

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

12(3)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2016

Correlation between structural and functional characteristics of arterial wall and traditional cardiovascular risk factors in healthy people / Взаимосвязь между структурно-функциональными характеристиками артериальной стенки и традиционными факторами кардиоваскулярного риска у здоровых людей

The pharmacokinetics of apixaban in patients with cardioembolic stroke in acute phase / Фармакокинетика апиксабана у больных в острый период кардиоэмболического инсульта

Назначение бета-блокаторов в амбулаторных регистрах сердечно-сосудистых заболеваний

Нежелательные явления лекарственной терапии (данные амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ)

Новые методы оценки субклинических изменений сердечно-сосудистой системы при АГ

Проблема назначения статинов кардиологическим больным с сопутствующими болезнями печени

Усовершенствованная тактика ведения больных с венозными тромбозами

Мембранный рецептор желчных кислот TGR5 – новая мишень в лечении метаболических заболеваний

**Теперь
в Web of Science**

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

www.rpcardio.com

РФК

ЛИПРИМАР®

МИРОВОЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ

Зарегистрирован в 118 странах
Изучен более чем у 80 000 пациентов
в рамках 400 клинических исследований¹



ТОЛЬКО ЛИПРИМАР® ПРЕДЛАГАЕТ ПАЦИЕНТАМ ТРИ ПРЕИМУЩЕСТВА, ВАЖНЫЕ У СТАТИНОВ

СИЛА

ЗАМЕДЛЯЕТ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ПРИВОДИТ
К ДОСТИЖЕНИЮ ЦЕЛЕВЫХ ЗНАЧЕНИЙ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА²⁻⁴

ДОКАЗАТЕЛЬСТВО

СНИЖАЕТ РИСК СМЕРТИ И ДОКАЗАННО ПРЕДОТВРАЩАЕТ
ИНФАРКТЫ И ИНСУЛЬТЫ у широкого спектра пациентов⁵⁻⁹

УВЕРЕННОСТЬ

ЗАРЕГИСТРИРОВАН ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ
ПРОФИЛАКТИКИ сердечно-сосудистых осложнений¹⁰

Торговое название: Липримар®. Международное непатентованное название: аторвастатин. Регистрационный номер: ПН014014/01. Фармакологические свойства: аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Синтетическое гиполипидемическое средство. Показания к применению: гиперхолестеринемия; в качестве дополнения к диете для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП, apo-B и триглицеридов у взрослых, подростков и детей в возрасте 10 лет и старше с первичной гиперхолестеринемией, включая семейную гиперхолестеринемию (гетерозиготный вариант) или комбинированную (смешанную) гиперлипидемию (соответственно тип IIa и IIb по классификации Фредриксона), когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы лечения недостаточен; для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП у взрослых с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам лечения (например, ЛПНП-аферез) или если такие методы лечения недоступны. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: профилактика сердечно-сосудистых событий у взрослых пациентов, имеющих высокий риск развития первичных сердечно-сосудистых событий, в качестве дополнения к коррекции других факторов риска; вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения смертности, инфарктов миокарда, инсультов, повторных госпитализаций по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации. Противопоказания: повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; активное заболевание печени или повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; беременность; период грудного вскармливания; женщины детородного возраста, не использующие адекватные методы контрацепции; возраст до 18 лет; за исключением гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (применение противопоказано у детей в возрасте до 10 лет); одновременное применение с фузидовой кислотой; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. С осторожностью применяют у пациентов, злоупотребляющих алкоголем; у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания печени; у пациентов с наличием факторов риска развития рабдомиолиза. При беременности и в период кормления грудью Липримар® противопоказан. Способ применения и дозы: внутрь, в любое время суток независимо от приема пищи. Доза препарата варьируется от 10 мг до 80 мг 1 раз в сутки и титруется с учетом концентрации ХС-ЛПНП, цели терапии и индивидуального ответа на проводимую терапию. Максимальная суточная доза – 80 мг. Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия: рекомендуемая доза – 10 мг 1 раз в сутки; гомозиготная семейная гиперхолестеринемия: рекомендуемая доза – 80 мг 1 раз в сутки. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия: начальная доза составляет 10 мг в сутки. Дозу следует подбирать индивидуально и оценивать актуальность дозы каждые 4 недели с возможным повышением до 40 мг в сутки. Доза может быть увеличена до максимальной – 80 мг в сутки. Применение у детей с 10 до 18 лет при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии: рекомендуемая начальная доза – 10 мг 1 раз в сутки. Доза может быть увеличена до 20 мг в сутки. У пациентов с недостаточностью функции печени дозу необходимо снижать, при регулярном контроле активности «печеночных» трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ); у пациентов с недостаточностью функции почек и у пожилых пациентов коррекции дозы не требуется. Побочные действия: Липримар® обычно хорошо переносится; побочные реакции, как правило, легкие и преходящие: головная боль, боль в горле, носовое кровотечение, запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея, миалгия, артралгия, боль в конечностях, судороги мышц, припухлость суставов, боль в спине, мышечно-скелетные боли, отклонение от нормы результатов «печеночных» тестов (АСТ и АЛТ), повышение активности сывороточной креатинфосфокиназы, аллергические реакции, гиперликемия, назофарингит. Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг. По 14, 30 и 100 таблеток в картонной пачке. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: по рецепту. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

1. Внутренние данные компании «Пфайзер». 2. Law M.R. et al. BMJ 2003; 326: 1423–1429. 3. Jones P.H. et al. Am J Cardiol 2003;92(2):152–60. 4. Okazaki S. et al. Circulation 2004; 110: 1061–65. 5. Sever P. et al. Lancet 2003; 361: 1149–58. 6. Colhoun H.M. et al. Lancet 2004; 364: 685–96. 7. Athyros V.G. et al. Current Medical Research and Opinion 2002; 18: 220–228. 8. Schwartz G.G. et al. JAMA 2001; 285: 1711–1718. 9. Amarencu P. et al. N Eng J Med 2006; 355: 549–559. 10. Инструкция по медицинскому применению препарата Липримар® ПН014014/01-080915.



ООО «Пфайзер».
Россия, Москва, 123317, Пресненская наб., 10, БЦ «Башня на набережной», блок С.
Тел.: +7 (495) 287 5000, факс: +7 (495) 287 5300. www.pfizer.com; www.pfizerprofi.ru



ЛИПРИМАР®
аторвастатин

Сила. Доказательство. Уверенность.

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 2016; т.12, №3 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2016; v.12, N 3

Журнал зарегистрирован Роскомнадзором 12.04.2016
(ПИ №ФС 77-65339)

Соучредители – ФГБУ «ГНИЦ ПМ» МЗ РФ и физические лица

Тираж: 5000. Периодичность: 6 раз в год

Подписные индексы:

Каталог агентства «Роспечать» - 20168

Объединенный каталог «Пресса России», Интернет-каталог
агентства «Книга-Сервис», каталоги стран СНГ - 81306

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 Web of Science, EMBASE, DOAJ, Index Copernicus, Ulrich's
Periodicals Directory, Cyberleninka и Российском индексе научного
цитирования

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте
журнала 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, Стромьнка, 19-2
Тел: +7 (495) 585-44-15 (размещение рекламы)
E-mail: rpc@sticom.ru
URL: www.rpcardio.com

Директор по маркетингу и продажам Marketing and Sales Manager

Васильева И.В. Vasilyeva I.V.

Дизайн, верстка Design, desktop publishing

Меликан Т.Г. Melikyan T.G.

Создание и поддержка сайта Web site is

NEICON (лаборатория Elpub) supported by NEICON (Elpub lab)
На платформе PKP OJS powered by PKP OJS

Номер подписан в печать 24 июня 2016 г. Цена свободная.

© РФК, 2005-2016

© ООО «Столичная Издательская Компания», 2016

Главный редактор

Бойцов С.А.

Editor-in-Chief

Boytsov S.A.

Заместители главного редактора

Драпкина О. М.

Марцевич С. Ю.

Оганов Р.Г.

Шальнова С. А.

Deputies Editor-in-Chief

Drapkina O.M.

Martsevich S.Yu.

Oganov R.G.

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

Аничков Д. А. (Москва)

Ахмеджанов Н. М. (Москва)

Бурцев В. И. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Гиляревский С. Р. (Москва)

Головкин А. П. (Москва)

Горбунов В. М. (Москва)

Деев А. Д. (Москва)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Дошчичин В. Л. (Москва)

Задонченко В. С. (Москва)

Закирова А. Н. (Уфа)

Калинина А. М. (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)

Ткачева О. Н. (Москва)

Фишман Б. Б. (Великий Новгород)

Чазова И. Е. (Москва)

Шалаев С. В. (Тюмень)

Шостак Н. А. (Москва)

Якушевич В. В. (Ярославль)

Якушин С. С. (Рязань)

Editorial Board

Anichkov D. A. (Moscow)

Akhmedzhanov N. M. (Moscow)

Burtsev V. I. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Gilyarevskiy S. R. (Moscow)

Golikov A. P. (Moscow)

Gorbunov V.M (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Dovgalevsky P. Ya. (Saratov)

Doshchitsin V. L. (Moscow)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Zakirova A. N. (Ufa)

Kalinina A. M. (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)

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)

Виджейаграван Г. (Тируванантапурам, Индия)

ДеМария А. (Сан-Диего, США)

Джусупов 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)

Dzhusupov A. K. (Almaty, Kazakhstan)

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)

Tsinamdzgvrishvili B. V. (Tbilisi, Georgia)

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Взаимосвязь между различными структурно-функциональными характеристиками состояния артериальной стенки и традиционными факторами кардиоваскулярного риска у здоровых людей разного возраста. Часть 2

И.Д. Стражеско, О.Н. Ткачева, Д.У. Акашева, Е.В. Дудинская, М.В. Агальцов, А.С. Кругликова, Н.В. Браилова, В.С. Пыхтина, Е.В. Плохова, Н.В. Шарашкина, О.Ю. Исайкина, В.А. Выгодин, С.А. Бойцов244

Особенности фармакокинетики апиксана у больных в острый период кардиоэмболического инсульта

А.В. Крюков, Д.А. Сычев, Д.А. Андреев, А.В. Рябова, Н.П. Денисенко, М.А. Лоскутников, О.И. Виноградов, М.А. Домашенко253

Изучение практики назначения бета-адреноблокаторов и ее соответствия современным клиническим рекомендациям в рамках двух амбулаторных регистров сердечно-сосудистых заболеваний

С.Ю. Марцевич, Н.А. Захарова, Н.П. Кутишенко, А.В. Загребельный, А.В. Захарова, М.М. Лукьянов, А.Н. Воробьев, К.А. Мосейчук, А.Н. Козминский260

Клинико-лабораторные особенности пациентов с ишемической болезнью сердца, резистентных к ацетилсалициловой кислоте, в периоперационном периоде коронарного шунтирования: результаты открытого проспективного исследования

Ю.И. Гринштейн, А.А. Косинова, И.Ю. Гринштейн, А.В. Ковалев, В.Г. Суховольский, А.А. Савченко265

Влияние синдрома обструктивного апноэ во сне на артериальную ригидность у больных высокого сердечно-сосудистого риска

В.Э. Олейников, Н.В. Бурко, Л.И. Саламова, К.А. Зиборева272

Оценка диастолической функции правого желудочка у больных ишемической болезнью сердца в разных возрастных группах

Р.А. Гайфулин, А.Н. Сумин, О.Г. Архипов277

Прогнозирование рецидивов фибрилляции предсердий при различных способах восстановления синусового ритма

Т.Ю. Громыко, С.А. Сайганов285

Низкая приверженность лечению после перенесенного инфаркта миокарда: причины и способы коррекции с учетом психоэмоционального состояния пациентов

Е.А. Кужелева, К.Н. Борель, А.А. Гарганеева291

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Влияние гендерных различий на эффективность и безопасность реперфузионной терапии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (данные ретроспективного одноцентрового исследования – госпитальный период)

Д.Б. Немик, Г.В. Матюшин, А.В. Протопопов, А.В. Шульмин, С.А. Устюгов296

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

Correlation of different structural and functional characteristics of arterial wall with traditional cardiovascular risk factors in healthy people of different age. Part 2

I.D. Strazhesko, O.N. Tkacheva, D.U. Akasheva, E.V. Dudinskaya, M.V. Agaltsov, A.S. Kruglikova, N.V. Brailova, V.S. Pykhtina, E.V. Plokhova, N.V. Sharashkina, O.Yu. Isaykina, V.A. Vygodin, S.A. Boytsov244

The pharmacokinetics of apixaban in patients with cardioembolic stroke in acute phase

A.V. Kryukov, D.A. Sychev, D.A. Andreev, A.V. Ryabova, N.P. Denisenko, M.A. Loskutnikov, O.I. Vinogradov, M.A. Domashenko253

Practice of prescribing beta-blockers and its compliance with clinical guidelines according to two registers of cardiovascular diseases

S.Yu. Martsevich, N.A. Zakharova, N.P. Kutishenko, A.V. Zagrebelsky, A.V. Zakharova, M.M. Loukianov, A.N. Vorobyev, K.A. Moseichuk, A.N. Kozminsky260

Clinical and laboratory characteristics of patients with ischemic heart disease resistant to acetylsalicylic acid in perioperative period of coronary artery bypass graft: results of an open prospective study

Yu.I. Grinshtein, A.A. Kosinova, I.Yu. Grinshtein, A.V. Kovalev, V.G. Sukhovol'skiy, A.A. Savchenko265

Effect of obstructive sleep apnea syndrome on arterial stiffness in patients at high cardiovascular risk

V.E. Oleynikov, N.V. Burko, L.I. Salyamova, K.A. Ziboreva272

Estimation of right ventricular diastolic function in patients with ischemic heart disease in different age groups

R.A. Gajfulin, A.N. Sumin, O.G. Arhipov277

The prediction of atrial fibrillation recurrence at various methods of sinus rhythm recovery

T.Y. Gromyko, S.A. Sayganov285

Low adherence to treatment after myocardial infarction: causes and ways of adjustment considering psycho-emotional state of patients

E.A. Kuzheleva, K.N. Borel', A.A. Garganeeva291

PREVENTIVE CARDIOLOGY AND PUBLIC HEALTH

Effect of gender differences on the efficacy and safety of reperfusion therapy of ST-segment elevation myocardial infarction (data of retrospective single-center study – hospital period)

D. B. Nemik, G. V. Matyushin, A.V. Protopopov, A. V. Shulmin, S.A. Ustyugov296

НОВОЕ
ПОКАЗАНИЕ
лечение и профилактика
рецидивов ТГВ и ТЭЛА

Профилактика инсульта/системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

ЭФФЕКТИВНОСТЬ –
снижение риска
инсульта/
системных
тромбоэмболий
по сравнению
с варфарином²

БЕЗОПАСНОСТЬ –
меньше
риск
больших
кровотечений
по сравнению
с варфарином²

ЭЛИКВИС® ОБЪЕДИНЯЕТ ОБА ПРЕИМУЩЕСТВА

ЭЛИКВИС® – достоверно снижает риск инсульта / системных тромбоэмболий в сочетании с меньшим риском развития больших кровотечений*

ЭЛИКВИС® – в клинических исследованиях доказал снижение общей смертности*

Торговое название: Эликвис®, МНН: аликсабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; клинически значимое кровотечение; при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений; тяжелые нарушения функции печени, заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений; нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе; возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют); беременность (данные о применении препарата отсутствуют); период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют); одновременное применение с препаратами, действие которых может быть связано с развитием серьезных кровотечений; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** Наиболее часто встречаются следующие побочные действия: анемия, кровотечения (часто – носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, кровоизлияния в ткани глазного яблока), гематомы, тошнота. **Способ применения и дозы:** Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. В случае пропуска приема препарат следует принять как можно скорее, а в дальнейшем продолжить прием 2 раза в сутки в соответствии с исходной схемой. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг 2 раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг 2 раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): по 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Решение о длительности терапии должно основываться на оценке наличия и обратимости факторов, предрасполагающих к рецидивированию (т.е. предшествующее хирургическое вмешательство, травма, период иммобилизации и т.д.), а также проявлений ТГВ и/или ТЭЛА, составляя, как минимум, 3 месяца. **Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА):** по 2,5 мг 2 раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002007 от 19.02.2013, ЛП-001475 от 03.02.2012. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС®, ЛП-002007, ЛП-001475 от 21.04.2015. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата. Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

Медицинских работников просят сообщать о любых нежелательных явлениях в службу фармаконадзора компании Пфайзер.

1. Эликвис® (аликсабан). Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. МЗ РФ, 21.04.2015. 2. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981–992.

* Статистически значимо по сравнению с варфарином.



