРОДАКШН ЗАО, Россия). Клиническая эквивалентность оригинальных и воспроизведенных препаратов (дженериков), включая Депренорм, была доказана в исследовании «Кардиоканон», проведенном группой исследователей под руководством Марцевича С.Ю. в 2012 г. Исползованные в исследовании «Кардиоканон» дженерики с доказанной биоэквивалентностью в целом продемонстрировали свою клиническую эквивалентность оригинальным препаратам. Их использование у пациентов с ИБС может обеспечить такую же эффективность и качество терапии, как и при назначении оригинальных препаратов [47].

В работе Шостак Н.А. и соавт. (2009) изучалась целесообразность добавления триметазидина к стандартной схеме лечения больных ИБС. На фоне лечения отмечено уменьшение количества приступов стенокардии, значительное снижение числа таблеток изосорбида динитрата, потребовавшихся для купирования приступов стенокардии, а также уменьшение функционального класса стенокардии. Для лечения использовался Депренорм® МВ в дозе 35 мг 2 р/сут [48].

В ходе XIII конгресса терапевтов СЗФО (2014) в докладе профессора Афанасьева В.В. были представлены ключевые положения обоснованности назначения цитопротекторов при различных заболеваниях, доказательная база ведущих исследований, а также новые преимущества лекарственной формы Депренорм® МВ

70 мг для однократного приема. Согласно мнению Европейского общества кардиологов, для триметазидина продемонстрирована возможность комбинированного применения с гемодинамически активными средствами (поскольку главный эффект триметазидина не опосредован снижением ЧСС или АД), а также возможность назначения в качестве дополнительной терапии в случае непереносимости традиционных антиангинальных препаратов [49]. Подчеркнута безопасность назначения препарата, в ходе терапии не зафиксировано изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, отсутствовало проаритмогенное действие, не установлены нарушения гематологических параметров. Наиболее значимыми побочными эффектами явились жжение в эпигастральной области и единичные случаи паркинсонизма в пожилом возрасте.

Новая лекарственная форма (Депренорм® МВ 70 мг) является инновационным препаратом, в основе которого находится матрица с медленно высвобождающейся субстанцией. Преимущества указанной формы проявляются в снижении интракоронарной агрегации тромбоцитов вследствие уменьшения текучести поверхностного слоя мембран тромбоцитов, а также в большей приверженности пациентов к лечению благодаря возможности приема по 1 таблетке (70 мг) 1 р/сут (утром).

Все вышеперечисленные клинические эффекты триметазидина позволяют говорить о востребованности препарата у больных КАС. До настоящего времени КАС остается заболеванием с неуточненной этиологией, с высокой распространенностью и неуклонно увеличивающейся потребностью в кардиохирургическом лечении из-за старения человеческой популяции. В генезе заболевания наиболее часто обсуждаются 2 механизма, связанных с:

- Дистрофическими изменениями створок аортального клапана с разрывами эндотелия и апоптозом эндотелиоцитов на аортальной стороне клапана
- Окислением липопротеидов низкой плотности, попадающих в толщу клапана и являющихся индукторами последующей кальцификации [50].

Способность триметазидина ускорять обновление фосфолипидов мембран клеток, а также тормозить окисление свободных жирных кислот, повышает устойчивость мембран клеток к действию повреждающих факторов и угнетает каскад воспалительных реакций, что может препятствовать возникновению порока.

Ключевым патогенетическим звеном прогрессирования порока является нарастание выраженности гипертрофии миокарда ЛЖ и ее дезадаптивный характер. Способность триметазидина уменьшать выраженность патологического ремоделирования, выявленная ранее у больных с гипертонической болезнью, востребована в категории пациентов с КАС [39].

При появлении симптомов заболевания важное место триметазидина определяется наличием стенокардии. Ее атипичный характер у половины пациентов, высокая частота «немой ишемии» по данным Холтеровского мониторирования, а также сочетание с кардиалгиями различной природы вследствие множественности пожилых больных, не только ухудшает качество жизни, но и способствует сокращению ее продолжительности. Особое внимание занимают нарушения ритма, нередко являющиеся непосредственной причиной внезапной смерти при КАС. Возможность уменьшения выраженности эктопий, наряду с интишемическим и метаболическим действием на миокард, позволяет применять триметазидин и по данному показанию.

В целом ключевыми проблемами в ведении пациентов с КАС являются: снижение темпа прогрессирования порока от его начальной стадии, аортального склероза (стабилизация клеточных мембран, угнетение воспалительного каскада и перекисного окисления липидов), уменьшение выраженности клинических симптомов заболевания (большинство кардиологических препаратов противопоказаны больным КАС), предотвращение острых сердечно-сосудистых событий (антитромбоцитарные средства), а также улучшение функционального статуса пациентов, у которых планируется протезирование клапана аорты (иногда в сочетании с коронарным шунтированием) с целью последующего повышения качества и продолжительности жизни больных [51].

Заключение

Обладая всеми вышеперечисленными достоинствами, триметазидин может занять свою нишу в перечне лекарственных препаратов, доступных для лечения пациентов с аортальным стенозом в пожилом возрасте.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: WHO; 2011.
- Khalnova SA, Deev AD, Karpov YA. Arterial hypertension and coronary heart disease in actual practice cardiologist. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2006; (1): 73-80. In Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача-кардиолога. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2006; (1): 73-80).
- Schukin VV, Ryabov AE. Chronic ischemic heart disease in the elderly and senile age. Manual for physicians. Samara: Volga-Business; 2008. In Russian (Шукин Ю.В., Рябов А.Е. Хроническая ишемическая болезнь сердца в пожилом и старческом возрасте. Пособие для врачей. Самара: Волга-Бизнес; 2008).
- Kosarev VV, Babanov SA. Occupational diseases of medical workers. Samara: Ofort; 2009. In Russian (Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные заболевания медицинских работников. Самара: Офорт; 2009).
- Karpova NY, MA Rashid, Kazakova TV, Shostak NA Aortic stenosis. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2014; 22 (2): 162-5. In Russian (Карпова Н.Ю., Рашид М.А., Казакова Т.В., Шостак Н.А. Аортальный стеноз. Русский Медицинский Журнал 2014; 22(2): 162-5).
- Lindman B.R., Bonow R.O., Otto C.M. Current management of calcific aortic stenosis. *CircRes* 2013;113(2):223-37.
- Ortlepp J.R., Schmitz F., Bozoglu T. et al. Cardiovascular risk factors in patients with aortic stenosis predict prevalence of coronary artery disease but not of aortic stenosis: an angiographic pair matched case-control study. *Heart* 2003;89:1019-22.
- Otto C., O'Brien K.D. Why is there discordance between calcific aortic stenosis and coronary artery disease? *Heart* 2001;85:601-2.
- Freeman R.V., Otto C.M. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 2005;111:3316-26.
- Karpova NY, Shostak NA, Rashid MA et al. Calcined aortic stenosis. Moscow: Media Sphere; 2011. In Russian (Карпова Н.Ю., Шостак Н.А., Рашид М.А. и др. Кальцинированный аортальный стеноз. Москва: Медиа Сфера; 2011).
- Demer L.L. Boning up (or down) on statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1565-6.
- Otto C.M., Kuusisto J., Reichenbach D. et al. Characterisation of the early lesion of "degenerative" valvular aortic stenosis: histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994;90:844-53.
- Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O. et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129:2440-92.
- Carabello B.A. Evaluation and management of patients with aortic stenosis. *Circulation* 2002;105:1746-50.
- Gould K.L., Carabello B.A. Why angina in aortic stenosis with normal coronary arteriograms? *Circulation* 2003;107:3121-3.
- Olshansky B. Syncope: overview and approach to management. In *Syncope: mechanisms and management*. Armonk, N.Y.: Futura; 1998.
- Arthur W., Kaye G. The pathophysiology of common causes of syncope. *Postgrad Med J* 2000;76:750-3.
- McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J* 2012; 33(14):1787-847.
- Lips D.J., DeWindt L.J., van Kraaij D.J. et al. Molecular determinants of myocardial hypertrophy and failure: alternative pathways for beneficial and maladaptive hypertrophy. *Eur Heart J* 2003;24:883-96.
- Palmieri V., Watchell K., Gerdts E. et al. LV function and haemodynamic features of inappropriate LVH in patients with systemic hypertension. *Am. Heart J* 2001;141:784-91.
- Ingwall J.S. Energy metabolism in heart failure and remodelling. *Cardiovasc Res* 2009;81:412-9.
- Neubauer S. The failing heart - an engine out of fuel. *N Engl J Med* 2007;356:1140-51.
- Ventura-Clapier R., Garnier A., Veksler V. Energy metabolism in heart failure, *J Physiol* 2004;555:1-13.
- Taegtmeyer H. Switching metabolic genes to build a better heart. *Circulation* 2002; 106:2043-5.
- Rimbaud S., Sanchez H., Garnier A. et al. Stimulus specific changes of energy metabolism in hypertrophied heart. *J Mol Cell Cardiol* 2009;46:952-9.
- Lei B., Lionetti V., Young M.E. et al. Paradoxical downregulation of the glucose oxidation pathway despite enhanced flux in severe heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 2004;36:567-76.
- Razeghi P., Young M.E., Alcorn J.L. et al. Metabolic gene expression in fetal and failing human heart. *Circulation* 2001;104:2923-31.
- Leong H.S., Brownsey R.W., Kulpa J.E., Allard M.F. Glycolysis and pyruvate oxidation in cardiac hypertrophy - why so unbalanced? *Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol* 2003;135:499-513.
- Taegtmeyer H. Genetics of energetics: transcriptional responses in cardiac metabolism, *Ann Biomed Eng* 2000;28:871-6.
- Saks V., Dzeja P., Schlattner U., et al. Cardiac system bioenergetics: metabolic basis of Frank-Starling law. *J Physiol* 2006;571:253-73.
- Marcil M., Ascah A., Matas J. et al. Compensated volume overload increases the vulnerability of heart mitochondria without affecting their functions in the absence of stress, *J Mol Cell Cardiol* 2006;41:998-1009.
- Tsutsui H., Ide T., Kinugawa S. Mitochondrial oxidative stress, DNA damage, and heart failure. *Antioxid. Redox. Signal* 2006;8:1737-44.