ООО «Пфайзер». Россия 123317, Москва, Пресненская наб., д.10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С).
Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300

WRUELQM015188

УРСОСАН

урсодезоксихолевая кислота

NEW! ТЕПЕРЬ И В ФОРМЕ ТАБЛЕТОК В ДОЗЕ 500 МГ



**БОЛЬШАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА
БЕЗУПРЕЧНАЯ РЕПУТАЦИЯ**



Препарат с множественными регуляторными эффектами для патогенетической терапии проявлений метаболического синдрома, заболеваний печени и ЖКТ

- Препарат с многолетним опытом применения, имеющий большую доказательную базу зарубежных и отечественных исследований
- Гиполипидемический эффект Урсосана доказан в мультицентровом исследовании РАКУРС
- Наиболее часто назначаемый гастроэнтерологами препарат для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей*
- УДХК в 2016 г. включена в «Клинические рекомендации по ведению пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени Европейского общества по изучению печени (EASL), Европейского общества по изучению диабета (EASD) и Европейского общества по изучению ожирения (EASO)»**

* Исследование Prindex 2015 компании Синовейт Комкон

** EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol (2016) <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

- Клинический случай тромболитической терапии повторного острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у больного с длительным анамнезом ишемической болезни сердца**
Н.Т. Ватулин, В.Б. Костогрыз,
А.И. Костогрыз, О.И. Столика302

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

- Нежелательные явления лекарственной терапии (первые результаты исследования по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ)**
Ю.В. Лукина, Н.А. Дмитриева, А.В. Захарова,
А.В. Загребельный, Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич306
- Отчет о проведении круглого стола: «Регистры в кардиологии: основные правила проведения, современный опыт и результаты их создания в различных регионах Российской Федерации»**
С.Ю. Марцевич, М.М. Лукьянов, Н.П. Кутишенко314

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

- Новые методы оценки субклинических изменений сердечно-сосудистой системы при артериальной гипертензии**
Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, А.В. Богомаз317
- Проблема назначения статинов больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующими болезнями печени. Что препятствует преодолению статинофобии?**
С.Н. Бельдиев325
- Генетические предикторы фибрилляции предсердий**
А.В. Кускаева, С.Ю. Никулина,
А.А. Чернова, Н.В. Аксютин331
- Усовершенствованная тактика ведения больных с венозными тромбозами: роль применения ривароксана на разных этапах терапии**
С.Р. Гиляревский337

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

- Мембранный рецептор желчных кислот TGR5 – новая мишень в изучении метаболических, воспалительных и опухолевых заболеваний**
О. М. Драпкина, Е.И. Фомичева344
- Эффективность и безопасность гиполипидемических препаратов в качестве средств первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у лиц пожилого возраста**
Е.А. Ушкалова, О.Н. Ткачева, Н.К. Рунихина,
Н.А. Чухарева, А.Ю. Бевз351

ЮБИЛЕИ

- Служение сердцу. К 80-летию со дня рождения Владимира Абрамовича Шульмана**359
- Подписка на журнал**361

NOTES FROM PRACTICE

- Clinical case of thrombolytic therapy of recurrent ST-segment elevation myocardial infarction in patient with long history of ischemic heart disease**
N.T. Vatutin, V.B. Kostogryz,
A.I. Kostogryz, O.I. Stolika302

PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

- Adverse event of drug therapy (the first results of the study according to the PROFILE outpatient register)**
Yu.V. Lukina, N.A. Dmitrieva, A.V. Zakharova,
A.V. Zagrebelsky, N.P. Kutishenko, S.Yu. Martsevich306
- Report on the round-table meeting: "Registers in cardiology: the basic rules of management, modern experience and the results of their creation in the various regions of the Russian Federation"**
S.Yu. Martsevich, M.M. Loukianov, N.P. Kutishenko314

POINT OF VIEW

- New methods of assessment of subclinical changes in the cardiovascular system in arterial hypertension**
Zh.D. Kobalava, Yu.V. Kotovskaya, A.V. Bogomaz317
- The problem of statin use in patients with cardiovascular diseases and concomitant liver diseases. What prevents overcoming statinophobia?**
S.N. Bel'diev325
- Genetic predictors of atrial fibrillation**
A.V. Kuskaeva, S.Yu. Nikulina,
A.A. Chernova, N.V. Aksyutina331
- The advanced tactics of the management of patients with venous thromboembolism: the role of rivaroxaban at various stages of treatment**
S.R. Gilyarevskiy337

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

- Membrane bile acid receptor TGR5 – a new target in the study of metabolic, inflammatory and neoplastic diseases**
O.M. Drapkina, E.I. Fomicheva344
- Efficacy and safety of lipid-lowering drugs in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases in the elderly**
E.A. Ushkalova, O.N. Tkacheva, N.K. Runikhina,
N.A. Chukhareva, A.Yu. Bevez351

JUBILEE

- Serving the heart. On the 80th anniversary of Vladimir A. Shulman**359
- Subscription to the journal**361

CORRELATIONS OF DIFFERENT STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF ARTERIAL WALL WITH TRADITIONAL CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN HEALTHY PEOPLE OF DIFFERENT AGE. PART 2

I.D. Strazhesko^{1*}, O.N. Tkacheva^{1,2}, D.U. Akasheva¹, E.V. Dudinskaya¹, M.V. Agaltsov¹, A.S. Kruglikova¹, N.V. Brailova¹, V.S. Pykhtina¹, E.V. Plokhova¹, N.V. Sharashkina¹, O.Yu. Isaykina¹, V.A. Vygodin¹, S.A. Boytsov¹

¹ State Research Centre for Preventive Medicine.
Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² Russian Gerontology Research Center, Russian National Research Medical University named after Y.I. Pirogov.
Pervaya Leonova ul. 16, Moscow, 129226 Russia

Detection of principal subclinical arterial wall lesions is one of the most important aspects of effective cardiovascular disease (CVD) primary prevention. Such lesions include: arterial wall thickening, increased rigidity, endothelial dysfunction development. However, the role of traditional CVD risk factors in the development of individual arterial wall lesions in CVD-free people is understudied. This is particularly so with people of older age.

Aim. To study the role of traditional CVD risk factors in development of arterial wall lesions in relatively healthy individuals of different age.

Material and methods. We have examined a total of 303 people aged 25-91 years, with no signs of CVD and other chronic diseases and without any regular medical treatment. Anthropometric parameters, blood pressure, fasting plasma glucose, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides levels were detected in all the patients. Measurement of pulse wave velocity was conducted using SphygmoCor device (AtCorMedical, Australia). Carotid ultrasound to measure intima-media thickness and number of atherosclerotic plaques was conducted using linear transducer with ultra-high resolution 17-5 MHz (PHILIPS iU22, the Netherlands) in the B-mode. Endothelium-dependent vasodilation was assessed by the reactive hyperemia test.

Results. Multivariate linear regression analysis has revealed fasting hyperglycemia and increased systolic blood pressure to be to a greater degree associated with arterial wall state in both age groups. According to the results of multivariate logistic regression analysis a relationship between risk factors and arterial wall parameters is stronger in the younger group as compared with the older one.

Conclusion. Systolic blood pressure and fasting hyperglycemia must be the main targets of CVD primary prevention in older age group, while in younger age group other traditional risk factors must be taken into account as well.

Keywords: arterial wall; pulse wave velocity; intima-media thickness; atherosclerotic plaques; endothelium-dependent vasodilation; traditional risk factors for cardiovascular disease.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(3):244-252

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-244-252>

Взаимосвязь между различными структурно-функциональными характеристиками состояния артериальной стенки и традиционными факторами кардиоваскулярного риска у здоровых людей разного возраста. Часть 2

И.Д. Стражеско^{1*}, О.Н. Ткачева^{1,2}, Д.У. Акашева¹, Е.В. Дудинская^{1,2}, М.В. Агалтсов¹, А.С. Кругликова¹, Н.В. Браилова¹, В.С. Пыхтина¹, Е.В. Плохова¹, Н.В. Шарашкина^{1,2}, О.Ю. Исайкина¹, В.А. Выгодин¹, С.А. Бойцов¹

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101000, Москва, Петроверигский переулок, 10

² Российский геронтологический научно-клинический центр, Российский Национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова
129226, Москва, ул. 1-ая Леонова, 16

Одним из важнейших направлений эффективной первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является определение основных детерминант субклинических изменений стенки артерий: ее утолщения, повышения жесткости, развития эндотелиальной дисфункции. Однако роль традиционных факторов риска ССЗ в развитии отдельных нарушений состояния артериальной стенки у лиц, не имеющих клинических проявлений ССЗ, изучены недостаточно. Особенно это касается людей старшего возраста.

Цель. Изучить роль традиционных факторов риска ССЗ в развитии изменений артериальной стенки у относительно здоровых людей разного возраста.

Материал и методы. Было обследовано 303 человека в возрасте от 25 до 91 года без признаков ССЗ и других хронических заболеваний, не получавших регулярную медикаментозную терапию. У всех пациентов измерялись антропометрические показатели, артериальное давление, уровень глюкозы плазмы натощак, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, холестерина липопротеидов высокой плотности и триглицеридов. Измерение скорости распространения пульсовой волны проводилось с помощью прибора SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия). Ультразвуковое исследование каротидных артерий для определения толщины комплекса интима-медиа и количества атеросклеротических бляшек проводили в В-режиме линейным датчиком ультразвукового разрешения 17-5 МГц (PHILIPS iU22, Нидерланды). Определение эндотелий-зависимой вазодилатации проводили с использованием пробы с реактивной гиперемией.

Результаты. Многомерный линейный регрессионный анализ выявил, что гипергликемия натощак и повышение систолического артериального давления в наибольшей степени связаны с состоянием артериальной стенки в обеих возрастных группах. Согласно результатам многомерного логистического регрессионного анализа взаимосвязь факторов риска с показателями состояния артериальной стенки в младшей группе сильнее, чем в старшей.

Заключение. Основными мишенями терапевтического воздействия при проведении первичной профилактики ССЗ в старшей группе должны быть систолическое артериальное давление и гликемия натощак, в младшей группе – наряду с ними и другие традиционные факторы риска.

Ключевые слова: артериальная стенка, скорость распространения пульсовой волны, толщина комплекса интима-медиа, атеросклеротические бляшки, эндотелий-зависимая вазодилатация, традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(3):244-252

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-244-252>

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

Author's information:

Irina D. Strazhesko – MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Investigation of Ageing and Age-associated Diseases Prevention, State Research Center for Preventive Medicine (SRC PM)
Olga N. Tkacheva – MD, PhD, Professor, Head of the same Department; Director of the Russian Gerontology Research Center, Russian National Research Medical University named after Y.I. Pirogov
Dariga U. Akasheva – MD, PhD, Leading Researcher of the of the Department of Investigation of Ageing and Age-associated Diseases Prevention, SRC PM
Ekaterina N. Dudinskaya – MD, PhD, Leading Researcher of the same Department
Michail V. Agaltsov – MD, PhD, Senior Researcher of the same Department
Anna S. Kruglikova – MD, Junior Researcher of the same Department
Natalya V. Brailova – MD, Junior Researcher of the same Department
Valentina S. Pykhtina – MD, Junior Researcher of the same Department
Ekaterina V. Plokhova – MD, PhD, Researcher of the same Department
Natalya V. Sharashkina – MD, PhD, Senior Researcher of the same Department
Olesya Yu. Isaykina – MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Primary Prevention of Chronic Non-infectious Diseases, SRC PM
Vladimir A. Vygodin – Senior Researcher of the Laboratory of Biostatistics, SRC PM
Sergey A. Boytsov – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Cardiology and Molecular Genetics, SRC PM, Director of the SRC PM

Detection of main subclinical arterial wall lesions is one of the most important aspects of effective cardiovascular disease (CVD) primary prevention. Such well-known models as Framingham risk score [1] and SCORE [2] use age, gender, blood pressure, lipids level and type 2 diabetes mellitus as traditional CVD risk factors (RF). However, these systems of risk stratification have a number of limitations. In particular, some RF demonstrated their prognostic value in trials that included mainly subjects of middle age. One can suppose that these RF will appear less significant in patients who have attained old age without a history of CVD. It is important that a connection of traditional RF with certain arterial wall parameters is underestimated in patients without clinical signs of CVD. However, these particular factors - increased arterial stiffness, increased intima-media thickness, occurrence of atherosclerotic plaques and endothelial dysfunction - are the basis for CVD clinical manifestation and progression. Evaluation of influence of different RF on certain arterial wall parameters will facilitate more fundamental understanding of processes that take place in arterial wall and mark out targets for preventive interventions.

The aim of this study was to evaluate particularities of correlations between traditional RF and certain arterial wall parameters in CVD-free patients of different age.

Сведения об авторах:

Стражеско Ирина Дмитриевна – к.м.н., в.н.с. отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ГНИЦ ПМ
Ткачева Ольга Николаевна – д.м.н., профессор, руководитель того же отдела, директор РГНКЦ РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Акашева Дарига Уайдинична – к.м.н., в.н.с. отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ГНИЦ ПМ
Дудинская Екатерина Наильевна – к.м.н., в.н.с. того же отдела; руководитель лаборатории возрастных метаболических эндокринных нарушений РГНКЦ РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Агальцов Михаил Викторович – к.м.н., ст.н.с. отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ГНИЦ ПМ
Кругликова Анна Сергеевна – м.н.с. того же отдела
Браилова Наталья Васильевна – м.н.с. того же отдела
Пыхтина Валентина Сергеевна – м.н.с. того же отдела
Плохова Екатерина Владимировна – к.м.н., н.с. того же отдела
Шарашкина Наталья Викторовна – к.м.н., с.н.с. того же отдела; с.н.с. лаборатории гериатрии РГНКЦ РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Исайкина Олеся Юрьевна – к.м.н., с.н.с. отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения ГНИЦ ПМ
Выгодин Владимир Анатольевич – с.н.с. лаборатории биостатистики ГНИЦ ПМ
Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела кардиологии и молекулярной генетики, директор ГНИЦ ПМ

Одним из важнейших направлений эффективной первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является определение основных детерминант субклинических изменений стенки артерий. Традиционными факторами риска (ФР) ССЗ, которые используются в наиболее распространенных моделях – Фремингемской [1] и SCORE [2], являются возраст, пол, артериальное давление, уровень липидов, сахарный диабет (СД) 2 типа. Однако эти системы стратификации риска имеют ряд ограничений. Одно из них связано с тем, что прогностическая роль некоторых ФР была доказана в исследованиях, включавших в большинстве своем лиц среднего возраста. Можно предположить, что эти ФР окажутся менее значимыми у тех, кто, дожив до старшего возраста, не переносил ССЗ. Важно, что взаимосвязь традиционных ФР и отдельных параметров артериальной стенки у лиц без клинических проявлений ССЗ, изучена слабо. А ведь именно эти изменения: повышение жесткости артерий, утолщение комплекса интима-медиа, появление атеросклеротических бляшек, развитие эндотелиальной дисфункции являются основой для развития клинических проявлений ССЗ и связаны с их прогнозом. Изучение вклада отдельных ФР в изменение отдельных параметров состояния артериальной стенки будет способствовать более глубокому пониманию сути происходящих в артериальной стенке процессов и определит мишени для профилактических вмешательств.

Целью представленной работы было изучение особенностей взаимосвязи традиционных ФР и отдельных параметров артериальной стенки у лиц разного возраста, не страдающих ССЗ.

Material and methods

A total of 303 relatively healthy people (men 104, women 199, aged 25-91 years) were included in the study. Details on inclusion and exclusion criteria, description of methods of pulse wave velocity (PWV), intima-media thickness (IMT), number of atherosclerotic plaques and endothelium-dependent vasodilation (EDVD) assessment have been reported previously [3].

Serum levels of total cholesterol (TC), low density lipoproteins cholesterol (LDL-C), high density lipoproteins cholesterol (HDL-C) and triglycerides (TG) were detected by fermentative photometric method using the «Human» (Germany) kits on the «KONELAB 20i» analyzer. Hypercholesterolemia was diagnosed at TC > 5.0 mmol/l. HDL-C level < 1.2 mmol/l in women and < 1.0 mmol/l in men was considered reduced. TG level > 1.7 mmol/l was considered increased.

Fasting glucose (FG) level was assessed by the glucose oxidase test using the «SAPPHIRE-400» analyzer with the «DiaSys» diagnostic kits. Fasting hyperglycemia was diagnosed at serum glucose level ≥ 6.1 and < 7.0 mmol/l.

Glycosylated hemoglobin (HbA1c) level was detected by the immunoturbometric test with the «SAPPHIRE-400» analyzer. Type 2 diabetes mellitus was diagnosed at FG level ≥ 7.0 mmol/l, ≥ 11.1 mmol/l 2 hours after intake of 75g of glucose or at HbA1c level $\geq 6.5\%$.

Obesity was recorded at BMI ≥ 30.0 kg/m², it was considered abdominal at waist circumference ≥ 80 cm in women and ≥ 94 cm in men.

Blood pressure (BP) level was measured by a calibrated device using the upper arm cuff (HEM-7200 M3, Omron Healthcare, Kyoto, Japan). BP was measured on the right upper arm after 10-minute seated rest 3 times with 2-minute interval. The mean of three measurements was included in the analysis. Hypertension was diagnosed at BP $\geq 140/90$ mm Hg.

Patients who had smoked more than 100 cigarettes during their life and smoke every day or occasionally at the moment of the trial were regarded as smokers.

CVD in first-line relatives younger than 65 years in women and 55 years in men was regarded as family history of CVD.

Age above 45 years for men and above 55 years for women was considered as CVD risk factor [4].

Statistical analysis

The results were treated using the SAS 9.1 software package (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Mean value (M) and standard deviation (SD) were used for description of normally distributed quan-

Материал и методы

В исследование были включены 303 относительно здоровых человека (104 мужчины и 199 женщин) в возрасте от 25 до 91 года. Подробно критерии включения, исключения, описание методик определения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), количества атеросклеротических бляшек (АСБ), эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) представлены ранее [3].

Содержание в сыворотке общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) определяли ферментативным фотометрическим методом с помощью наборов фирмы «Human» (Германия) на анализаторе «KONELAB 20i». О наличии гиперхолестеринемии (ГХС) говорили при ОХС > 5,0 ммоль/л. Сниженным считался уровень ХС-ЛПВП < 1,2 ммоль/л у женщин, < 1,0 ммоль/л у мужчин. Повышенным считался уровень ТГ > 1,7 ммоль/л.

Сывороточный уровень глюкозы натощак (ГН) определялся глюкозооксидазным методом на анализаторе «SAPPHIRE-400» с использованием диагностических наборов «DiaSys». Гипергликемия натощак (ГГН) диагностировалась, когда глюкоза плазмы была $\geq 6,1$ и < 7,0 ммоль/л.

Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) определялся иммунотурбодиметрическим методом с использованием анализатора SAPPHIRE-400. СД 2 типа диагностировался, когда глюкоза $\geq 7,0$ ммоль/л натощак, $\geq 11,1$ ммоль/л – через 2 часа после приема 75 г глюкозы или HbA1c $\geq 6,5\%$.

Об ожирении говорили при индексе массы тела (ИМТ) $\geq 30,0$ кг/м², об абдоминальном ожирении – при значении окружности талии (ОТ) ≥ 80 см у женщин и 94 см у мужчин.

Уровень артериального давления (АД) измерялся на калиброванном приборе с использованием плечевой манжеты (HEM-7200 M3, Omron Healthcare, Kyoto, Japan). АД измеряли на правой руке после 10-минутного отдыха в положении сидя 3 раза через 2 мин, в анализ включали среднее из 3 измерений. Артериальную гипертонию (АГ) диагностировали при АД $\geq 140/90$ мм.рт.ст.

К курящим относили тех, кто выкурил за свою жизнь более 100 сигарет, и курит на момент исследования каждый день или иногда.

Отягощенной наследственностью считались случаи ССЗ у родственников первой линии в возрасте моложе 65 лет у женщин, моложе 55 лет у мужчин.

Возрастом, являющимся ФР ССЗ, считался возраст старше 45 лет для мужчин и старше 55 лет для женщин [4].