- Tsutsui H., Kinugawa S., Matsushima S. Mitochondrial oxidative stress and dysfunction in myocardial remodelling. *Cardiovasc Res* 2009;81:449-56.
- Twig G., Elorza A., Molina A.J. et al. Fission and selective fusion govern mitochondrial segregation and elimination by autophagy. *EMBO J* 2008;27:433-46.
- Dzeja P.P., Terzic A. Phosphotransfer networks and cellular energetics. *J Exp Biol* 2003;206:2039-47.
- Gupta A., Gupta S., Young D. et al. Impairment of ultrastructure and cytoskeleton during progression of cardiac hypertrophy to heart failure. *Lab Invest* 2010;90:520-30.
- Mudd J.O., Kass D.A. Tackling heart failure in the twenty-first century. *Nature* 2008;451:919-28.
- Kosarev VV, Babanov SA Pharmacotherapy of coronary heart disease: the focus cytoprotectors. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2011; 19 (2): 1-4. In Russian (Косарев В.В., Бабанов С.А. Фармакотерапия ишемической болезни сердца: в фокусе цитопротекторы. Русский Медицинский Журнал 2011;19(2):1-4).
- Zaitsev VI, Davydova IV Potashev SW. The experience of clinical application of trimetazidine in patients with essential hypertension and heart rhythm disturbances. *Ukrainian Cardiology Journal* 2008; 1: 105-9. In Russian (Зайцева В.И., Давыдова И.В., Поташев С.В. Опыт клинического применения триметазидина у больных с эссенциальной гипертензией и нарушениями сердечного ритма. Украинский кардиологический журнал 2008.; 1: 105-9).
- Kosarev VV, Babanov SA Clinical pharmacology of drugs used in cardiovascular diseases. Samara: Ofort; 2010. In Russian (Косарев В.В., Бабанов С.А. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях. Самара: Офорт; 2010).
- Kosarev VV, Babanov SA Pharmacotherapy of coronary heart disease: the focus - cytoprotectors. *Kardioevrologiya* 2012; 1 (157): 60-5. In Russian (Косарев В.В., Бабанов С.А. Фармакотерапия ишемической болезни сердца: в фокусе – цитопротекторы. Кардиовневрология 2012; 1(157): 60-5).
- Kuznetsov VI, Chorbinskaya SA, Vyalov SS, et al. Angiozil® retard in the treatment and prevention of arrhythmias. *Effektivnaya Farmakoterapiya v Kardiologii i Angiologii* 2008; 2: 6-11. In Russian (Кузнецов В.И., Чорбинская С.А., Вялов С.С., и др. Ангиозил® ретард в лечении и профилактике аритмий. Эффективная Фармакотерапия в Кардиологии и Ангиологии 2008; 2: 6-11).
- Xu X, Zhang W, Zhou Y et al. Effect of TMZ on Recurrent Angina Pectoris and Left Ventricular Structure in Elderly Multivessel Coronary Heart Disease Patients with Diabetes Mellitus After Drug-Eluting Stent Implantation: A Single-Centre, Prospective, Randomized, Double-Blind Study at 2-Year Follow-Up. *Clinical Drug Investigation* 2014; 34(4):251-8.
- Akgüllü Ç., Saruhan T., Eryilmaz U., et al. The first histopathological evidence of trimetazidine for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Ren Fail* 2014;36(4):575-80.
- Chen J., Zhou S., Jin J., et al. Chronic treatment with trimetazidine after discharge reduces the incidence of restenosis in patients who received coronary stent implantation: a 1-year prospective follow-up study. *Int J Cardiol* 2014;174(3):634-9.
- Talarico D., Rizzo V., di Maio F., et al. Myocardial Cytoprotection by Trimetazidine Against Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in Anticancer Chemotherapy. *Angiology* 2003; 54: 219-27.
- Martsevich SY, Kutishenko NP, Ginzburg ML, et al. The KARDIOKANON Study: a way to address the issue of clinical equivalence of original and generic drugs. *Ration Pharmacother Cardiol* 2012; 8 (2) 179-84. In Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л., и др. Исследование КАРДИОКАНОН: способ решения вопроса о клинической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2012; 8(2): 179-84).
- Shostak NA, Smolenskaya OG, Panov AV, et al. Possibilities of therapeutic cardiac cytoprotection in the treatment of complex coronary artery disease. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal* 2009; 6: 25-8. In Russian. (Шостак Н.А., Смоленская О.Г., Панов А.В., и др. Возможности терапевтической кардиоцитопротекции в комплексной терапии ИБС. Российский Кардиологический Журнал 2009;6:25-8).
- Afanasiev V.V. Trimetazidine. New to old (or what should be done to the drug worked, as you want). Symposium: The ambiguity of cardiovascular manifestations in patients receiving therapeutic conditions. XIII Congress of Physicians of the Northwestern Federal District. 12-13 March 2014; Saint-Petersburg. Available at: http://www.congress.spb.ru/spbto782014/agenda/Trimetazidin_Novoe_o_starom_ili_chno_nuzhno_sdelat_chnoby_preparat_rabotal_tak_kak_vam_khochetsya/. Retrieved 08/20/2015. In Russian. (Афанасьев В.В. Триметазидин. Новое о старом (или что нужно сделать, чтобы препарат работал, так как вам хочется). Симпозиум: Многозначность сосудистых проявлений у больных в условиях терапевтического приёма. XIII конгресс терапевтов СЗФО. 12-13 марта 2014; Санкт-Петербург. Доступно на: http://www.congress.spb.ru/spbto782014/agenda/Trimetazidin_Novoe_o_starom_ili_chno_nuzhno_sdelat_chnoby_preparat_rabotal_tak_kak_vam_khochetsya/. Проверено 20.08.2015).
- Towler D. A. Molecular and Cellular Aspects of Calcific Aortic Valve Disease. *Circ Res* 2013; 113(2): 198-208.
- Rashedi N., Otto C.M. Aortic Stenosis: Changing Disease Concepts. *J Cardiovasc Ultrasound* 2015;23(2):59-69.