Методы статистического анализа

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием SAS 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Для описания количественных показателей в случае их нормального распределения использовано среднее значе-

titative indices; median (Me), upper quartile (UQ) and lower quartile (LQ) were used in case of non-normal distribution. For statistical description of correlation between different parameters the Spearman's rank correlation coefficient was calculated, comparison of variables in independent groups was conducted. For the assessment of independence of relationship between RF and arterial wall parameters linear regressive models were made, at that, parameters of arterial wall were the response variables while factors which have demonstrated statistically significant correlation with studied arterial wall parameters in correlation analysis and intergroup comparison were used as explanatory variables.

Causal relationships between RF and parameters of vascular wall were evaluated by the logistic regression method. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

Results

As age is the most important factor determining the risk for onset, course of a CVD and its prognosis, we have supposed that the presence and specifics of relationships between traditional RF and arterial wall parameters differ in younger and older ages. That is why groups of younger and older individuals were estimated separately. The younger group included men of 45 years and under and women of 55 years and under; patients older than this age were enrolled in the older group. Values of basic estimated indices for these groups are listed in Table 1.

Patients of the older group revealed higher values of systolic blood pressure (SBP), worse indices of metabolic status (waist circumference, BMI, levels of TC, LDL-C, TG, FG).

Table 2 presents correlations between arterial wall parameters and traditional RF according to Spearman's correlation analysis results.

Conspicuous is the fact that all the RF demonstrated the association with arterial wall condition in the younger age group. At the same time the majority of these factors lost such association in the older group. As one can see only SBP and FG level correlated with all parameters of arterial wall and in both age groups. However, the strength of the correlation abated in the older group even in case of its persistence.

For the assessment of independence of correlations between RF and PWV, IMT, number of atherosclerotic plaques and EDVD linear regressive models were composed. Taking into account earlier revealed distinctions between the younger and the older groups in factors connected with one or another arterial wall parameter we separated the calculation of regression models for the younger and the older group. At that, the re-

ние (М) и стандартное отклонение (SD), в случае ненормального распределения – медиана (Me), верхняя и нижняя квартили распределения. Для статистического описания связи между различными параметрами вычислялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена, проводилось сравнение переменных в независимых группах. Для выявления независимости взаимосвязи ФР с параметрами артериальной стенки были составлены линейные регрессионные модели, где показатели состояния сосудистой стенки выступали в качестве переменной отклика, а в качестве влияющих переменных были взяты те, которые продемонстрировали статистически значимую взаимосвязь с изучаемыми показателями состояния сосудистой стенки в результате проведения корреляционного анализа и межгруппового сравнения.

Для оценки причинно-следственных связей между ФР и параметрами сосудистой стенки использовался метод логистической регрессии. Уровнем статистической значимости было принято считать $p < 0,05$.

Результаты

Поскольку возраст является важнейшим фактором, определяющим риск развития, течение и прогноз ССЗ, мы предположили, что наличие и характер взаимосвязи традиционных ФР и параметров состояния артериальной стенки отличаются в младшем и старшем возрасте. Это послужило основанием для отдельного анализа группы младших и группы старших. В младшую группу были включены мужчины до 45 лет, женщины до 55 лет включительно, пациенты старше этого возраста составили старшую группу. Значения основных изучаемых показателей для этих групп представлены в табл. 1.

В старшей возрастной группе у пациентов средние значения систолического артериального давления (САД) были выше, хуже были показатели метаболического статуса (ОТ, ИМТ, уровни ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, ГН).

Результаты изучения связи параметров состояния артериальной стенки и традиционных ФР с помощью корреляционного анализа Спирмена представлены в табл. 2.

Обращает на себя внимание тот факт, что в младшей группе все ФР демонстрируют свою связь с состоянием сосудистой стенки. В это же время в старшей группе большинство из них эту связь утрачивают. Как мы видим, только САД и ГН связаны со всеми параметрами сосудистой стенки и в обеих возрастных группах. При этом сила взаимосвязи, даже в случае ее сохранения, в старшей группе ослабевает.

Для выявления независимости взаимосвязи ФР с СРПВ, ТКИМ, АСБ, ЭЗВД были составлены линейные регрессионные модели. Учитывая выявленные ранее различия между «младшей» и «старшей» группами в списке факторов, связанных с тем или иным параметром сосудистой стенки, расчет регрессионных моделей проводился отдельно для «старшей» и «младшей» групп. При этом в итоговом регрессионном уравнении были оставлены только те пере-

Table 1. Characteristics of the patients at enrollment in the study (n=303)

Таблица 1. Характеристика пациентов при включении в исследование (n= 303)

Parameter Показатель	All patients Общая группа (n=303)	Younger group Младшая группа (n=144)	Older group Старшая группа (n=159)	p
Age, years / Возраст, лет	51.5±13.3	40.9±8.7	61.1±8.5	<0.001
Men, % / Мужчин, %	34%	26.4	41.5	<0.001
Smoking, % / Курение, %	19.1	20.8	17.6	0.478
Hypertension, % / АГ, %	25.4	17.4	32.0	0.003
Hypercholesterolemia, % / ГХС, %	66.3	61.1	71.1	0.068
Fasting hyperglycemia, % / ГГН, %	22.4	10.4	33.3	<0.001
Type 2 diabetes, % / СД 2 типа, %	16.5	5.6	26.4	<0.001
Obesity, % / Ожирение, %	24.4	23.6	25.2	0.754
CVD family history, % / Отягощенная наследственность, %	21.0	24.3	18.0	0.182
SBP, mm Hg / САД, мм рт.ст.	125.4 ± 16.4	120.6±15.3	129.7±16.2	<0.001
DBP, mm Hg / ДАД, мм рт.ст.	78.2 ± 10.2	77.5 ± 10.4	78.9±10.1	0.250
Waist circumference, cm / Окружность талии, см	89.6±15.3	85.8 ± 15.3	93 ± 14.5	<0.001
BMI, kg/m ² / ИМТ, кг/м ²	27.4 ± 5.1	26.7 ± 5.6	27.9 ± 4.6	0.041
TC, mmol/l / ОХС, ммоль/л	5.7 ± 1.2	5.4 ± 1.0	5.9 ± 1.2	<0.001
LDL-C, mmol/l / ХС ЛПНП, ммоль/л	3.9 ± 1.1	3.7 ± 0.9	4.0 ± 1.4	0.008
HDL-C, mmol/l / ХС ЛПВП, ммоль/л	1.2 ± 1.3	1.2 ± 0.3	1.2 ± 0.3	0.208
Triglycerides, mmol/l, Me [25%;75%] Триглицериды, ммоль/л, Ме [25%;75%]	1.04 [0.76-1.51]	0.92 [0.63-1.37]	1.2 [0.86-1.67]	<0.001
Fasting glycemia, mmol/l / Гликемия натощак, ммоль/л	5.8 ± 1.4	5.3 ± 1.0	6.1 ± 1.6	<0.001
Data are shown as M±SD, unless otherwise stated				
SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; TC – total cholesterol; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; p – p-value at the older and younger groups comparison				
Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное				
АГ – артериальная гипертензия; ГГН – гипергликемия натощак; ГХС – гиперхолестеринемия; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; ОХС – общий холестерин; САД – систолическое артериальное давление; СД – сахарный диабет; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; p-коэффициент значимости при сравнении младших и старших				

sulting regression equation only included variables which turned out to be statistically significant ($p<0.05$). Age was not included in the body of explanatory variables as it was used as a separation criterion. Results of regression analysis are shown in Table 3.

SBP and FG levels were associated with the state of arterial wall both in the younger and older groups in majority of cases. Such indices as gender, BMI and TC level played more important role in younger age. Relationships between RF and arterial wall parameters were stronger in the younger age than in the older one. It was documented not only by the correlation analysis data but also by the multivariate logistic regression analysis results. So, in the younger group fasting hyperglycemia increased the possibility of PWV > 10 m/s by 5.75 times [$p=0.003$; 95% confidence interval (CI) 1.19-27.81], IMT > 0.9 mm – by 6.75 times ($p=0.022$; 95% CI 1.32-34.56), at that in the older one fasting hyperglycemia didn't correlate with the increased risk of rigid arteries while the possibility of IMT > 0.9 mm at fasting hyperglycemia increased by

меннее, которые оказались статистически значимыми (допускалось значение $p<0,05$). Возраст не включался в состав объясняющих переменных, так как он служил критерием разделения на группы. Результаты регрессионного анализа представлены в табл. 3.

Уровень САД и ГН в большинстве случаев связаны с состоянием артериальной стенки как в младшей, так и в старшей группе. Такие показатели как пол, ИМТ, ОХС большую роль играют в младшем возрасте. Взаимосвязь ФР и параметров артериальной стенки в младшем возрасте сильнее, чем в старшем. Об этом, помимо результатов корреляционного анализа, свидетельствуют данные многомерного логистического регрессионного анализа. Если в младшей группе ГГН повышает вероятность СРПВ > 10 м/с в 5,75 раз [$p=0,003$; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,19-27,81], ТКМ > 0,9 мм в 6,75 раз ($p=0,022$; 95% ДИ 1,32-34,56), то в старшей ГГН не связана с повышенным риском наличия жестких артерий, а вероятность ТКМ > 0,9 мм на фоне ГН возрастает в 3,06 раза ($p=0,007$; 95% ДИ 1,36-6,89). САД ≥ 140 мм рт.ст. связано с повышением вероятности ТКМ > 0,9 мм в младшей группе в 9,34 раза ($p=0,029$; 95%

Table 2. Correlations between arterial wall parameters and traditional cardiovascular risk factors in different age groups. Spearman's correlation coefficient values

Таблица 2. Связь параметров состояния артериальной стенки и традиционных факторов сердечно-сосудистого риска в различных возрастных группах. Значение коэффициента корреляции Спирмена

	Pulse wave velocity СРПВ		Intima-media thickness ТКИМ	
	Younger group Младшая группа (n=144)	Older group Старшая группа (n=159)	Younger group Младшая группа (n=144)	Older group Старшая группа (n=159)
Age / Возраст	r=0.48 (p<0.001)	r=0.05 (p=0.477)	r=0.52(p<0.001)	r=0.43(p<0.001)
SBP / САД	r=0.25 (p=0.003)	r=0.21 (p=0.011)	r=0.38(p<0.001)	r=0.23(p=0.004)
DBP / ДАД	r=0.31(p<0.001)	r=0.07 (p=0.371)	r=0.35(p<0.001)	r=0.04 (p=0.645)
WC / ОТ	r=0.29(p<0.001)	r=0.12(p=0.131)	r=0.47(p<0.001)	r=0.02 (p=0.767)
BMI / ИМТ	r=0.36(p<0.001)	r=0.12(p=0.157)	r=0.46(p<0.001)	r=0.05(p=0.562)
TC / ОХС	r=0.30(p<0.001)	r=0.06(p=0.456)	r=0.36(p<0.001)	r=0.05(p=0.561)
LDL-C / ХС ЛПНП	r=0.25(p=0.004)	r=0.02(p=0.807)	r=0.33(p<0.001)	r=-0.02(p=0.849)
HDL-C / ХС ЛПВП	r=-0.12(p=0.157)	r=-0.05(p=0.567)	r=-0.27 (p=0.001)	r=-0.03(p=0.747)
Triglycerides / Триглицериды	r=0.43(p<0.001)	r=0.22(p=0.006)	r=0.60(p<0.001)	r=0.22(p=0.009)
FG / ГН	r=0.33(p<0.001)	r=0.23(p=0.004)	r=0.21(p=0.015)	r=0.20(p=0.015)
	Number of atherosclerotic plaques АСБ		Endothelium-dependent vasodilation ЭЗВД	
	Younger group Младшая группа (n=144)	Older group Старшая группа (n=159)	Younger group Младшая группа (n=144)	Older group Старшая группа (n=159)
Age / Возраст	r=0.43 (p<0.001)	r=0.27 (p<0.001)	r=-0.19(p=0.024)	r=-0.19 (p=0.019)
SBP / САД	r=0.25 (p=0.003)	r=0.29 (p<0.001)	r=-0.46 (p<0.001)	r=-0.28 (p<0.001)
DBP / ДАД	r=0.20 (p=0.020)	r=0.15 (p=0.074)	r=-0.45 (p<0.001)	r=-0.14 (p=0.083)
WC / ОТ	r=0.21 (p=0.016)	r=-0.02 (p=0.8)	r=-0.42(p<0.001)	r=-0.12 (p=0.148)
BMI / ИМТ	r=0.20 (p=0.019)	r=0.02 (p=0.8)	r=-0.34 (p<0.001)	r=-0.17 (p=0.046)
TC / ОХС	r=0.20 (p=0.018)	r=0.10 (p=0.240)	r=-0.22(p=0.01)	r=0.07 (p=0.423)
LDL-C / ХС ЛПНП	r=0.18 (p=0.033)	r=0.06 (p=0.437)	r=-0.26 (p=0.002)	r=0.08 (p=0.354)
HDL-C / ХС ЛПВП	r=-0.18(p=0.033)	r=-0.04(p=0.665)	r=0.39 (p<0.001)	r=0.16 (p=0.061)
Triglycerides / Триглицериды	r=0.31 (p<0.001)	r=0.12 (p=0.158)	r=-0.28 (p=0.001)	r=-0.19 (p=0.019)
FG / ГН	r=0.18 (p=0.038)	r=0.18 (p=0.025)	r=0.07 (p=0.44)	r=-0.17 (p=0.037)

FG – fasting glucose; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; WC - waist circumference; BMI – body mass index; TC – total cholesterol; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol

СРПВ – скорость распространения пульсовой волны; ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа; АСБ – атеросклеротические бляшки; ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация; ГН – глюкоза плазмы натощак; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОХС – общий холестерин; САД – систолическое артериальное давление; ТГ – триглицериды; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

3.06 times (p=0.007; 95% CI 1.36-6.89). SBP $\geq$ 140 mm Hg resulted in 9.34-fold possibility of increased IMT >0.9 mm in the younger group (p=0.029; 95% CI 1.26-69.59), while in the older one such possibility increased by 2.39 times (p=0.044; 95% CI 1.02-5.56). SBP $\geq$ 140 mm Hg increased the possibility of EDVD <10% by 4.25 times in the younger group (p=0.016; 95% CI 1.32-13.75) and by 2.19 times in the older one (p=0.05; 95% CI 1.00-4.76).

On the basis of the received results two conclusions may be drawn: the significance of traditional RF for arterial wall lesions decreases in the older age group as

ДИ 1,26-69,59), а в старшей в 2,39 раза (p=0,044; 95% ДИ 1,02-5,56). САД $\geq$ 140 мм рт.ст. повышает вероятность ЭЗВД<10% в младшей группе в 4,25 раз (p=0,016; 95% ДИ 1,32-13,75), в старшей в 2,19 раз (p=0,05; 95% ДИ 1,00-4,76).

На основании полученных результатов можно сделать два заключения: в старшей возрастной группе по сравнению с младшей значение традиционных ФР для изменений сосудистой стенки снижается; САД и ГН являются «универсальным» ФР, в наибольшей степени связанным с состоянием артериальной стенки как в младшей, так и в старшей группе.

Table 3. Correlations between arterial wall parameters and traditional CVD risk factors according to the results of multivariate regression analysis

Таблица 3. Результаты многофакторного регрессионного анализа взаимосвязи параметров сосудистой стенки с традиционными факторами риска ССЗ

A. Parameters independently associated with pulse wave velocity / А. Параметры, независимо связанные с СРПВ			
Parameter, unit of measurement Показатель, ед. измерения	β	Standard error Стандартная ошибка	p
Younger group / Младшая группа			
Intercept / Интерсепт	8.02	3.224	0.01
FG / ГН	0.704	0.194	0.0001
Sex / Пол	-1.387	0.577	0.019
Body mass index / ИМТ	0.10	0.04	0.017
Total cholesterol / ОХС	0.508	0.228	0.03
Older group / Старшая группа			
Intercept / Интерсепт	8.02	3.224	0.01
FG / ГН	0.531	0.140	0.0003
SBP / САД	0.03	0.013	0.03
B. Parameters independently associated with endothelium-dependent vasodilation / Б. Параметры, независимо связанные с ЭЗВД			
Parameter, unit of measurement Показатель, ед. измерения	β	Standard error Стандартная ошибка	p
Younger group / Младшая группа			
Intercept / Интерсепт	17.153	2.819	0.0001
Smoking / Курение	-1.5	0.64	0.021
SBP / САД	-0.071	0.018	0.0001
WC / ОТ	-0.054	0.019	0.005
BMI / ИМТ	-0.151	0.06	0.014
Older group / Старшая группа			
Intercept / Интерсепт	17.153	2.819	0.0001
SBP / САД	-0.056	0.017	0.001
FG / ГН	-0.544	0.168	0.002
C. Parameters independently associated with intima-media thickness / В. Параметры, независимо связанные с ТКИМ			
Parameter, unit of measurement Показатель, ед. измерения	β	Standard error Стандартная ошибка	p
Younger group / Младшая группа			
Intercept / Интерсепт	0.241	0.101	0.02
FG / ГН	0.035	0.012	0.006
SBP / САД	0.003	0.001	0.0001
BMI / ИМТ	0.007	0.001	0.0001
WC / ОТ	0.002	0.001	0.006
Older group / Старшая группа			
Intercept / Интерсепт	0.241	0.101	0.02
FG / ГН	0.021	0.008	0.01
SBP / САД	0.003	0.001	0.006
D. Parameters independently associated with the number of atherosclerotic plaques / Г. Параметры, независимо связанные с наличием АСБ			
Parameter, unit of measurement Показатель, ед. измерения	β	Standard error Стандартная ошибка	p
Younger group / Младшая группа			
Intercept / Интерсепт	-4.658	0.748	0.001
Smoking / Курение	0.389	0.157	0.015
SBP / САД	0.017	0.004	0.0001
Older group / Старшая группа			
Intercept / Интерсепт	-4.658	0.748	0.001
Smoking / Курение	0.846	0.332	0.012
SBP / САД	0.02	0.007	0.012

FG – fasting glucose; DBP – diastolic blood pressure; SBP – systolic blood pressure; BMI – body mass index; WC – waist circumference; TC – total cholesterol
ГН – гликемия натощак; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОХС – общий холестерин;
САД – систолическое артериальное давление

compared with the younger one; SBP and FG level are RF which correlate with arterial wall condition to the maximum extent both in the younger and older groups.

Discussion

Our work has demonstrated the decrease in significance of traditional RF of arterial wall lesions in the older age group as compared with the younger one. Similar results concerning the decrease in the correlation between traditional RF and subclinical arterial wall lesions in older age were received at the comparison of CHS and ARIC trials [5]. Lipids level and BMI significantly less correlated with CVD risk in older patients than in younger ones [6]. On these grounds the obesity and hyperlipidemia were regarded as low-priority RF in the older age group. The authors made an assumption that old people with RF but without CVD clinical manifestations are resistant to RF.

We have also demonstrated that hypertension and fasting hyperglycemia are the "universal" RF which correlate with arterial wall condition to the maximum extent both in the younger and older age groups.

Our results are totally in line with other authors' data about retained contribution of hypertension to the increased cardiovascular risk in older age. Psaty B.M. et al. showed that 5-year risk of myocardial infarction and stroke is increased by 24% and 34%, respectively, for every 21 mm Hg of SBP increase in this group of people. It is important that not only the exceeding of SBP threshold of 140 mm Hg, but also subthreshold values are associated with the increased risk [7]. Increase in cardiovascular risk due to elevation of BP level was admitted to be continuous over the whole range of its values. According to the present-day understanding hypertension is not only associated with atherosclerotic process but is also a significant variable related to arterial rigidity. At that cause-and-effect relationships have dual-sided pattern. Increased BP is a severe hemodynamic load for the vessel wall resulting in arterial lesion and remodeling. On the other side increased arterial stiffness may develop in the settings of normal BP level and may be a predictor of further hypertension development [8].

Carbohydrate metabolism disorder was also admitted to be the non-stop RF in patients of old age. Rise in FG level by 1 mmol/l was associated with 1.12-fold increased myocardial infarction risk, while the presence of type 2 diabetes mellitus increased the risk of ischemic heart disease development by 1.19 times [6]. Chronic hyperglycemia and hyperinsulinemia lead to rennin-angiotensin-aldosterone system activation and glycation endproduct deposit in arterial wall, it results in smooth muscle cells hypertrophy, fibrosis, endothelial dysfunction and further arterial wall lesion – increase of its rigidity. It is impor-

Обсуждение

В нашей работе было показано, что в старшей возрастной группе по сравнению с младшей значение традиционных ФР для изменений сосудистой стенки снижается. Аналогичные результаты об уменьшении связи между традиционными ФР и субклиническими изменениями артерий в старшем возрасте были получены при сравнении исследований CHS и ARIC [5]. Уровень липидов и ИМТ у пожилых оказался существенно меньше связан с риском ССЗ, чем у молодых [6]. На этом основании ожирение и гиперлипидемия в старшей возрастной группе были признаны малозначимыми ФР. Было высказано предположение о том, что пожилые люди с ФР, не имеющие клинических проявлений ССЗ, обладают устойчивостью к действию ФР.

Мы также продемонстрировали, что АГ и ГН являются «универсальными» ФР, в наибольшей степени связанными с состоянием артериальной стенки как в младшей, так и в старшей группе.

Наши результаты в полной мере соответствуют данным других авторов относительно сохраняющейся роли АГ в повышении риска ССЗ в старшем возрасте. Psaty B.M. et al., показали, что 5-летний риск инфаркта миокарда и инсульта возрастает на 24% и 34%, соответственно, на каждые 21 мм рт.ст. повышения САД у этой группы людей. Важно, что не только превышение пороговых значений САД 140 мм рт.ст., но и подпороговые значения связаны с повышенным риском [7]. Было признано, что возрастание риска в связи с повышением АД является непрерывным на всем отрезке его значений. Согласно современным представлениям артериальная гипертензия связана не только с атеросклеротическим процессом, но и является важнейшей переменной, связанной с артериальной жесткостью. При этом причинно-следственные связи носят двусторонний характер. Повышение АД служит значимой гемодинамической нагрузкой на стенку сосуда, приводя к его повреждению и ремоделированию, с другой стороны, повышение артериальной жесткости может развиваться на фоне нормальных цифр АД и быть предиктором дальнейшего развития АГ [8].

Таким же непрерывно действующим ФР у людей старшего возраста было признано нарушение углеводного обмена. Повышение ГН на 1 ммоль/л было связано с повышением риска развития инфаркта миокарда в 1,12, а наличие СД 2 типа в 1,19 раз повышало риск развития ишемической болезни сердца [6]. Хроническая гипергликемия и гиперинсулинемия через активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и отложение конечных продуктов гликирования способствуют гипертрофии гладкомышечных клеток, фиброзу, эндотелиальной дисфункции и дальнейшему нарушению свойств сосудистой стенки – повышению ее жесткости. Важно, что усиление артериальной ригидности не является результатом длительно существующего СД 2 типа, а развивается в результате гормональных и метаболических изменений, имеющих место уже при начальных проявлениях инсулинорезистентности.

tant that the increased arterial rigidity is not the result of long-term type 2 diabetes, but develops due to hormonal and metabolic changes that take place already at initial manifestations of insulin resistance.

Our data partly correspond to results of the Malmö Diet and Cancer population study [9]. The authors had studied the association between PWV and traditional CVD RF adjusted for mean BP and heart rate. They revealed correlations between hyperglycemia, abdominal obesity, dyslipidemia and arterial rigidity, while correlations between PWV and smoking, glomerular filtration rate, LDL-C were absent. These results gave rise to a conclusion about the presence of different clusters of RF concerning atherosclerosis and arteriosclerosis. According to the Caerphilly Prospective Study [10] data all RF except for BP had very weak influence on arterial rigidity. The Whitehall II Cohort study had demonstrated abdominal obesity (which often adjoins inflammation) to be a reliable predictor of arterial stiffness, together with heart rate in men and adiponectin level in women [11].

So, CBP and FG level are significant determinants of arterial wall state throughout the life in all range of values.

Conclusion

People of younger age need more active CVD primary prevention strategy as arterial wall alterations correlate with traditional RF to a greater degree in younger age as compared with older one. At that it should be noted that systolic blood pressure and indices of carbohydrate metabolism are the most significant determinants of arterial wall state in both age groups. These particular indices can be considered the main targets of therapeutic intervention for prevention of both early vascular ageing and arterial wall alteration in older age.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. D'Agostino Sr R.B.; Vasan R.S.; Pencina M.J. et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117: 743-75.
2. Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
3. Strazhesko I.D., Tkacheva O.N., Akasheva D.U. et al. Correlations of different structural and functional characteristics of arterial wall with traditional cardiovascular risk factors in healthy people of different age. Part 1. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2016;12(2):118-28. In Russian (Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Акашева Д.У., и др. Взаимосвязь между различными структурно-функциональными характеристиками состояния артериальной стенки и традиционными факторами кардиоваскулярного риска у здоровых людей разного возраста. Часть 1. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2016;12(2):118-28)
4. Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, or ATP III). *Circulation* 2002; 106: 3143.
5. Howard G.; Manolio T.A.; Burke G.L. et al. Does the association of risk factors and atherosclerosis change with age? An analysis of the combined ARIC and CHS cohorts. *Stroke* 1997;28: 1693-701.
6. Psaty B.M.; Furberg C.D.; Kuller L.H. et al. Traditional risk factors and subclinical disease measures as predictors of first myocardial infarction in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 1999;159:1339-47.
7. Psaty B.M.; Furberg C.D.; Kuller L.H. et al. Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke, and total mortality: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2001;161:1183-92.
8. Nilsson P.M.; Boutouyrie P.; Cunha P. et al. Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention. *J Hypertens* 2013; 8: 1517-26.
9. Gottsäter M.; Östling G.; Persson M. et al. Non-hemodynamic predictors of arterial stiffness after 17 years of follow-up: the Malmö Diet and Cancer study. *J Hypertens* 2015; 33(5):957-65.
10. McEniery C.M., Spratt M., Munnelly M. et al. An analysis of prospective risk factors for aortic stiffness in men: 20-year follow-up from the Caerphilly prospective study. *Hypertension* 2010;56 (1):36-43.
11. Brunner E.J., Shipley M.J., Ahmadi-Abhari S. et al. Adiposity, obesity, and arterial aging: longitudinal study of aortic stiffness in the Whitehall II cohort. *Hypertension* 2015;66(2):294-300.

Received / Поступила: 15.02.2016

Accepted / Принята в печать: 18.02.2016

THE PHARMACOKINETICS OF APIXABAN IN PATIENTS WITH CARDIOEMBOLIC STROKE IN ACUTE PHASE

A.V. Kryukov^{1*}, D.A. Sychev¹, D.A. Andreev², A.V. Ryabova¹, N.P. Denisenko¹, M.A. Loskutnikov³, O.I. Vinogradov⁴, M.A. Domashenko⁵

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

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

³ L.A. Vorohobov City Clinical Hospital № 67. Salama Adila ul. 2/44, Moscow, 123423, Russia

⁴ N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center. Nizhnyaya Pervomayskaya ul. 70, Moscow, 105203 Russia

⁵ S.P. Botkin City Clinical Hospital. Vtoroy Botkinsky pr. 5, Moscow, 125284 Russia

Aim. To study pharmacokinetics of apixaban in patients with atrial fibrillation and cardioembolic stroke in acute phase.

Material and methods. 17 patients (14 women and 3 men), aged 76.6±9.5 years with atrial fibrillation and cardioembolic stroke in acute phase were enrolled into the study. High performance liquid chromatography mass spectrometry analysis was used to determine apixaban plasma concentration.

Results. Intake of a single dose of apixaban 5 mg is described by the following pharmacokinetic parameters: geometric mean of C_{max} 124.5 ng/mL (CV%=48), AUC (0, τ) 1008.0 ng·h/mL (CV%=48), AUC (0, ∞) 2751.6 ng·h/mL (CV%=82), median T_{max} 3 hours (min 1, max 4), mean t_{1/2} 16.9 h (SD 13.6). Negative correlation between NIHSS stroke severity score and T_{max} was found (r=-0.628, p=0.007) as well as positive correlation between apixaban t_{1/2} and patient age (r=0.638, p=0.01). A tendency to increase in AUC (0, ∞) was observed according to CHA₂DS₂-VASC points amount but it did not reach the statistical significance (r=0.620, p=0.14).

Conclusion. For the first time in Russia pharmacokinetic data of apixaban were obtained in patients with cardioembolic stroke in acute phase. It could be the basis for the development of new personalized approaches to anticoagulation therapy in these patients.

Keywords: new oral anticoagulants, apixaban, pharmacokinetics, atrial fibrillation, cardioembolic stroke.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(3):253-259

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-253-259>

Особенности фармакокинетики апиксабана у больных в острый период кардиоэмболического инсульта

А.В. Крюков^{1*}, Д.А. Сычев¹, Д.А. Андреев², А.В. Рябова¹, Н.П. Денисенко¹, М.А. Лоскутников³, О.И. Виноградов⁴, М.А. Домашенко⁵

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

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

³ Городская клиническая больница № 67 им. Л.А. Ворохобова. 123423, Москва, ул. Салая Адила, 2/44

⁴ Национальный медико-хирургический Центр им Н.И.Пирогова. 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70

⁵ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина. 125284, Москва, 2-й Боткинский пр., 5

Цель. Изучить особенности фармакокинетики апиксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий в остром периоде кардиоэмболического инсульта.

Материал и методы. В исследование включено 17 пациентов с кардиоэмболическим инсультом (14 женщин и 3 мужчин). Средний возраст составил 76,6±9,5 лет. Концентрация апиксабана в плазме определялась методом хромато-масс-спектрометрического анализа на высокоэффективном жидкостном хроматографе.

Результаты. Однократно принятой дозе апиксабана 5 мг соответствуют следующие фармакокинетические параметры: среднее геометрическое S_{max} 124,5 нг/мл (CV%=48), AUC (0, τ) 1008,0 нг·ч/мл (CV%=48), AUC (0, ∞) 2751,6 нг·ч/мл (CV%=82), медиана T_{max} 3 ч (min 1, max 4), среднее t_{1/2} 16,9 ч (SD 13,6). Установлена отрицательная корреляция средней силы между тяжестью инсульта по шкале NIHSS и T_{max} (r=-0,628; p=0,007), а также положительная корреляция средней силы между t_{1/2} апиксабана и возрастом пациентов (r=0,638; p=0,01). Отмечена тенденция к возрастанию значения AUC (0, ∞) с увеличением количества баллов по шкале оценки риска тромбозомболических осложнений у больных с фибрилляцией СНА₂DS₂-VASC, не достигшая статистической значимости (r=0,620; p=0,14).

Заключение. Впервые в России были получены фармакокинетические параметры апиксабана у больных с фибрилляцией предсердий в остром периоде кардиоэмболического инсульта, что может стать основой для разработки новых подходов к персонализации антикоагулянтной терапии у этих больных.

Ключевые слова: новые пероральные антикоагулянты, апиксабан, фармакокинетика, фибрилляция предсердий, кардиоэмболический инсульт.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(3):253-259

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-253-259>

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): alex.kryukov90@yandex.ru

Author's information:

Alexander V. Kryukov – MD, Post-Graduate student, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Dmitry A. Sychev – MD, PhD, Professor, Head of the same Department; Leading Researcher, Group of Clinical Pharmacology Technologies, Research Centre of Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Denis A. Andreev – MD, PhD, Professor, Department of Emergency Cardiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Anastasia V. Ryabova – MD, Researcher, Group of Clinical Pharmacology Technologies, Research Centre of Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Natalia P. Denisenko – MD, Junior Researcher of the same Group

Mark A. Loskutnikov – MD, PhD, Head of Regional Vascular Center, L.A. Vorohobov City Clinical Hospital № 67

Oleg I. Vinogradov – MD, PhD, Head of Neurovascular Department, N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center

Maxim A. Domashenko – MD, PhD, Head of the Regional Vascular Center, S.P. Botkin City Clinical Hospital

Сведения об авторах:

Крюков Александр Валерьевич – аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии РМАПО

Сычев Дмитрий Алексеевич – д.м.н., профессор, зав. той же кафедрой; в.н.с. группы клинко-фармакологических технологий Научно-исследовательского центра РМАПО

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

Рябова Анастасия Владиславовна – н.с. группы

клинко-фармакологических технологий НИЦ РМАПО

Денисенко Наталья Павловна – м.н.с. той же группы

Лоскутников Марк Алексеевич – к.м.н., заведующий Региональным сосудистым центром ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова

Виноградов Олег Иванович – д.м.н., зав. нейрососудистым отделением Национального медико-хирургического Центра им Н.И. Пирогова

Домашенко Максим Алексеевич – к.м.н., руководитель Регионального сосудистого центра ГКБ им. С.П. Боткина

Stroke prevention in patients with atrial fibrillation (AF) has become one of the most important areas of application of new oral anticoagulants (NOAC). However, the secondary stroke prevention in these patients remains understudied. Established guidelines on the resumption of anticoagulant therapy after ischemic stroke do not exist [1]. Data from recent clinical trials demonstrated the safety of NOAC in the early period of cardioembolic stroke in patients with AF, emphasizing the need for further studies [2]. Controversies regarding NOAC administration during acute phase of stroke may be associated with variable pharmacokinetic response due to possible changes in absorption, biotransformation, distribution and excretion processes in this cohort of patients under the influence of various factors.

A direct correlation is revealed between the concentration of anticoagulant in the blood plasma and the severity of the anticoagulant effect and, accordingly, possible risk of bleeding (demonstrated for dabigatran) [3]. There is also evidence of improving safety level with monitoring of dabigatran plasma concentrations [4]. Thus, the new data on the pharmacokinetics of new oral anticoagulants and the factors, affecting it, in patients with cardioembolic stroke in the acute period will help to develop algorithms of individualization of the choice and dosage regimen of this group of drugs.

Apixaban, registered in the Russian Federation, is one of the new oral anticoagulants and belongs to inhibitors of coagulation factor Xa. The aim of the study was to define pharmacokinetic parameters of apixaban in patients with atrial fibrillation and cardioembolic stroke in acute period.

Material and methods

Population

The clinical part of the study was performed in L.A. Vorohobov City Clinical Hospital № 67. Pharmacokinetic parameters of apixaban were assessed in the Research Center of Russian Medical Academy of Postgraduate Education. The protocol of this study was reviewed and approved by the Ethics Committee of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education and L.A. Vorohobov City Clinical Hospital № 67. All procedures were carried out in accordance with national laws (National Standard of the Russian Federation GOST R 52379-2005 "Good Clinical Practice"), the rules of Good Clinical Practice and international ethical principles (World Medical Association (WMA) Declaration of Helsinki, last amended on 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013).

Inclusion criteria: confirmed diagnosis of acute ischemic cerebrovascular event; confirmed diagnosis of

Одной из важнейших областей применения новых оральных антикоагулянтов (НОАК) является профилактика инсульта у больных с фибрилляцией предсердий (ФП). Малоизученной остается проблема вторичной профилактики инсульта у данной категории больных. Общепринятых рекомендаций по возобновлению антикоагулянтной терапии после перенесенного ишемического инсульта не существует [1]. На данный момент опубликованы результаты клинических исследований, в которых у больных с ФП и кардиоэмболическим инсультом проводилось лечение НОАК, и предполагается возможность безопасного использования данной группы препаратов в первые дни после инсульта, однако подчеркивается необходимость дальнейшего изучения этой проблемы [2]. Сложности применения НОАК в остром периоде инсульта могут быть обусловлены возможным изменением фармакокинетики этих препаратов за счет изменения процессов всасывания, биотрансформации, распределения и выведения у данной категории больных под влиянием различных факторов.

Для НОАК установлена прямая корреляция между концентрацией препарата в плазме крови и выраженностью антикоагулянтного эффекта и, соответственно, возможным риском кровотечения (продемонстрировано для дабигатрана) [3]. Есть данные, свидетельствующие о повышении показателей безопасности при проведении мониторинга концентрации дабигатрана в плазме крови [4]. Таким образом, получение данных об особенностях фармакокинетики новых оральных антикоагулянтов и влияющих на нее факторах у пациентов в острый период кардиоэмболического инсульта поможет разработать алгоритмы персонализации выбора и дозирования данной группы препаратов.

Апиксaban, зарегистрированный на территории Российской Федерации, является представителем группы новых оральных антикоагулянтов и относится к ингибиторам Ха фактора свертывания.