Поступила: 04.08.2015

Принята в печать: 14.08.2015



СЕЯТЬ РАЗУМНОЕ, ДОБРОЕ, ВЕЧНОЕ

«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» продолжает рассказывать об отечественных кардиологах, оставивших заметный след в мировой медицине. Наш герой сегодня – Сергей Александрович Гиляревский – известный врач, блестящий лектор и просто удивительный человек. Воспоминания о Сергее Александровиче его приемного сына, Руджеро Сергеевича Гиляревского, записал его внук, С.Р. Гиляревский.

Слева направо: академик Евгений Михайлович Тареев, профессора Александр Васильевич Сумароков и Сергей Александрович Гиляревский. Начало 70-х.

Сергей Александрович Гиляревский родился 24 сентября 1897 года в семье Александра Константиновича Гиляревского, известного священника, до революции имевшего приход в центре Москвы. Сергей не пошел по стопам отца, а решил стать врачом, и в 1922 году окончил медицинский факультет 1-го МГУ, в факультетской терапевтической клинике которого прошел путь от врача-экстерна до профессора кафедры.

В 1941–1943 гг. Сергей Гиляревский возглавлял работу крупного эвакогоспиталя, развернутого на базе клиники 1-го ММИ. С 1949 г. и до конца жизни – он профессор на кафедре терапии и профессиональных заболеваний 1-го ММИ, которую возглавлял профессор, академик АМН СССР Евгений Михайлович Тареев.

Сергей Александрович Гиляревский – автор более 100 научных работ, (включая 6 монографий), посвященных вопросам кардиологии и ревматологии (патогенез, диагностика, клиника и лечение ревматизма и эндокардитов), методологическим проблемам диагностики, общим вопросам медицины. Он состоял членом правления Московского и Всероссийского научного общества терапевтов, экспертом ВАК, членом редколлегий «Медицинского реферативного журнала», журнала «Здоровье», секретарем редколлегии журнала «Советская медицина», зав. отделом науки редакции газеты «Медицинский работник». За самоотверженный труд,

которому посвятил всю свою жизнь, был награжден орденами Ленина, Трудового Красного Знамени и медалями.

Своим главным учителем Сергей Александрович считал Максима Петровича Кончаловского, учениками которого также были такие выдающиеся терапевты, как Е.М. Тареев, В.Н. Смотров, С.А. Поспелов и А. Г. Гукасян. Кардиоревматологическое направление исследований Кончаловского развивал именно Сергей Александрович.

В 50-е годы XX века было сильное разделение взглядов ленинградской и московской школ на разные аспекты внутренней медицины. Если корифеи московской школы считали, что инфекционный эндокардит нельзя считать самостоятельным заболеванием, но почти всегда он должен рассматриваться как осложнение ревматизма, то представители ленинградской школы отстаивали его нозологическую самостоятельность. Сергей Александрович сумел изменить свою точку зрения, признал правоту ленинградских коллег и ошибочность точки зрения московских ученых.