Целью исследования явилось определение особенностей фармакокинетики апиксабана у пациентов с ФП в остром периоде кардиоэмболического инсульта.

Материал и методы

Популяция

Клиническая часть исследования проводилась на базе ГКБ № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы. Определение фармакокинетических параметров апиксабана проводилось на базе Научно-исследовательского центра ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России» (РМАПО). Протокол данного исследования был рассмотрен и одобрен Этическим комитетом при ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России и Комитетом по этике ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова. Все процедуры проводились с учетом национального законодательства (Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика»), правил Качественной Кли-

non-valvular AF (no prosthetic heart valves and hemodynamically significant mitral stenosis).

Exclusion criteria: confirmed diagnosis of valvular AF (the presence of prosthetic heart valves or hemodynamically significant mitral stenosis); hemorrhagic transformation of brain infarct confirmed by computed tomography or magnetic resonance imaging; swallowing function impairment; creatinine clearance <15 mL/min; age ≥ 90 years; concomitant use of drugs – inhibitors of CYP3A4 and P-glycoprotein (ketoconazole, dronedarone, amiodarone, verapamil, diltiazem, naproxen, quinidine, ticagrelor, clarithromycin), inducers of CYP3A4 and P-glycoprotein (rifampicin, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, St John's wort), pantoprazole, atenolol; hypersensitivity to any component of the drug, clinically significant bleeding, spontaneous or pharmacologically induced hemostasis disorders, hemorrhagic diathesis, organ damage as a result of clinically significant bleeding, including hemorrhagic stroke within the last 6 months, severe liver dysfunction, pregnancy, breastfeeding.

There is no consensus on a number of participants included into the pharmacokinetic study. However, considering technical reasons it traditionally includes a small number of subjects.

We enrolled 17 patients with cardioembolic stroke (14 women and 3 men), 3 patients died due to acute ischemic cerebrovascular accident. All patients received oral anticoagulant apixaban 5 mg twice a day for secondary prevention of thromboembolic complications in the period from 4 to 13 days depending on the severity of stroke (according to the 1–3–6–12 day Diener rule). After taking the first dose of apixaban blood samples were collected to evaluate the pharmacokinetic parameters of the drug.

After obtaining the data on the pharmacokinetics of apixaban patients were divided into several groups: receiving substrates of CYP3A4 (11 patients) and not receiving substrates of CYP3A4 (6 patients). Besides, 2 groups were formed depending on P-glycoprotein substrate intake: 7 patients took substrates of P-glycoprotein, 10 patients did not take it. We evaluated the differences in apixaban pharmacokinetics between these groups.

Evaluation of pharmacokinetic parameters of apixaban

Venous blood sample collection was performed in 6 ml vacuum tube with EDTA-K3 Improvacuter (Guangzhou Improve Medical Instruments Co.Ltd, China) to determine the concentration of the drug before taking 5 mg apixaban (point 0) and in 1, 2, 3, 4, 10, 12 hours after drug intake. Blood samples were cen-

нической Практики (Good Clinical Practice – GCP) и международных этических норм (Хельсинкская Декларация Всемирной Медицинской Ассоциации (ВМА), последние изменения внесены на 64-й Генеральной Ассамблее ВМА, Форталеа, Бразилия, октябрь 2013 г.).

Критерии включения: подтвержденный диагноз острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу; подтвержденный диагноз неклапанной ФП (отсутствие искусственных клапанов сердца и гемодинамически значимого митрального стеноза).

Критерии невключения: подтвержденный диагноз клапанной ФП (наличие искусственных клапанов сердца или гемодинамически значимого митрального стеноза); наличие геморрагической трансформации в очаге инфаркта головного мозга по данным компьютерной томографии или магнитной резонансной томографии; нарушение функции глотания; клиренс креатинина <15 мл/мин; возраст ≥ 90 лет; одновременный прием препаратов – ингибиторов изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина (кетоконазол, дронедазон, амиодарон, верапамил, дилтиазем, напроксен, хинидин, тикагрелор, кларитромицин), индукторов изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина (рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, зверобой продырявленный), пантопрозола, атенолола; гиперчувствительность к любому компоненту препарата, клинически значимое кровотечение, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза, геморрагический диатез, поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение последних 6 мес, тяжелые нарушения функции печени, беременность, грудное вскармливание.

Единого мнения по поводу количества включаемых в фармакокинетическое исследование участников нет. Однако с учетом технической сложности проведения такого рода исследований в них традиционно включается небольшое количество испытуемых.

В настоящее исследование было включено 17 пациентов с кардиоэмболическим инсультом (14 женщин и 3 мужчин), из которых 3 умерли вследствие острого нарушения мозгового кровообращения. Всем пациентам в зависимости от тяжести инсульта (согласно эмпирическому правилу Динера) в период от 4 до 13 дней от момента инсульта назначался пероральный антикоагулянт апиксaban в дозе 5 мг 2 р/д с целью вторичной профилактики тромбоэмболических осложнений. В день назначения первой дозы апиксабана проводился отбор проб крови для определения фармакокинетических параметров препарата.

После получения данных о фармакокинетике апиксабана пациенты разделялись на несколько групп: принимающие субстраты CYP3A4 (11 пациентов) и не принимающие субстраты CYP3A4 (6 пациентов). Также было сформировано 2 группы по приему субстратов Р-гликопротеина: 7 пациентов принимали субстраты Р-глико-

trifuged at 3000 rpm for 15 minutes. Separate plasma was aliquoted in Eppendorf tubes and frozen at -70°C until analysis.

High performance liquid chromatography mass spectrometry analysis with Agilent G1978B Multimode Source for 6410 Triple Quade LC/MS (Agilent Technologies, Inc., USA) was used to determine apixaban plasma concentration.

The pharmacokinetic parameters (maximum plasma concentration ($C_{\max}$), time to maximum concentration ($T_{\max}$), area under the curve "concentration-time" to infinity [$\text{AUC}(0, \infty)$], and to the last reading $\text{AUC}(0, \tau)$, the half-life period ($t_{1/2}$)] were determined using software WinNonlin® 5.2 (Pharsight Corporation, Mountain View, CA, USA).

Statistical analysis of the results

Statistical analysis was performed using SPSS Statistics version 20.0. For $C_{\max}$, $\text{AUC}(0, \infty)$ and $\text{AUC}(0, \tau)$ geometric mean and coefficient of variation were determined (CV%). $T_{\max}$ was described using the median, maximum and minimum values while mean (M) and standard deviation (SD) were determined for $t_{1/2}$. Correlation analysis was performed to assess the interrelation between the parameters (Spearman correlation coefficient). Mann-Whitney test was used to evaluate the difference between the groups treated and not treated with substrates of CYP3A4 and P-glycoprotein. The results were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

The mean age was 76.6 ± 9.5 years. More detailed characteristic of the population is represented in Table 1.

Single dose of apixaban 5 mg corresponds to the following results: geometric mean of $C_{\max}$ - 124.5 ng/mL (CV%=48), $\text{AUC}(0, \tau)$ 1008.0 ng•h/mL (CV%=48), $\text{AUC}(0, \infty)$ 2751.6 ng•h/mL (CV%=82). Median $T_{\max}$ is 3 hours (min 1; max 4). Mean $t_{1/2}$ is 16.9 hours (SD 13.6) (Table 2).

The statistical analysis of the results demonstrated negative correlation of medium strength between NIHSS stroke severity score and $T_{\max}$ ($r = -0.628$, $p = 0.007$) (Fig. 1). Positive correlation of medium strength between apixaban $t_{1/2}$ and patient age was observed ($r = 0.638$, $p = 0.01$) (Fig. 2). A tendency of $\text{AUC}(0, \infty)$ increase according to $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$ score in patients with AF was not statistically significant ($r = 0.620$, $p = 0.14$).

The average number of in-hospital medications (including infusion solutions) was 12 (10 to 17) where 1-2 of prescription drugs, excluding apixaban, were

протеина, 10 пациентов их не принимали. Между указанными группами проводилась оценка различий фармакокинетики апиксабана.

Определение фармакокинетических параметров апиксабана

Для определения концентрации препарата выполнялся забор венозной крови в вакуумные пробирки с ЭДТА-К3 Improvacuter (Guangzhou Improve Medical Instruments Co.Ltd, Китай) емкостью 6 мл перед приемом 5 мг апиксабана (0 точка) и через 1, 2, 3, 4, 10, 12 час после приема препарата. С целью получения плазмы образцы крови центрифугировались при 3000 об/мин в течение 15 мин. Выделенная плазма аликвотировалась в пробирки типа Эппендорф и замораживалась при температуре -70°C до момента проведения анализа.

Концентрацию апиксабана в плазме определяли методом хромато-масс-спектрометрического анализа на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent G1978B Multimode Source for 6410 Triple Quade LC/MS (Agilent Technologies, Inc., USA).

Фармакокинетические параметры (максимальная концентрация в плазме ($C_{\max}$), время достижения максимальной концентрации ($T_{\max}$), площадь под кривой «концентрация- время» до бесконечности [$\text{AUC}(0, \infty)$] и до последнего измерения $\text{AUC}(0, \tau)$, период полувыведения ($t_{1/2}$)] были определены с использованием программного обеспечения WinNonlin® 5.2 (Pharsight Corporation, Mountain View, CA, USA).

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка результатов проводилась в SPSS Statistics 20.0. Для $C_{\max}$, $\text{AUC}(0, \infty)$ и $\text{AUC}(0, \tau)$ были определены геометрические средние и коэффициент вариации (CV%). $T_{\max}$ описывается с помощью медианы, максимального и минимального значений, для $t_{1/2}$ определялось среднее (M) и стандартное отклонение (SD). Для оценки взаимосвязи между параметрами проводился корреляционный анализ (коэффициент корреляции Спирмена). Для оценки различий между группами принимавших и не принимавших субстраты CYP3A4 и Р-гликопротеина применялся критерий Манна-Уитни. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст составил $76,6 \pm 9,5$ лет. Более подробная характеристика популяции представлена в табл. 1.

Однократно принятой дозе апиксабана 5 мг соответствуют следующие результаты: среднее геометрическое $C_{\max}$ 124,5 нг/мл (CV%=48), $\text{AUC}(0, \tau)$ 1008,0 нг•ч/мл (CV%=48), $\text{AUC}(0, \infty)$ 2751,6 нг•ч/мл (CV%=82), медиана $T_{\max}$ 3 ч (min 1; max 4), среднее $t_{1/2}$ 16,9 ч (SD 13,6) (табл. 2).

При статистическом анализе полученных результатов установлена отрицательная корреляция средней силы между тя-

Table 1. Baseline patient characteristics

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Parameter / Параметр	Value / Значение
Age / Возраст	76.6 ± 9.5
NIHSS scale score / Сумма баллов по шкале NIHSS	11.8±7.9
CHA ₂ DS ₂ -VASC scale score / Сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASC	5.5±1.4
HAS-BLED scale score / Сумма баллов по шкале HAS-BLED	3.2±0.5
Creatinine level, μM/L / Креатинин, мкмоль/л	102.5±26.5
GFR, ml/min/1.72m ² (MDRD) / СКФ, мл/мин/1,72м ² (MDRD)	54.6±15.1
Day of starting apixaban from stroke onset / День начала приема апиксабана от начала инсульта	8.2±2.9
Data represented as M±SD	
NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale; CHA ₂ DS ₂ -VASC - risk scale of thromboembolic complications for patients with atrial fibrillation; HAS-BLED - risk scale of bleeding; GFR – glomerular filtration rate; MDRD - The Modification of Diet in Renal Disease, calculation formula for GFR	
Данные представлены в виде M±SD	
NIHSS – Шкала инсульта национального института здоровья США (The National Institutes of Health Stroke Scale); CHA ₂ DS ₂ -VASC – шкала оценки риска тромбозомболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий; HAS-BLED – шкала оценки риска кровотечений; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; MDRD – The Modification of Diet in Renal Disease, формула расчета СКФ	

Table 2. Pharmacokinetic parameters of apixaban in patients with acute cardioembolic stroke

Таблица 2. Фармакокинетические параметры апиксабана у больных с острым кардиоэмболическим инсультом

Parameter / Параметр	Value / Значение
C _{max} , ng/ml, geometric mean (CV%) C _{max} , нг/мл, среднее геом. (CV%)	124.5 (48)
AUC (0, τ), ng•h/ml, geometric mean (CV%) AUC (0, τ), нг•ч/мл, среднее геом. (CV%)	1008.0 (48)
AUC (0, ∞), ng•h/ml, geometric mean (CV%) AUC (0, ∞), нг•ч/мл, среднее геом. (CV%)	2751.6 (82)
T _{max} , h, mediana (min; max) T _{max} , ч, медиана (min; max)	3 (1;4)
t _{1/2} , h, M±SD t _{1/2} , ч, M±SD	16.9±13.6
C _{max} – maximum plasma concentration; AUC (0, τ) area under the curve "concentration-time" to the last reading; AUC (0, ∞) area under the curve "concentration-time" to infinity; T _{max} – time to maximum plasma concentration; t _{1/2} - the half-life period; M – mean deviation; SD – standard deviation; CV% - coefficient of variation	
C _{max} – максимальная концентрация в плазме крови; AUC (0, τ) площадь под кривой «концентрация-время» до последнего измерения; AUC (0, ∞) площадь под кривой «концентрация-время» до бесконечности; T _{max} – время достижения максимальной концентрации; t _{1/2} - период полувыведения; Среднее геом. – среднее геометрическое; M – среднее; SD – стандартное отклонение; CV% – коэффициент вариации	

Table 3. Pharmacokinetics of apixaban in patients receiving and not receiving CYP3A4 and P-glycoprotein substrates

Таблица 3. Сравнение фармакокинетики апиксабана в группах больных, принимавших и не принимавших субстраты CYP3A4 и P-гликопротеина

Parameter / Параметр	Receiving CYP3A4 substrate / Принимали субстраты CYP3A4	Not receiving CYP3A4 substrate / Не принимали субстраты CYP3A4	p	Receiving P-glycoprotein substrate / Принимали субстраты P-гликопротеина	Not receiving P-glycoprotein substrate / Не принимали субстраты P-гликопротеина	p
C _{max} , ng/ml, geometric mean (CV%) C _{max} , нг/мл, среднее геом. (CV%)	141.73 (43)	98.25 (60)	0.80	122.26 (59)	126.15 (42)	0.27
AUC (0, τ), ng•h/ml, geometric mean (CV%) AUC (0, τ), нг•ч/мл, среднее геом. (CV%)	1126.21 (40)	822.55 (66)	0.88	941.49 (53)	1057.32 (46)	0.27
AUC (0, ∞), ng•h/ml, geometric mean (CV%) AUC (0, ∞), нг•ч/мл, среднее геом. (CV%)	2589.47 (46)	3107.21 (95)	0.77	2651.80 (53)	2803.02 (88)	0.77
T _{max} , h, mediana (min; max) T _{max} , ч, медиана (min; max)	3 (1;4)	3 (1;4)	0.96	3 (1;4)	3.5 (1;4)	0.42
t _{1/2} , h, M±SD t _{1/2} , ч, M±SD	11.6±5.2	27.6±19.4	0.16	12.72±6.45	19.04±16.04	0.68

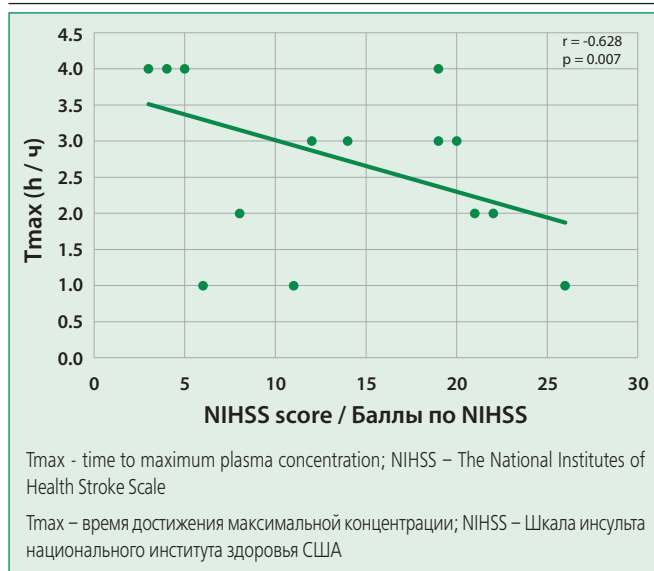


Figure 1. Correlation between Tmax and NIHSS scale score
Рисунок 1. Зависимость Tmax от тяжести инсульта по шкале NIHSS

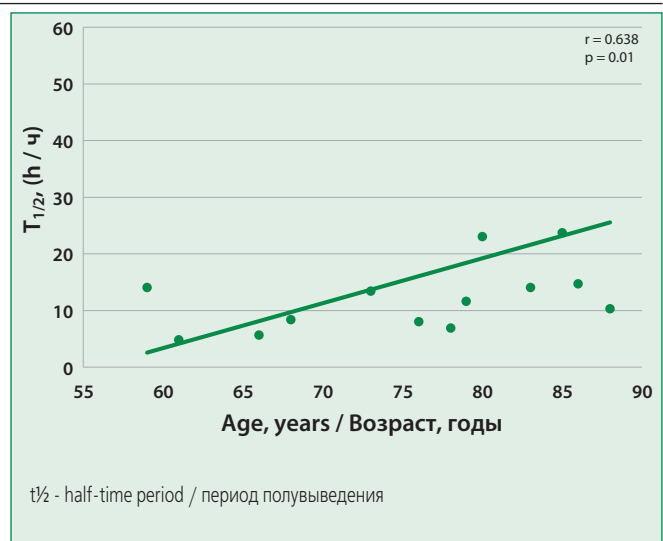


Figure 2. Correlation between half-time period of apixaban and patient age
Рисунок 2. Зависимость периода полувыведения апиксабана от возраста

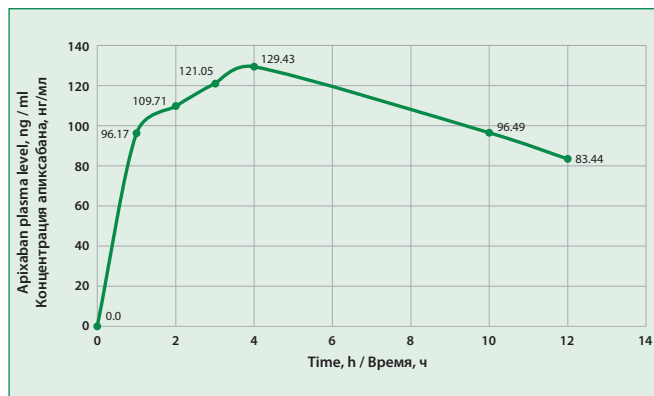


Figure 3. Correlation between mean plasma concentration of apixaban and time
Рисунок 3. Зависимость средней концентрации апиксабана в плазме от времени

CYP3A4 and P-glycoprotein substrate. However, analysis of pharmacokinetics in groups of patients treated and not treated with substrates of CYP3A4 or P-glycoprotein didn't demonstrate statistically significant differences (Table 3).

Discussion

Previous pharmacokinetic studies with apixaban recruited only healthy volunteers, evaluating main pharmacokinetic parameters and their correlation with dose, pharmacodynamics parameters, meals, etc. One of the largest study (Frost et al.) included 57 healthy volunteers, of which 43 were administered apixaban including 6 people receiving dose of 5 mg [5]. In this group the following results were reported: geometric mean Cmax 104.7 ng/mL (CV%=25), AUC (0, τ) 976.6 ng•h/mL (CV%=36), AUC (0, ∞) 1016.6 ng•h/mL (CV%=37).

жестью инсульта по шкале NIHSS и Tmax ($r=-0,628$, $p=0,007$) (рис. 1). Установлена положительная корреляция средней силы между $t_{1/2}$ апиксабана и возрастом пациентов ($r=0,638$, $p=0,01$) (рис. 2). Также отмечена тенденция к возрастанию значения AUC (0, ∞) с увеличением количества баллов по шкале оценки риска тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией CHA₂DS₂-VASc, не достигшая статистической значимости ($r=0,620$, $p=0,14$).

Среднее количество назначенных препаратов в стационаре в период госпитализации (включая инфузионные растворы) составило 12 (от 10 до 17). От 1 до 2 из назначенных препаратов, кроме апиксабана, являлись субстратами CYP3A4 или P-гликопротеина. Однако при анализе различий фармакокинетики между группами принимавших и не принимавших субстраты CYP3A4 или P-гликопротеина статистически значимых различий выявлено не было (табл. 3).

Обсуждение

Ранее фармакокинетические исследования апиксабана проводились только у здоровых добровольцев, в которых оценивались основные фармакокинетические показатели препарата, их связь с принятой дозой, фармакодинамическими показателями, приемом пищи и др. Одним из самых крупных является исследование Frost и др. [5], в которое было включено 57 здоровых добровольцев, 43 из которых получали апиксабан. В группу принимающих 5 мг апиксабана было включено 6 человек. В этой группе были получены следующие результаты: среднее геометрическое Cmax 104,7 нг/мл (CV%=25), AUC (0, τ) 976,6 нг•ч/мл (CV%=36), AUC (0, ∞) 1016,6 нг•ч/мл (CV%=37). Медиана Tmax 3,3 ч (min;max 2,5;4). Среднее $t_{1/2}$ 15,2 ч (SD 8,5).

Median Tmax was 3.3 h (min; max 2.5; 4). Mean $t_{1/2}$ was 15.2 hours (SD 8.5).

Despite the differences between average pharmacokinetics parameters of apixaban in healthy volunteers obtained in Frost study and patients with stroke according to our data, we can't conclude that it was statistically significant. Future comparative studies are required to work out this problem.

In case of stroke patients it seems difficult to allocate the major factors that may affect the pharmacokinetics of apixaban. These may include the severity of the underlying disease, comorbidity, concomitant use of other drugs especially CYP3A4 and P-glycoprotein substrates.

Apixaban is CYP3A4 and P-glycoprotein substrate, which is encoded by ABCB1 gene. Different genotypes of polymorphic marker C3435T ABCB1 gene are associated with different activity of P-glycoprotein, which may influence on apixaban pharmacokinetics.

It is also known that systemic inflammatory response develops during acute phase of stroke due to an active synthesis of proinflammatory cytokines [6]. These substances can modify the pharmacokinetics of drugs via cytochrome P-450 and P-glycoprotein activity [7].

Therefore future pharmacogenetics studies of polymorphism C3435T ABCB1 gene encoding P-glycoprotein, and evaluation of proinflammatory cytokines (interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha) plasma level appear to be perspective.

Conclusion

This study provided first data on the pharmacokinetics of apixaban in patients with acute cardioembolic stroke in Russia and it could potentially contribute to the development of new personalized approach to anticoagulation in this population.

Disclosures. This study was supported by the Russian Science Foundation, project 16-15-00227 "Fundamental and exploratory researches in priority thematic research areas".

References / Литература

1. National guidelines on the diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Rossijskij Kardiologicheskij Zhurnal 2013; 4 (102) suppl 3: 3-100. In Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. Российский Кардиологический Журнал 2013; 4 (102) приложение 3: 3-100).
2. Shibazaki K., Kimura K., Aoki J. et al. Early initiation of new oral anticoagulants in acute stroke and TIA patients with nonvalvular atrial fibrillation. J Neurol Sci 2013; 331 (1-2): 90-3.
3. Reilly P.A., Lehr T., Haertter S., et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). J Am Coll Cardiol 2014;63(4):321-8.

Несмотря на различия средних показателей фармакокинетики апиксабана между группой здоровых добровольцев в исследовании Frost и группой больных с инсультом в настоящем исследовании, невозможно сделать вывод о статистической значимости данных различий. Эту задачу возможно решить только при проведении сравнительного исследования.

В случае больных с инсультом сложным представляется выделить ведущие факторы, способные повлиять на фармакокинетику апиксабана. К ним могут относиться тяжесть основного заболевания, наличие сопутствующей патологии, одновременный прием других препаратов, особенно являющихся субстратами CYP3A4 и P-гликопротеина.

Апиксабан является субстратом CYP3A4 и P-гликопротеина, который кодируется геном ABCB1. Различные генотипы по полиморфному маркеру C3435T гена ABCB1 ассоциируются с разной активностью P-гликопротеина, что может оказывать влияние на фармакокинетику апиксабана.

Также известно, что при инсульте развивается системный воспалительный ответ, обусловленный активным синтезом провоспалительных цитокинов [6], которые, в свою очередь, способны изменять фармакокинетику препаратов за счет влияния на систему цитохрома P-450 и активность P-гликопротеина [7].

В этой связи перспективными направлениями дальнейшего изучения факторов, влияющих на фармакокинетику апиксабана у больных с инсультом, могут стать фармакогенетические исследования полиморфизма C3435T гена ABCB1, кодирующего P-гликопротеин, а также исследование содержания провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли альфа в плазме крови.

Заключение

В настоящем исследовании впервые в России были получены данные о фармакокинетики апиксабана у больных в остром периоде кардиоэмболического инсульта, что может стать основой для разработки новых подходов персонализации антикоагулянтной терапии в данной популяции больных.

Конфликт интересов. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект 16-15-00227 «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований по приоритетным тематическим направлениям исследований».

4. Cohen D. Dabigatran: how the drug company withheld important analyses. BMJ 2014 23;349:g4670.
5. Frost C., Wang J., Nepal S. et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 2013;75(2):476-87.
6. Doll DN, Barr TL, Simpkins JW. Cytokines: their role in stroke and potential use as biomarkers and therapeutic targets. Aging Disease 2014; 5 (5): 294-306.
7. House RV, Descotes J. Cytokines in human health immunotoxicology, pathology, and therapeutic applications. Totowa: Humana Press; 2007.

Received / Поступила: 05.05.2016
Accepted / Принята в печать: 24.05.2016

ИЗУЧЕНИЕ ПРАКТИКИ НАЗНАЧЕНИЯ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ И ЕЕ СООТВЕТСТВИЯ СОВРЕМЕННЫМ КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ В РАМКАХ ДВУХ АМБУЛАТОРНЫХ РЕГИСТРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

С.Ю. Марцевич¹, Н.А. Захарова^{1*}, Н.П. Кутишенко¹, А.В. Загребельный¹,
А.В. Захарова¹, М.М. Лукьянов¹, А.Н. Воробьев², К.А. Мосейчук², А.Н. Козминский²

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101000, Москва, Петроверигский пер., 10

² Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова
390026 г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

Цель. Оценить, насколько врач в реальной практике следует современным клиническим рекомендациям при назначении бета-блокаторов (ББ), используя данные амбулаторно-поликлинических регистров, проводимых в медицинских учреждениях разного уровня.

Материал и методы. Проанализированы данные двух амбулаторно-поликлинических регистров – РЕКВАЗА и ПРОФИЛЬ. Регистр РЕКВАЗА включал пациентов в возрасте ≥ 18 лет с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), фибрилляцией предсердий (ФП), обратившиеся в 3 поликлиники г. Рязани в 2012–2013 гг. (n=3690). Регистр ПРОФИЛЬ включал пациентов в возрасте ≥ 18 лет с АГ, ИБС, ХСН, ФП, обратившиеся за консультацией в специализированное кардиологическое подразделение Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины в 2011–2015 гг. (n=1531).

Результаты. По основным характеристикам регистров отмечались различия: в регистре РЕКВАЗА средний возраст больных был выше, чаще отмечалась АГ, ИБС и ХСН; в регистре ПРОФИЛЬ было больше больных перенесших инфаркт миокарда. В регистре РЕКВАЗА ББ получали 41,5% (n=1533) больных, а в регистре ПРОФИЛЬ – 47,7% (n=731). Наиболее часто назначаемым ББ был бисопролол при любых сердечно-сосудистых заболеваниях.

Заключение. В специализированном медицинском учреждении ББ применяются чаще при тех состояниях, которые требуют их назначения. Выбор конкретного ББ внутри группы даже в специализированном медицинском учреждении не всегда соответствует клиническим рекомендациям и принципам доказательной медицины.

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, регистр, практика назначения бета-адреноблокаторов.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(3):260–264

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-260-264>

Practice of prescribing beta-blockers and its compliance with clinical guidelines according to two registers of cardiovascular diseases

S.Yu. Martsevich¹, N.A. Zakharova^{1*}, N.P. Kutishenko¹, A.V. Zagrebelsky¹, A.V. Zakharova¹, M.M. Loukianov¹, A.N. Vorobyev², K.A. Moseichuk², A.N. Kozminsky²

¹ State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov. Visokovolnaya ul. 9, Ryazan, 390026 Russia

Aim. To assess real clinical practice of prescribing beta-blockers (BB) and its compliance with updated guidelines, using data from outpatient registers that are carried out in medical institutions of different levels.

Material and methods. We analyzed data from two outpatient registries - RECVASA and PROFILE. RECVASA register included patients aged ≥ 18 years with arterial hypertension (HT), ischemic heart disease (IHD), chronic heart failure (CHF) and atrial fibrillation (AF) that consulted in 3 outpatient clinics of Ryazan city in 2012–2013 (n=3690). PROFILE register included patients aged ≥ 18 years with HT, IHD, CHF, AF that consulted in specialized cardiac unit of the State Research Center for Preventive Medicine in 2011–2015 (n=1531).

Results. There were differences in the basic characteristics of the registers: in the RECVASA register average age of patients was higher, HT, IHD and CHF were more frequent; PROFILE register included more patients with the history of myocardial infarction. In the RECVASA register 41.5% (n=1533) of patients received BB, and in the PROFILE register – 47.7% (n=731). The most frequently prescribed BB was bisoprolol in all cardiovascular diseases.

Conclusion. In a specialized medical institution BB used more often under the conditions where they are necessary. The choice of a specific BB inside the pharmacological group, even in a specialized medical institution does not always correspond to clinical guidelines and evidence-based medicine.

Keywords: beta-blockers, register, practice of prescribing beta-blocker.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(3):260–264

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-260-264>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nadezda.a.zakharova@gmail.com

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор,
руководитель отдела профилактической фармакотерапии
ГНИЦ ПМ

Захарова Надежда Алексеевна – м.н.с. лаборатории
фармакоэпидемиологических исследований
того же отдела

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., руководитель
той же лаборатории

Загребельный Александр Васильевич – к.м.н., с.н.с. отдела
профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Захарова Алла Витальевна – к.м.н., с.н.с. того же отдела
Лукьянов Михаил Михайлович – к.м.н., в.н.с. отдела
клинической кардиологии и молекулярной генетики
ГНИЦ ПМ

Воробьев Александр Николаевич – ассистент кафедры
госпитальной терапии РязГМУ им. И.П. Павлова

Мосейчук Ксения Анатольевна – аспирант той же кафедры
Козминский Александр Николаевич – ассистент центра
симуляционного обучения РязГМУ им. И.П. Павлова

Бета-адреноблокаторы (ББ) являются одной из основных групп препаратов, широко используемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Их применяют для лечения почти всех форм ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), нарушений ритма сердца, хронической сердечной недостаточности (ХСН). В ряде ситуаций ББ продемонстрировали не только свое симптоматическое действие (например, способность предупреждать приступы стенокардии), но и доказали свое отчетливое влияние на исходы болезни. Это касается в первую очередь больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ) [1], а также больных, страдающих ХСН [2].

ББ являются достаточно неоднородной группой препаратов. Они отличаются между собой по селективности действия в отношении определенных групп бета-адренорецепторов, наличию так называемых дополнительных свойств, периоду полувыведения и прочих признаков. Поэтому так называемое понятие «класс-эффект», утверждающее, что все свойства одного препарата можно переносить на всю в группу в целом, для ББ имеет весьма ограниченное применение [3,4]. Это находит отражение в том, что разные препараты из группы ББ имеют некоторые отличия в показаниях и противопоказаниях к применению [5,6].

К сожалению, в реальной клинической практике ББ назначаются далеко не всегда, когда этого требуют клинические рекомендации [7-9]. Кроме того, проблемой является не только сам факт не назначения ББ в ситуациях, когда их прием абсолютно показан согласно современным клиническим рекомендациям, но и неправильный (исходя из данных доказательной медицины и официальных инструкций по назначению) выбор ББ в конкретной клинической ситуации.

Целью данной работы было оценить реальную практику назначения ББ, включая частоту их использования у больных, которым они показаны, а также обоснованность выбора конкретного ББ у больных с ССЗ в рамках амбулаторных регистров, организованных в медицинских учреждениях разного уровня.

Материал и методы

В работе проанализированы данные двух амбулаторно-поликлинических регистров – РЕКВАЗА и ПРОФИЛЬ. В регистр РЕКВАЗА были включены пациенты в возрасте ≥ 18 лет с наличием ССЗ [АГ, ИБС, ХСН, фибрилляция предсердий (ФП), в том числе и различные их сочетания], постоянно проживающие на территории Рязани и Рязанской области, обратившиеся в одну из трех городских поликлиник по месту жительства в период с 2012 по 2013 гг. ($n=3690$) [10,11].

В регистр ПРОФИЛЬ вошли пациенты в возрасте ≥ 18 лет с наличием ССЗ (АГ, ИБС, ФП, ХСН, в том числе и различные их сочетания), обратившиеся за консульта-

цией в специализированное кардиологическое подразделение научно-исследовательского центра с 2011 по 2015 гг. ($n=1542$) [12-14].

В обоих регистрах четко фиксировались все данные о ССЗ и терапии, в том числе и о назначении ББ. В работе использована только ретроспективная часть регистров: информация о назначении ББ получена исключительно из амбулаторных карт, и в дальнейшем внесена в базу данных каждого из регистров.

Статистический анализ

Данные представлены в виде описательной статистики. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием MS Excel 2010 (Microsoft). Проведен расчет медианы (Me) и 25-75-й процентилей при распределении, отличном от нормального. Для сравнения частот наличия заболеваний в анамнезе и возраста больных пользовались критерием хи-квадрат (χ^2). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В табл. 1 представлены основные демографические и клинические характеристики больных, включенных в регистры РЕКВАЗА и ПРОФИЛЬ. В целом можно отметить, что больные, включенные в регистр РЕКВАЗА, были более пожилыми, у них несколько чаще регистрировалась АГ. Пациентов с ИБС в регистре РЕКВАЗА было в 2 раза больше, чем в регистре ПРОФИЛЬ. Однако перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) в регистре ПРОФИЛЬ наблюдался чаще, при этом больные с ХСН в регистре ПРОФИЛЬ встречались значительно реже.

Анализ назначения ББ показал, что в регистре РЕКВАЗА ББ получали 41,5% ($n=1533$), а в регистре ПРОФИЛЬ – 47,7% ($n=731$). На рис. 1 представлена частота назначения ББ при различных ССЗ в обоих ре-

Table 1. Comparison of patients characteristics included in the RECVASA and PROFILE registers

Таблица 1. Сравнение характеристик больных, включенных в регистры РЕКВАЗА и ПРОФИЛЬ

Параметр	РЕКВАЗА ($n=3690$)	ПРОФИЛЬ ($n=1531$)
Возраст, лет	66 [57;76]	63 [54;71]
Мужчины, n (%)	1046 (28,3)	836 (54,2)**
АГ, n (%)	3648 (98,9)	1230 (80,2)**
ИБС, n (%)	2548 (69,1)	535 (34,7)**
ИМ, n (%)	421 (11,4)	276 (17,9)**
ХСН, n (%)	2726 (73,9)	466 (30,3)**
ФП, n (%)	530 (14,4)	225 (14,7)*
СД, n (%)	699 (18,9)	221 (14,4)**

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе
АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФП – фибрилляция предсердий, СД – сахарный диабет.