Коллеги оценили его поступок, а Георгий Федорович Ланг, один из ярких представителей ленинградской медицинской школы, написал доброжелательное предисловие к монографии С.А. Гиляревского «Эндокардиты» (1950 г.). Очевидно, что способность изменить

точку зрения для ученого не менее важна, чем другие характеристики.

С.А. Гиляревский был интеллигентным человеком, всегда обращался к медицинским сестрам и санитаркам на «вы» и был с ними подчеркнуто вежливым. Он удивительно хорошо влиял на больных и их родственников своим тактом и умением разрешить все конфликты и недоразумения, а иногда участвовал и в судьбе пациентов. В госпитале проходил лечение рядовой Саша Каретский, которому пришлось на высоком уровне ампутировать обе ноги. После окончания лечения Саше некуда было идти, и Сергей Александрович помог ему устроиться в госпиталь электромонтером – это была его «мирная» специальность. «Саша работал, перемещаясь по клинике на коляске», – вспоминает Руджеро Сергеевич.

Руджеро Сергеевич хорошо запомнил приемного отца как блестящего лектора, хотя не мог оценить содержание его лекций, поскольку не имел к медицине никакого отношения. «Студенты любили слушать Сергея Александровича, у отца был низкий голос, скорее бас, он читал лекции размеренно, очень логично представлял материал. С большим вниманием, подробно проводил разборы больных. По-видимому, успех написанного им учебника «Пропедевтика внутренних болезней» (1960 и 1965 гг.) отчасти был обусловлен многолетним опытом чтения лекций студентам. Мне до сих пор, бывает, снится аудитория факультетской клиники в виде амфитеатра, где отец читал лекции. В этом зале, кстати, проходила панихида по М.П. Кончаловскому. На ней играла великая пианистка Мария Вениаминовна Юдина. Слушая ее, я не мог понять, почему рядом с ней периодически что-то звенит. Потом взрослые шепнули, что это звенят вериги, которые, будучи глубоко верующим человеком, носила М.В. Юдина».

С.А. Гиляревский был известным в Москве терапевтом и кардиологом, поэтому у него лечились многие выдающиеся люди. Во время войны, например, Патриарх Русской Православной Церкви Сергей, для осмотра его привозили к Гиляревским домой, в Старомонетный переулок. Лечился у него и известный актер Вахтанговского театра Борис Васильевич Щукин, который остался в истории театра и кино как актер, игравший Ленина. Дружеские отношения он поддер-

живал с известным актером театра им. Вахтангова Иосифом Матвеевичем Рапопортом.

Сергей Александрович был музыкальным человеком. «Я помню, – вспоминает Р. С. Гиляревский, – как он играл на фортепиано произведения Рахманинова. Когда приходили гости, у нас иногда разыгрывались целые спектакли. На одном из вечеров отец вместе своим знакомым выступал в качестве аккомпаниатора и исполнителя арий оперы П.И. Чайковского «Пиковая дама», причем, и музыка, и арии исполнялись по памяти».

У С.А. Гиляревского не было одной ноги выше колена: ее ампутировали из-за детской травмы, которую он получил, катаясь на санках. Позже и на другую ногу упало что-то тяжелое, и также встал вопрос об ампутации. Ногу отцу спас известный хирург Александр Васильевич Вишневский, который успешно его прооперировал. К сожалению, у Сергея Александровича развился анкилоз, и нога в колене не сгибалась, поэтому С.А. Гиляревский всегда ходил с палочкой. Однако окружающие не догадывались, что перед ними человек с такими физическими ограничениями. Сергей Александрович был сильным и, в целом, здоровым человеком, всегда хорошо одевался. Обувь ему шили на заказ, учитывая наличие протеза.

До конца жизни С.А. Гиляревский продолжал творческую и научную деятельность. Его интересовали этические проблемы врачебной деятельности, и этот интерес отразился в его монографии «Этика советского врача».

Почему мы называем Сергея Александровича Гиляревского учителем? В первую очередь, потому, что в течение многих лет он обучал студентов, которые составили несколько поколений хороших врачей. Но, по-видимому, не менее важно, что Сергей Александрович наряду с другими профессорами того времени формировал интеллигентную среду медицинского научного сообщества, без которой невозможно эффективное развитие медицины в любой стране.

Сергей Руджерович Гиляревский

Поступила: 25.06.2015
Принята в печать: 14.07.2015

Российское кардиологическое общество (РКО)

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

22-25 сентября 2015 года

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в **Российском национальном конгрессе кардиологов**, который состоится 22-25 сентября 2015 года в г. Москве по адресу: Ленинский пр., д.32А (Российская академия наук), ст. метро «Ленинский проспект».