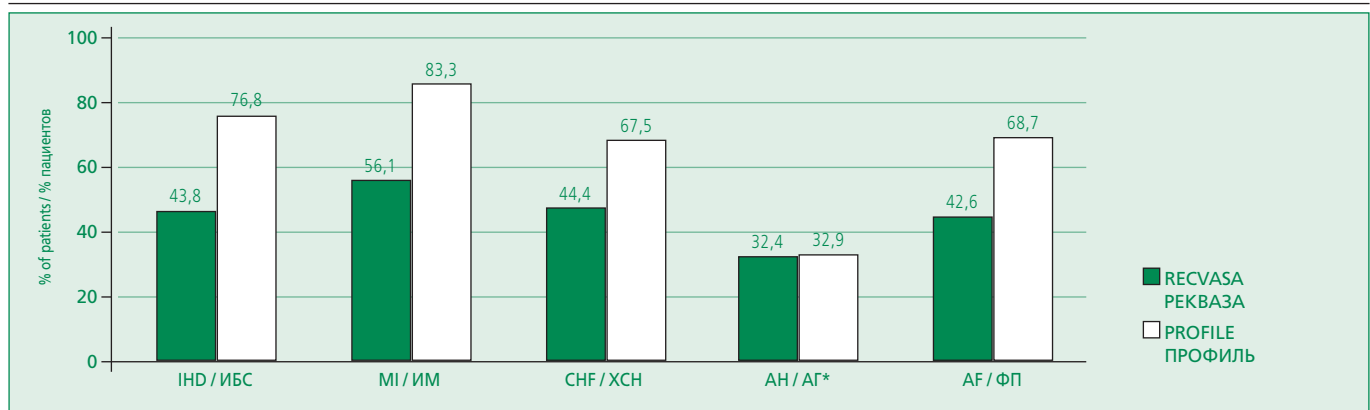


Figure 1. The rate prescription of beta-blockers in various diseases according to the RECVASA and PROFILE registers

Рисунок 1. Частота назначения ББ при различных заболеваниях по данным регистров РЕКВАЗА и ПРОФИЛЬ

* - hypertension without concomitant CVD. AH – arterial hypertension, IHD - ischemic heart disease, MI - myocardial infarction, CHF - chronic heart failure, AF - atrial fibrillation

* - АГ без сопутствующих ССЗ. АГ – артериальная гипертония, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФП – фибрилляция предсердий

гистрах. Обращает внимание, что при ИБС, перенесенном ИМ, ХСН, фибрилляции предсердий частота назначения ББ в регистре ПРОФИЛЬ была существенно выше, чем в регистре РЕКВАЗА. Лишь при неосложненной АГ в обоих регистрах частота назначения ББ была практически одинаковой.

В табл. 2 представлены данные об использовании конкретных препаратов из группы ББ при различных ССЗ. Обращает на себя внимание тот факт, что в структуре выбора врачом определенного (т.е. международное непатентованное название) ББ между двумя регистрами не было практически никакой разницы: при всех заболеваниях по частоте назначения и в РЕКВАЗЕ, и в ПРОФИЛЕ однозначно доминировал бисопролол, на втором месте по частоте назначения, значительно уступая бисопрололу, шел метопролол, на третьем – карведилол. Остальные ББ занимали очень незначительную долю в структуре назначений этой группы препаратов.

Отдельно было оценено использование метопролола. Это объясняется тем, что данный препарат представлен разными лекарственными формами, в основе которых лежат две соли этого препарата: метопролола тартрат и метопролола сукцинат, имеющие определенные различия в показаниях к назначению. Как видно на рис. 2,

больным в регистре РЕКВАЗА метопролол назначался в подавляющем большинстве случаев в виде метопролола тартрата. В регистре ПРОФИЛЬ частота назначения метопролола тартрата также была выше, чем метопролола сукцината, однако это различие было значительно менее выраженным.

Обсуждение

Оценка реальной практики применения любого лекарственного препарата лучше всего может быть решена в рамках медицинских регистров, позволяющих сформировать относительно независимые выборки больных с конкретной патологией [15, 16]. Важно лишь знать, какую популяцию больных представляет конкретный регистр, и какие врачи лечат этих больных.

Для решения поставленной в работе задачи – оценки практики применения ББ – мы выбрали два амбулаторных регистра, существенно отличающихся между собой по демографическим и клиническим характеристикам больных, а также по квалификации лечащих их врачей. Регистр РЕКВАЗА включал больных ССЗ, обращающихся в поликлиники города Рязани к участковым терапевтам, регистр ПРОФИЛЬ – регистр специализированного научного центра, куда больные,

Table 2. The prescription of different beta-blockers in different CVD outpatient registers RECVASA and PROFILE

Таблица 2. Структура назначения различных ББ при различных ССЗ в амбулаторных регистрах РЕКВАЗА и ПРОФИЛЬ

Бета-адреноблокатор	РЕКВАЗА				ПРОФИЛЬ			
	ИБС (n=1115)	ИМ (n=236)	ХСН (n=1211)	АГ (n=240)	ИБС (n=411)	ИМ (n=230)	ХСН (n=315)	АГ (n=26)
Бисопролол, %	67,6	62,1	67,8	76,3	58,9	60	56,8	65,4
Метопролол, %	21,5	26,8	21	18,8	25,1	25,7	23,5	15,3
Карведилол, %	5,8	7,2	5,9	1,7	5,4	6,5	7,3	0
Атенолол, %	0,8	0,4	0,7	0	3,6	3,9	2,2	11,5
Прочие, %	4,2	3,4	4,5	3,3	7,1	3,9	10,2	7,8

АГ – артериальная гипертония, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

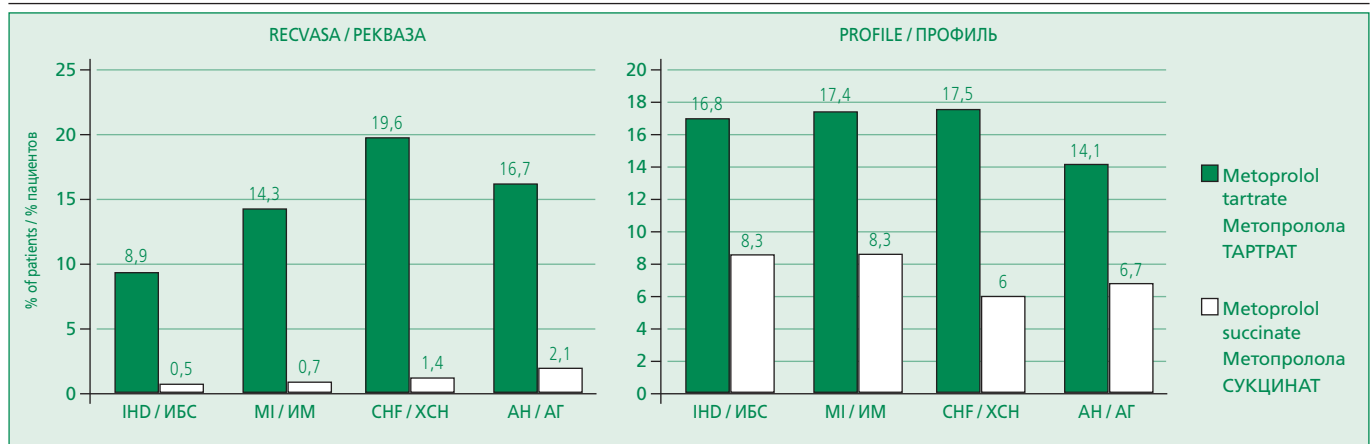


Figure 2. The metoprolol use in patients with various CVD included in RECVAZA and PROFILE registers

Рисунок 2. Назначение метопролола больным с различными ССЗ, включенных в регистры РЕКВАЗА и ПРОФИЛЬ

АН – arterial hypertension, IHD - ischemic heart disease, MI - myocardial infarction, CHF - chronic heart failure

АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

как правило, обращаются за консультацией или направляются лечащими их врачами. Консультируют и наблюдают этих больных врачи, имеющие ученые степени и активно занимающиеся научной работой.

Сравнивая когорты больных, вошедших в упомянутые выше регистры, нельзя не обратить внимание на демографические различия: в регистре РЕКВАЗА было больше пожилых больных, причем женщины составили более 2/3 от общего числа больных, что отражает в определенной степени характеристику пациентов, обращающихся в районные поликлиники. В регистре ПРОФИЛЬ доли женщин и мужчин были практически одинаковы. Упомянутые различия, по-видимому, отражают специфику оказания лечебно-профилактической помощи в двух принципиально отличающихся по характеру оказания лечебных услуг учреждениях и свидетельствуют том, что пациенты ни одного из них не отражают в полной мере всю популяцию больных ССЗ.

Как следует из клинической характеристики больных, включенных в оба регистра, большинство из них имели показания к назначению ББ. В целом в регистре РЕКВАЗА были представлены более тяжелые больные, чем в регистре ПРОФИЛЬ, о чем в первую очередь свидетельствует значительно большая распространенность ИБС и ХСН. Поэтому можно было бы предположить, что и частота назначения ББ в регистре РЕКВАЗА будет большей, чем в регистре ПРОФИЛЬ. Однако в реальности при всех заболеваниях, кроме АГ, в регистре ПРОФИЛЬ ББ использовались существенно чаще, чем в регистре РЕКВАЗА. Это свидетельствует о более высоком качестве лечения больных, включенных в регистр ПРОФИЛЬ, так как назначение ББ у больных, перенесших ИМ, и у больных с ХСН является обязательным, так как способно существенно улучшить прогноз их жизни [17]. Не назначение же ББ в подобной ситуации (при

отсутствии противопоказаний) заведомо свидетельствует о невысоком качестве терапии.

Относительно невысокая частота использования ББ при АГ в регистре ПРОФИЛЬ, по-видимому, объяснялась более глубоким знанием врачей специализированного кардиологического центра современных клинических рекомендаций по лечению АГ, существенно ограничивающих роль ББ при ряде сопутствующих заболеваний и состояний [18]. Ранее нами было показано, что в регистре РЕКВАЗА врачи нередко пренебрегали наличием противопоказаний, особенно относительных, к назначению ББ в определенных клинических ситуациях [19]. В дальнейших публикациях будет проведено детальное сравнение между двумя упомянутыми регистрами в плане использования ББ при наличии противопоказаний к ним.

Не менее важные данные были получены в отношении выбора ББ. Как уже упоминалось, в регистре РЕКВАЗА, в сравнении с регистром ПРОФИЛЬ, врачи использовали ББ менее активно, далеко не всегда назначая их в тех случаях, когда их прием абсолютно необходим с позиций современных клинических рекомендаций. В отношении же адекватности выбора ББ, как ни странно, существенных различий между регистрами выявлено не было. При всех заболеваниях в обоих регистрах однозначно лидировал бисопролол. Если при лечении ХСН и АГ его выбор можно признать вполне адекватным, то при лечении больных с ИБС доказательная база этого препарата явно уступает другим ББ, в первую очередь, метопрололу [20], и его никак нельзя признать оптимальным. Это особенно касается больных, перенесших ИМ, где метопролола тартрат по степени доказанности влияния на отдаленные исходы болезни занимает лидирующие позиции [20]; бисопролол же вообще не изучался у больных, перенесших ИМ, и вполне обоснованно вообще не имеет показаний к назначению у та-

ких больных [5]. К сожалению, этот факт совершенно не учитывался врачами в регистре РЕКВАЗА, и что еще более странно, врачами регистра ПРОФИЛЬ, представлявшими специализированный кардиологический научный центр.

Анализ назначения различных лекарственных форм метопролола показал, что врачи обоих регистров не учитывали основного преимущества лекарственной формы метопролола сукцината: ее доказанную эффективность при ХСН [2]. В регистре РЕКВАЗА метопролола сукцинат назначался крайне редко, в том числе и при ХСН (несмотря на то, что в настоящее время существуют доступные дженерики этого препарата). В регистре ПРОФИЛЬ метопролола сукцинат назначался значительно чаще, но именно в тех случаях, когда он должен был бы быть «препаратом выбора» (при ХСН), он по частоте назначения существенно уступал метопролола тартрату.

References / Литература

- 2012 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Acute Myocardial Infarction in patients presenting with ST-segment elevation. European Heart Journal (2012) 33, 2569-2619
- 2012 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Acute and Chronic Heart Failure. European Heart Journal (2012) 33, 1787-1847
- National Guidelines on Rational Cardiovascular Pharmacotherapy. First edition 2009. Cardiovascular therapy and prevention 2009; 8(6), Appendix 4. Национальные рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Первое издание 2009. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8(6), Приложение 4.
- The choice of drug from the standpoint of evidence-based medicine: case study of beta-blockers. S.Yu. Martsevich, N.P. Kutishenko, Yu.V. Lukina. Rational pharmacotherapy in cardiology 2010; 6(6): 876-881. Проблема выбора лекарственного препарата с позиций доказательной медицины на примере бета-адреноблокаторов. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010; 6(6): 876-881.
- Federal guidance on the use of medicines. Issue XV. Moscow: EHO; 2014: 131-37. Российское Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. Выпуск XVII.-М.:Видокс, 2016: 131-37
- Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, Tendera M, Waagstein F, Kjekshus J, Lechat P, Torp-Pedersen C; Task Force On Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. European Heart Journal (2004) 25, 1341-1362
- The LIS study (Lyubertsy study of mortality in patients with acute myocardial infarction). Evaluation of the pharmacotherapy. Part 1. Treatment of patients before myocardial infarction and its influence on hospital mortality rate. Martsevich S.Y., Ginzburg M.L., Kutishenko N.P., Deev A.D., Smirnov V.P., Drozdova L.Y., Daniyel's E.V., Fokina A.V. Rational pharmacotherapy in cardiology 2012; 8(5): 681-684. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый ИМ). Оценка лекарственной терапии. Часть 1. Как лечатся больные перед инфарктом миокарда, и как это влияет на смертность в стационаре. Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., Деев А.Д., Смирнов В.П., Дроздова Л.Ю., Даниэльс Е.В., Фокина А.В. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2012; 8(5): 681-684.
- The LIS study (Lyubertsy study of mortality in patients with acute myocardial infarction). Evaluation of the drug therapy. Part 2. Influence of previous drug treatment on long-term life prognosis. Martsevich S.Yu., Ginzburg M.L., Kutishenko N.P., Deev A.D., Smirnov V.P., Drozdova L.Y., Daniels E.V., Fokina A.V. Rational pharmacotherapy in cardiology 2012; 8(6): 738-745. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарственной терапии. Часть 2. Влияние предшествующей лекарственной терапии на отдаленный прогноз жизни больных. Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., Деев А.Д., Смирнов В.П., Дроздова Л.Ю., Даниэльс Е.В., Фокина А.В. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2012; 8(6): 738-745.
- Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. Yusuf S, Islam S, Chow CK, Rangarajan S, Dagenais G, Diaz R, Gupta R, Kelishadi R, Iqbal R, Avezum A, Krueger A, Kutty R, Lanas F, Lisheng L, Wei L, Lopez-Jaramillo P, Oguz A, Rahman O, Swidan H, Yusuf K, Zatonski W, Rosengren A, Teo KK; Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study Investigators. Lancet. 2011 Oct 1; 378(9798):1231-43. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61215-4. Epub 2011 Aug 26.
- Boytsov S.A., Yakushin S.S., Martsevich S.Yu. et al. In-patient and outpatient register of cardiovascular diseases in Ryazan Region (RECVASA): major tasks, formation experience, and first outcomes. Rationalnaya farmakoterapiya v kardiologii = Rational pharmacotherapy in cardiology 2013; 9(1): 4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю. и др. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013; 9(1): 4-14.

Закключение

Таким образом, в целом врачи специализированного кардиологического научного центра были значительно более привержены данным доказательной медицины при назначении ББ при ССЗ, в отличие от практических врачей поликлиник. В вопросе же выбора конкретного ББ внутри группы врачи специализированного кардиологического научного центра (как и врачи поликлиники), как правило, пренебрегали доказательной базой конкретных ББ, и, более того, часто выходили за рамки официальных инструкций по назначению конкретного ББ.

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

- Boytsov S.A., Lukyanov M.M., Yakushin S.S. et al. Register of cardiovascular diseases (RECVASA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidity and treatment in conditions of actual in-patient and outpatient Practice. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention 2014; 13(6): 44-50. (In Russ.) Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13(6): 44-50.
- Martsevich S.Yu., Gaysenok O.V., Tripkosh S.G. Medical supervision in specialized center and the quality of lipid lowering therapy in patients with cardiovascular diseases (according to the PROFIL register). Ration Pharmacother Cardiol 2013; 9(2): 1337. Russian (Марцевич С.Ю., Гайсенок О.В., Трипкош С.Г. Наблюдение в специализированном медицинском центре и качество гиплипидемической терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным регистра ПРОФИЛЬ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2013; 9(2): 133-7).
- Martsevich S.Yu., Kutishenko N. P., Gaysenok O.V., Tripkosh S.G. Original Medicines and Generics: an Analysis of Efficacy and Safety via Controlled Studies and Using the Register on the Example of Amlodipine. Kardiologiya 2013; 5: 83-6. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Гайсенок О.В., Трипкош С.Г. Оригинальные препараты и дженерики: анализ эффективности и безопасности с помощью контролируемых исследований и с использованием регистра на примере амлодипина. Кардиология 2013; 5: 83-6).
- Martsevich S.Yu., Navasardian A.R., Kutishenko N.P., et al. Studying atrial fibrillation on the basis of the «PROFILE» registry. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika 2014; 13(2): 35-39. Russian (Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишенко Н.П. и др. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра ПРОФИЛЬ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2014; 13(2): 35-9).
- Boytsov SA, Martsevich SYu, Kutishenko NP, et al. Registers in cardiology. Basic rules of conduct and a real opportunity. Cardiovascular Therapy and Prevention 2013; 12: 4-9. Russian (Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2013; 12: 4-9).
- Martsevich SYu, Drozdova LY, Kutishenko NP, Ginzburg ML. Registers as a way to study the effectiveness and safety of drugs. Clinician 2012; 3-4: 4-9. Russian (Марцевич С.Ю., Дроздова Л.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л. Регистры как способ изучения эффективности и безопасности лекарственных препаратов. Клиницист 2012; 3-4: 4-9).
- National Guidelines on Cardiovascular Prevention. First edition 2011. Cardiovascular therapy and prevention 2011; 10 (6) Appendix 2. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Первое издание 2011. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (6) Приложение 2
- 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. European Heart Journal 2013; 34: 2159-2219
- Quality assessment of antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension without concomitant cardiovascular diseases as a part of outpatient RECVASA register. Zagrebelyny A.V., Martsevich S.Yu., Loukianov M.M., Pravkina E.A., Vorobyev A.N., Yakushin S.S., Boytsov S.A. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2014. T. 10. № 4. С. 378-383. Оценка качества назначения антигипертензивных препаратов больным АГ, не имеющих сочетанной сердечно-сосудистой патологии, в рамках амбулаторно-поликлинического регистра РЕКВАЗА. Загребельный А.В., Марцевич С.Ю., Лукьянов М.М., Правкина Е.А., Воробьев А.Н., Якушин С.С., Бойцов С.А. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014. Т. 10. № 4. С. 378-383.
- Beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. BMJ. 1999 Jun 26; 318(7200): 1730-7.

Поступила: 25.05.2016

Принята в печать: 14.06.2016

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, РЕЗИСТЕНТНЫХ К АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЕ, В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Ю.И. Гринштейн^{1*}, А.А. Косинова¹, И.Ю. Гринштейн¹, А.В. Ковалев²,
В.Г. Суховольский², А.А. Савченко¹

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

² Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук. 660036, Красноярск, ул. Академгородок, 50/38

Цель. Изучить клинико-лабораторные характеристики пациентов со стабильной стенокардией чувствительных или резистентных к ацетилсалициловой кислоте (АСК) до и после коронарного шунтирования (КШ).

Материал и методы. В исследование включены 60 больных стабильной стенокардией II-IV функционального класса, подвергшихся КШ. В послеоперационном периоде с первых суток всем пациентам назначали АСК в дозе 100 мг в кишечнорастворимой форме. Для определения чувствительности к АСК за сутки до КШ и на 1-е и 10-е сутки после КШ с помощью оптического агрегометра изучена агрегация тромбоцитов, индуцированная аденозиндифосфатом (АДФ 5 мМ) и арахидоновой кислотой (1 мМ) до и после их инкубации с АСК *in vitro*. Также изучены диэлектрические свойства крови и ее компонентов с помощью оригинального Фурье-спектрометра.

Результаты. Частота резистентности к АСК составила 26,7%. У резистентных к АСК пациентов по сравнению с чувствительными к АСК больными чаще назначались селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (44% против 17%, соответственно, $p < 0,05$) после КШ, наблюдался более высокий уровень креатинина крови на 1-е сут после КШ ($153,7 \pm 49,9$ ммоль/л против $115,3 \pm 29$ ммоль/л, соответственно, $p = 0,028$), отмечались очень высокие показатели СОЭ на 10 сут после КШ ($80,625 \pm 21,3$ мм/час против $54,6 \pm 26,5$ мм/час, соответственно, $p = 0,028$). 33% пациентов были резистентными к кишечнорастворимой форме АСК на фоне 10-ти дневной терапии после КШ, однако в инкубационной пробе тромбоцитов с АСК *in vitro* агрегация тромбоцитов с арахидоновой кислотой была низкой, что указывает на сниженную биодоступность кишечнорастворимой формы АСК. У 12,5% резистентных к АСК пациентов диагностировалась «транзиторная» резистентность к АСК на 1-е сут после КШ, обусловленная искусственным кровообращением.

Выявлены достоверные различия диэлектрических характеристик крови и тромбоцитов в группах резистентных и чувствительных к АСК пациентов на 10 сут после КШ.

Заключение. Условия искусственного кровообращения, ингибиторы циклооксигеназы-2, почечная дисфункция, воспалительный ответ – возможные причины резистентности к АСК после КШ. Установлены изменения диэлектрических параметров крови и тромбоцитов у резистентных к АСК пациентов.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, резистентность, стенокардия, диэлектрические свойства крови, коронарное шунтирование.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(3):265-271

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-265-271>

Clinical and laboratory characteristics of patients with ischemic heart disease resistant to acetylsalicylic acid in perioperative period of coronary artery bypass graft: results of an open prospective study

Yu.I. Grinshtein^{1*}, A.A. Kosinova¹, I.Yu. Grinshtein¹, A.V. Kovalev², V.G. Sukhovolskiy², A.A. Savchenko¹

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

² Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences. Akademgorodok ul. 50/38, Krasnoyarsk, 660036 Russia

Aim. To study the clinical and laboratory characteristics of patients with stable angina that are sensitive or resistant to acetylsalicylic acid (ASA) before and after coronary artery bypass graft (CABG) surgery.

Material and methods. Patients ($n=60$) with stable angina III-IV functional class, undergoing CABG, were included into the study. In the first postoperative day all patients started to take ASA in enteric form at a dose of 100 mg. To determine the sensitivity to ASA platelet aggregation induced by adenosine diphosphate (ADP 5 μ M) and arachidonic acid (1 mM) before and after incubation with ASA *in vitro* was studied one day before CABG and at the 1st and 10th days after CABG using an optical aggregometer. Dielectric properties of blood and its components were also studied with the original Fourier spectrometer.

Results. The ASA-resistance rate was 26.7%. The ASA-resistant patients as compared with ASA-sensitive patients more often received selective cyclooxygenase 2 (COX-2) inhibitors (44% vs. 17%, respectively, $p < 0.05$) after CABG. They had higher serum creatinine levels at the 1st day after CABG (153.7 ± 49.9 mmol/L vs 115.3 ± 29 mmol/L, respectively, $p = 0.028$), and very high erythrocyte sedimentation rate at 10th day after CABG (80.625 ± 21.3 mm/h vs 54.6 ± 26.5 mm/h; respectively, $p = 0.028$). 33% of patients had resistance to enteric form of ASA during 10-day therapy after CABG, however, platelet aggregation induced by arachidonic acid was low in *in vitro* platelet incubation with ASA. This points at decreased bioavailability of enteric forms of ASA. "Transient" ASA-resistance was detected in 12.5% of ASA-resistant patients on the 1st day after CABG due to cardiopulmonary bypass. Significant differences in the dielectric characteristics of blood and platelets were found in the groups of ASA-resistant and ASA-sensitive patients 10 days after CABG.

Conclusion. Cardiopulmonary bypass, COX-2 inhibitors, renal dysfunction, the inflammatory response, may be possible reasons of the ASA-resistance after CABG. Changes in dielectric parameters of blood and platelets were found in the ASA-resistant patients.

Keywords: acetylsalicylic acid, resistance, angina, dielectric properties of blood, coronary artery bypass graft.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(3):265-271

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-265-271>

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

Сведения об авторах:

Гринштейн Юрий Исаевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии Института последипломного образования КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Косинова Александра Александровна – аспирант той же кафедры
Гринштейн Игорь Юрьевич – к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом последипломного образования того же университета

Ковалев Антон Владимирович – к.т.н., н.с. Международного научного центра исследования экстремальных состояний организма при Президиуме Красноярского научного центра СО РАН
Суховольский Владислав Григорьевич – д.м.н., профессор того же центра

Савченко Андрей Анатольевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой физиологии им. проф. А.Т. Пшоники КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

В кардиологической клинике по-прежнему остается актуальной проблема ранних и поздних тромбозов венозных и маммарных шунтов, неблагоприятных тромботических событий после коронарного шунтирования (КШ). В большом исследовании Gasevic D. et al., включавшем 6416 пациентов после острого инфаркта миокарда (ОИМ), среди тех, кому было выполнено КШ, летальный исход наступил на 30 сут у 4,7% китайских, 2,2% южноазиатских и 4,1% белокожих пациентов [1]. По другим данным до 40% пациентов имеют асимптомные, а 3,4% – симптомные окклюзии шунтов спустя 1 год после КШ. Уровень смертности при асимптомных окклюзиях достигает 9% [2].

Известно, что недостаточный эффект при лечении препаратами ацетилсалициловой кислоты (АСК) и клопидогрелом в виде высокой реактивности тромбоцитов является одним из факторов риска возникновения тромботических событий [3]. В исследовании Poston et al. была обнаружена связь между недостаточным ответом на АСК и несостоятельностью шунтов на 5 сут после коронарного шунтирования [4]. В данном исследовании резистентность к АСК среди пациентов с тромбозом шунтов имела место у 45% пациентов, а у пациентов с проходимыми шунтами – 20% ($p < 0,05$).

Резистентность к аспирину, определенная методом оптической агрегатометрии, наблюдается в 9-22% случаев [5-7]. В настоящее время нет однозначного мнения о необходимости применения тестов агрегационной активности в выявлении пациентов с высоким риском тромбозов и индивидуализации терапии [8]. Это объясняется тем, что имеющиеся тесты не стандартизированы, результаты некоторых тестов не коррелируют между собой. Также отсутствуют общепринятые маркеры резистентности тромбоцитов к дезагрегантам, и, в частности, к АСК. Поэтому важное прикладное значение представляет изучение клинико-лабораторных особенностей пациентов, не отвечающих на терапию АСК, а также поиск методов определения недостаточного ответа тромбоцитов на дезагреганты для оценки эффекта антитромбоцитарной терапии и ее возможной коррекции.

Цель работы. Изучить клинико-лабораторные характеристики пациентов со стабильной стенокардией, чувствительных или резистентных к АСК, до и после КШ.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии г. Красноярск. Дизайн проспективного исследования схематично представлен на рис. 1.

Критерии включения: стабильная стенокардия II-IV функционального класса с инфарктом миокарда или без такового; атеросклероз коронарных артерий, подтвержденный коронарной ангиографией; подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: почечная недостаточность; печеночная недостаточность; язвенная болезнь желудка или 12-ти перстной кишки в стадии обострения; непереносимость АСК.

После скринингового обследования (клиническое обследование, ЭКГ, эхокардиография, коронарная ангиография) с учетом критериев включения и исключения в исследование включено 60 пациентов (51 мужчина и 9 женщин) с II-IV функциональным (ФК) классом стенокардии напряжения согласно Канадской классификации, в возрасте от 36 до 76 лет (средний возраст $61 \pm 8,3$ года), с атеросклеротическим поражением коронарных артерий, подтвержденным коронароангиографией. Пациентам выполнялось аорто/мамарокоронарное шунтирование (57 пациентам – в условиях искусственного кровообращения, 3 пациентам – на работающем сердце).

Пациенты находились на терапии дезагрегантами, β -адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, статинами. Пациенты прекращали прием дезагрегантов до КШ минимум за 5 сут. В послеоперационном периоде с первых сут всем пациентам назначалось 100 мг кишечнорастворимой формы АСК.

Всем пациентам выполнялся развернутый и биохимический анализ крови, анализ крови на гемостаз (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, фибриноген), липидный спектр крови. Данные исследования выполнены до АКШ, на 1-е и 10-е сут после КШ (рис. 1).

Кроме того, до оперативного лечения (первая точка наблюдения) определялась агрегация тромбоцитов с арахидоновой кислотой (1мМ) на агрегометре Chronolog 490, США, а после инкубации с АСК [чистая субстанция АСК ($\geq 99,0\%$, A5376 SIGMA ALDRICH)] *in vitro* в течение 2 мин при температуре 37°C для прогнозирования резистентности к последней. Затем агрегация тромбоцитов изучалась на 1 и 10 сут с арахидоновой кислотой до и после инкубации с АСК *in vitro* (вторая и третья точка наблюдения) на дезагрегантной терапии после КШ. По данным оптической агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой все пациенты были разделены на 2 группы: 44 пациента включены в группу чувствительных к ацетилсалициловой кислоте – АЧ (73,3%) и 16 пациентов в группу резистентных к АСК – АР (26,7%). Резистентность к АСК определялась при уровне агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой более 20% (недостаточный ответ тромбоцитов, согласно инструкции к индуктору разработанному «НПО Ренам») хотя бы в одной точке наблюдения: при инкубации с АСК *in vitro* до приема или на фоне применения дезагрегантов. Также в динамике определялась агрегация тромбоцитов, индуцированная аденозиндифосфатом (АДФ – 5 μM).

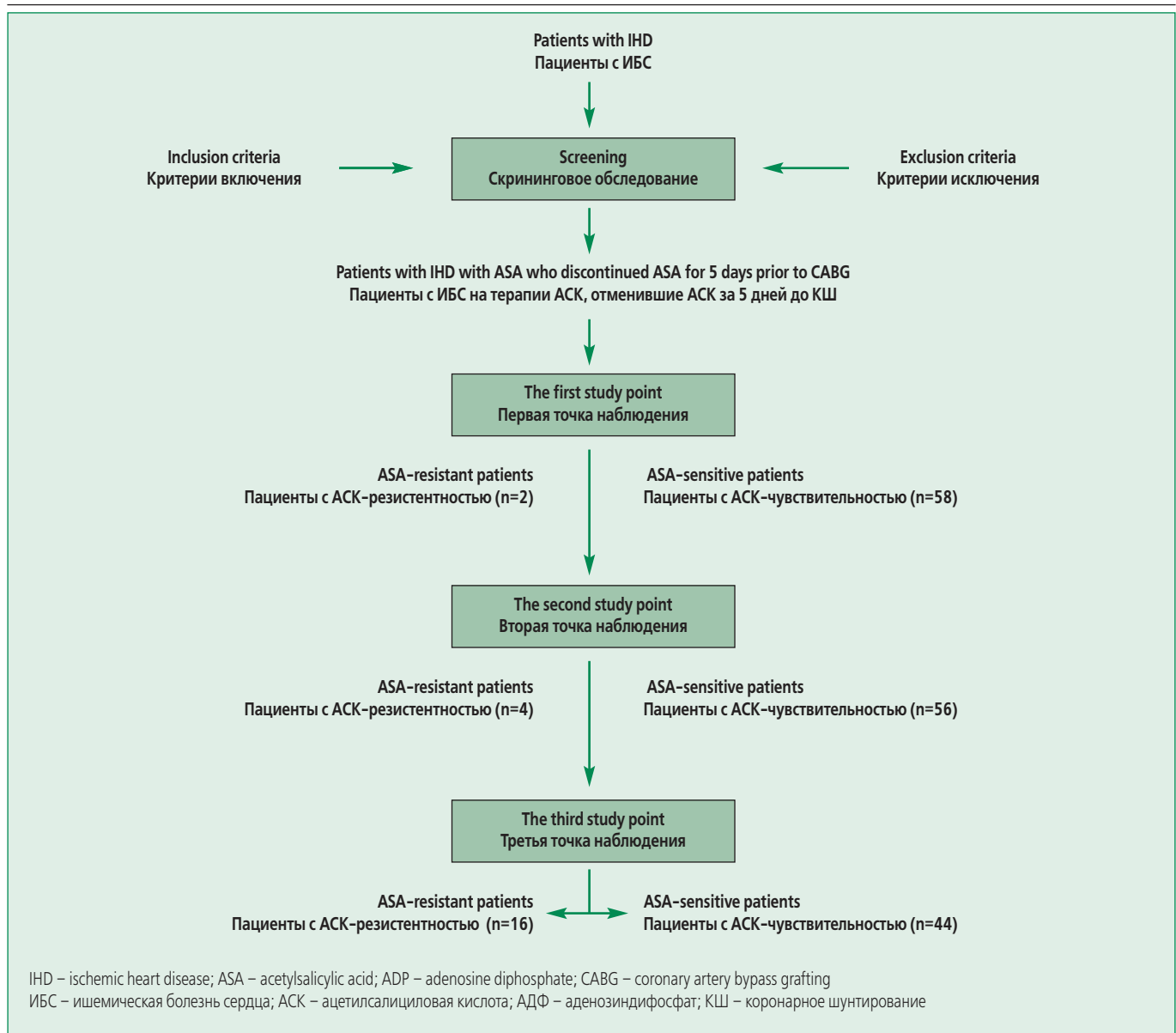


Figure 1. Study Design
Рисунок 1. Дизайн исследования

Исследовались диэлектрические характеристики крови, плазмы крови, эритроцитов, тромбоцитов на диэлектрическом импульсном Фурье-спектрометре. У пациентов забиралась кровь из кубитальной вены в объеме 8,0 мл в 2 пластиковых вакутейнера по 4 мл с 3,2% цитратом натрия. Из первого образца крови получали эритроцитарную взвесь (осадок со дна пробирки) и отмытые тромбоциты по методу Савченко Е.А. и соавт. [7] для определения диэлектрической активности. Из второго образца изучалась цельная кровь (до центрифугирования) методом диэлектрической спектроскопии.

Фурье-спектроскопия отличается быстрым определением параметров биологического материала в широком диапазоне частот и автоматической обработкой полученных результатов, что позволяет оценить такие

биофизические свойства клетки, как проводимость мембран и цитоплазмы клеток, ее микроокружения, и информирует о морфологии, физиологическом состоянии и жизнеспособности клеток [9].

Пропуская через образец крови короткий импульс тока с последующей регистрацией функции спада поляризации образца, автоматически выполнялось Фурье-преобразование этой функции и расчет параметров импеданс-годографов в диапазоне частот 0,1 кГц-125 кГц. Диэлектрические характеристики крови были описаны с помощью трех, так называемых, «коуловских» параметров (r_0 , x_0 , y_0) (где r – радиус полуокружности, а x и y – координаты центра полуокружности импеданс-годографа) [10].

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и

принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета им. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Всеми пациентами было подписано информированное согласие об участии в исследовании.

Статистическая обработка данных. Описательные статистики представлены как $M \pm SD$, где M – средняя арифметическая величина вариационного ряда, SD – стандартное отклонение. Значимость различий между двумя независимыми выборками оценивалась по критерию Манна-Уитни ($n_1=44$, $n_2=16$). Достоверность отличия качественных признаков оценивалась с помощью χ^2 -теста. При частоте встречаемости признака 5 и менее использовался точный критерий Фишера. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics 17.0. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При сравнении клинико-анамнестических и лабораторных характеристик пациентов не наблюдалось значимых отличий между группами АР и АЧ по возрасту, полу, наличию постинфарктного кардиосклероза, уровню

гемоглобина, форменных элементов крови, уровня тощакового сахара крови, креатинина, показателей липидного спектра до КШ. Резистентные к АСК пациенты чаще имели сахарный диабет (37,5% против 13,6%) и являлись курильщиками (56,2% против 38,6%), но данные отличия оказались не значимыми (табл. 1).

Частота резистентности к АСК составляла 26,7%, учитывая данные изучения агрегации тромбоцитов как до, так и после КШ. Из них у 20% АР-пациентов резистентность, определенная до КШ, сохраняется на 10-е сут терапии АСК. 80% АР-пациентов до КШ по данным оптической агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой *in vitro* были чувствительными к препарату, но в силу ряда факторов в послеоперационном периоде приобрели резистентность к терапии АСК. Так у 12,5% АР-пациентов диагностировалась «транзиторная» АР на 1-е сут после КШ, отсутствующая на 10 сут после операции.

У пациентов, резистентных к АСК, в послеоперационном периоде чаще назначались нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) из группы ингибиторов ЦОГ-2 (44% в группе АР против 17% в группе АЧ; $p < 0,05$) в связи с наличием выпота в плевральной и/или перикардальной полостях.

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients according to the presence of ASA-resistance

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов в зависимости от наличия резистентности к АСК

Параметр	Резистентные к АСК пациенты (n=16)	