Научная программа конгресса

- Совершенствование кардиологической помощи
- Фундаментальные исследования
- Новые медицинские технологии
- Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний
- Врожденная патология сердечно-сосудистой системы
- Патология малого круга кровообращения
- Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания
- Коморбидные состояния в кардиологии
- Кардиологические проблемы в перинатологии и педиатрии
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Трансплантация сердца
- Проблемы реабилитации кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Организация сестринского дела

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

В рамках конгресса состоится торжественная церемония вручения Премии Российского кардиологического общества.

Полная научная программа размещена на сайте РКО www.scardio.ru и на официальном сайте конгресса www.cardiocongress.ru.

Регистрация

Всем участникам конгресса будут предоставлены именные бейджи, которые являются пропуском на научные заседания и выставку.

1. Регистрация с предоставлением именного бейджа (без портфеля делегата).

Для предварительной регистрации необходимо заполнить регистрационную форму на официальном сайте конгресса: www.cardiocongress.ru

2. Регистрационный взнос с предоставлением именного бейджа и портфеля делегата, содержащего все научные материалы и сертификат делегата конгресса.

Для предварительной регистрации необходимо заполнить регистрационную форму на официальном сайте конгресса: www.cardiocongress.ru

Оплата регистрационного взноса должна быть перечислена на расчетный счёт Общероссийской общественной организации «Российское кардиологическое общество» (ООО «РКО»): 2500 руб. (для членов РКО 2000 руб.)

От оплаты организационного взноса освобождаются члены правления РКО, председатели всех научных симпозиумов и секционных заседаний, победители конкурса молодых ученых.

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Банковские реквизиты:

Получатель платежа: Общероссийская общественная организация «Российское кардиологическое общество» (ООО «РКО»)

ИНН 7720029912, КПП 772001001

Расчётный счёт 40703810038180000435 в ДО № 01695 Московского банка ОАО «Сбербанк России» г. Москва

БИК 044525225, к/с 30101810400000000225

Назначение платежа: оргвзнос за участие Ф.И.О. в конгрессе кардиологов 2015; вкл. НДС 18%.

Вы можете сделать также он-лайн платеж, воспользовавшись одной из платежных систем, размещенных на сайте конгресса.

Бронирование гостиниц

Официальный партнер по размещению участников конгресса ООО «Аэро Клуб Тур».

Бронирование отелей, трансферы, авиа и ж/д билеты, культурная программа

Пиняева Мария

E-mail: g.cardio2015@aeroclub-tour.ru

Телефон: +7 (495) 744-11-70

Визовая поддержка

Осташук Елизавета

E-mail: v.cardio2015@aeroclub-tour.ru

Телефон: +7 (495) 744-11-70

Оргкомитет

Общероссийская общественная организация «Российское кардиологическое общество» (ООО «РКО»)

Адрес: 121087, г. Москва, Багратионовский проезд, 12А, офис 10

Телефон: +7 (495) 500-95-90

Телефон: +7 (926) 300-11-77

E-mail: cardio.moscow@gmail.com, www.scardio.ru

ФГБУ «Северо-западный федеральный медицинский исследовательский центр»

Управление внешних связей и развития

Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2

Телефон/факс: +7 (812) 702-37-16

Телефон: +7 (812) 702-37-34

E-mail: congress@scardio.ru, www.almazovcentre.ru

Официальный сайт Российского кардиологического общества www.scardio.ru

Официальный сайт конгресса: www.cardiocongress.ru

4-я Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» И 3-й Форум молодых кардиологов

16-17 ноября 2015 г., Самара

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Основные направления работы:

1. Фундаментальные исследования в кардиологии
2. Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
3. Артериальная гипертония
4. Новые подходы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений
5. Острый коронарный синдром
6. Тромбоэмболия легочной артерии
7. Хроническая сердечная недостаточность
8. Нарушения ритма сердца (медикаментозное и немедикаментозное лечение)
9. Интервенционная кардиология
10. Высокотехнологичная медицинская помощь в кардиологии
11. Детская кардиология и кардиохирургия
12. Синкопы и проблемы вегетативных дисфункций в неврологии и кардиологии
13. Взаимодействие кардиологов и врачей других специальностей

Требования к оформлению тезисов:

- Тезисы подаются ТОЛЬКО на сайте конференции www.samaracardio.ru согласно указанным на сайте правилам
- Подача тезисов открывается
01 апреля 2015 года
- Дата окончания подачи тезисов
01 июля 2015 года

Форма участия молодых кардиологов (до 35 лет)
– представление результатов собственных исследований, клинических случаев, решение клинических задач

Требования к клиническим случаям:

Объем клинического случая: 500 слов. Структура случая: краткое описание клинической картины, диагностический поиск, назначенное лечение, исход, основной урок данного клинического случая

Заявки на выступление направлять ответственному секретарю конференции д.м.н. Дуплякову Дмитрию Викторовичу

Заявки принимаются до 01 июля 2015 года на

e-mail: duplyakov@yahoo.com или
samaracardio@micепartner.ru

Место проведения:

Самара, отель «Холидей Инн», ул. А. Толстого, 99

Языки конференции: русский и английский

Регистрационный взнос: бесплатно

Организационные вопросы:

ООО «Майс-партнер», Репина Анна Юрьевна
Тел./факс +7 (846) 273 36 10,
e-mail: samaracardio@micепartner.ru

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Представительство Президента РФ в Северо-Кавказском федеральном округе России
Правительство Кабардино-Балкарской Республики
Кабардино-Балкарский государственный университет
Российское кардиологическое общество
Фонд содействия развитию кардиологии "Кардиопрогресс"

V НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ КАВКАЗА

27-28 октября 2015 г

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в V Научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа, которая состоится в г. Нальчике, пр. Шогенцукова, 28, Государственный концертный зал.

Тематика Конференции

- Совершенствование организации помощи терапевтическим и кардиологическим больным
- Неотложная и скорая помощь при сердечно-сосудистых и других соматических заболеваниях
- Новые медицинские технологии в диагностике, лечении, профилактике и реабилитации кардиологических больных
- Интервенционная кардиология и хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Коморбидные заболевания (состояния) в практике врача терапевта: особенности диагностики, лечения, профилактики.
- Надвигающиеся эпидемии: ожирение, сахарный диабет и другие эндокринные заболевания
- Хронические легочные заболевания в терапевтической практике
- Заболевания почек
- Желудочно-кишечные патологии
- Психосоматические и неврологические расстройства в практике терапевта
- Системные заболевания соединительной ткани
- Семейная медицина
- Сестринское дело в клинике внутренних болезней

Научная программа Конференции включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

Полная научная программа размещается на www.cardioprogress.ru за 15 дней до начала Конференции.

Информация о V Научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа размещена на официальном сайте Форума www.cardioprogress.ru, а также на сайтах партнеров: www.roscardio.ru, www.rpcardio.ru, www.bionika-media.ru, www.medvestnik.ru, www.pharmvestnik.ru

ТЕЗИСЫ

В рамках Конференции планируется издание сборника тезисов. Материалы Конференции будут опубликованы в журнале, рекомендованном ВАК РФ (Кардиоваскулярная терапия и профилактика).

Стоимость опубликования одних тезисов (одна работа) – 400 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

От оплаты за публикацию тезисов освобождаются председатели всех научных симпозиумов.

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Реквизиты для перечисления средств для публикации тезисов:

Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс».

127106, Москва, Гостиничный проезд, д. 6, корп. 2, оф. 213

ИНН/КПП 7715491092/771501001

ОГРН 1127799005179

Банковские реквизиты:

р/с № 40703810938120000359

в ОАО «Сбербанк России» г. Москва,
БИК 044525225,

к/с 30101810400000000225

Указывайте в квитанции назначение платежа. Например: взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах V Научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа.

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 12 октября 2015 г. Убедительная просьба – подавайте ваши тезисы заблаговременно.

Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

Правила оформления тезисов

1. Объем тезисов – 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см. Шрифт Times New Roman – 12 пт., через 1 интервал. Тезисы будут печататься без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.

2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилии и инициалы авторов, с новой строки – учреждение, город, страна. В заглавии тезисов не допускаются сокращения.

3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. Не допускается размещение в тексте таблиц, рисунков и ссылок на источники литературы.

Последовательность действий для направления тезисов:

1) Сохранить файл с тезисами как **ИвановИИМосква1**

Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

2) Создать файл с контактной информацией **КонтактИвановИИМосква1**, где необходимо указать: название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Фамилия Имя Отчество одного из авторов для переписки, его адрес, телефон/факс, e-mail.

3) Тезисы направить в **электронном виде** в формате Word на tesisi.cardio@gmail.com. В **теме** письма указать **ТезисыИвановИИМосква1**. Письмо должно содержать:

- файл с тезисами (в одном файле должны содержаться одни тезисы).
- файл с информацией о контактном лице.

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу, рассматриваться не будут.

Пример оформления тезисов:

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ (точку не ставить)

Иванов И.И., Сидоров С.С.

Областная клиническая больница, Рязань (точку не ставить)

Наиболее интересные научные работы и тезисы будут отобраны для представления в виде устных и стендовых докладов.

ВЫСТАВКА

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- Сателлитные симпозиумы;
- Выставка лекарственных препаратов, современного медицинского оборудования, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

E-mail для заявки на участие в научной программе:
programma.cardio@gmail.com

E-mail для заявки на участие в выставке:
vistavka.cardio@gmail.com

Финансово-административные вопросы по проведению V Научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа осуществляет Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс». 127106, Москва, Гостиничный проезд, д. 6 корп. 2, оф. 213

ИНН/КПП 7715491092/771501001

ОГРН 1127799005179

Банковские реквизиты 40703810938120000359
ОАО «Сбербанк России» г. Москва, БИК 044525225 к/с 30101810400000000225

Ответственный – вице-президент Фонда Мамедов Мехман Ниязи оглы, действующий на основании доверенности от 10.04.2012 г.

E-mail: mmamedov@mail.ru, тел. +7(926) 228 3309

РЕГИСТРАЦИЯ

Регистрационные взносы для участия делегатов в работе V Научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа не требуются. При этом все зарегистрированные делегаты получают портфель участника, включая именной бейдж, сертификат и научных материалов Конференции без оплаты.

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес Оргкомитета заполненную регистрационную форму по электронной почте: registraciya.cardio@gmail.com

СВИДЕТЕЛЬСТВО С КРЕДИТНЫМИ ЧАСАМИ

Всем зарегистрированным участникам Конференции будут выданы свидетельства с 10 кредитными часами непрерывного медицинского образования (приказ Минздрава России от 11 ноября 2013 г. № 837).

ПРОЖИВАНИЕ

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения Конференции гостиницах. По вопросам бронирования гостиницы обращаться к Шорановой Мадине Башировне по тел.: (866 2) 47 31 61, +7(903) 494 07 55, E-mail: kbr-minzd-rav@mail.ru

Адрес Оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, каб 261

Мамедов Мехман Ниязиевич, д.м.н., профессор

Тел.: +7(926) 228 3309, 8 (499) 5536903

E-mail: mmamedov@mail.ru

Макоева Эмма Каральбиевна,

начальник отдела разработки и реализации специальных программ и проектов Минздрава КБР

Тел.: (866 2) 47 31 61, +7(928) 703 46 37

E-mail: kbr-minzdrav@mail.ru

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

Нальчик, 27-28 октября 2015 г.

(заполняйте форму печатными буквами)

*Фамилия _____ *Имя _____ *Отчество _____

*Должность _____ *Ученая степень _____ *Ученое звание _____

*Место работы _____

*Полный адрес места работы, включая почтовый индекс _____

Домашний адрес с индексом _____

*Телефон: служебный с кодом города _____ Тел. домашний (с кодом города): _____

Факс с кодом города _____ E-mail _____

Просьба поставить в соответствующих квадратах:

Нуждается ли Вы в гостинице: ☐ да ☐ нет

Тип номера: ☐ одноместный ☐ одно место в двухместном номере

Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до 20 октября 2015 г. на электронный адрес:
registraciya.cardio@gmail.com

По всем вопросам предварительной регистрации обращаться к Ковригиной Марине Николаевне (Москва),
тел: +7(963)990 60 06, E-mail: marikmel@yandex.ru или к Шапсиговой Оксане Аюесовне (Нальчик).
Тел: +7(928) 704 56 16, E-mail: kardiokbr@mail.ru.

* - обязательно к заполнению



Уважаемые Читатели!

Подписаться на журнал

«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» на второе полугодие 2015 г. (3 номера) Вы можете не только через агентство «Роспечать» (индексы 20168, 20169) или «Пресса России» (индексы 81306, 81309), но и через издательство «Столичная Издательская Компания»

Вид подписки	Стоимость подписки на второе полугодие 2015 г. (3 номера)
Для индивидуальных подписчиков	570 руб
Для предприятий и организаций	870 руб

ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ включена в подписную цену.

Извещение



Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

№ 40702810105000004309
(ИНН получателя платежа)
(номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716
БИК 044525716

подписка на журнал РФК
(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир

Платательщик (подпись) _____

Квитанция



ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

№ 40702810105000004309
(ИНН получателя платежа)
(номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716
БИК 044525716

подписка на журнал РФК
(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир

Платательщик (подпись) _____



Столичная Издательская Компания

ПОДПИСКА НА ВТОРОЕ ПОЛУГОДИЕ 2015 г

Уважаемые Читатели!

Вы можете оформить подписку на второе полугодие 2015 г. через издательство

Для подписки следует:

1. Заполнить анкету читателя
2. Заполнить квитанцию (Форма №ПД-4) с двух сторон
3. Оплатить в любом отделении Сбербанка необходимую сумму за подписку
4. Копию квитанции о перечислении и анкету читателя выслать:
 - по почте: **107076 Москва, Стромьнка 19-2. ООО «Столичная Издательская Компания»;**
 - по электронной почте (сканированные копии документов): **rpc@sticom.ru**

По вопросам подписки обращайтесь в издательство «Столичная Издательская Компания»:

Тел. **(495) 585 4415**

E-mail: **rpc@sticom.ru**

Информация о плательщике:

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№ _____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

Информация о плательщике:

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№ _____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

На этой стороне Бланка Вам надо заполнить только поле

«Ф.И.О., адрес плательщика»

Анкета читателя

Фамилия.....

Имя.....

Отчество.....

Почтовый индекс.....

Адрес доставки (подробно).....

.....

.....

.....

Контактный телефон с кодом города.....

Вид подписки: ☐ Индивидуальный ☐ Для предприятий и организаций

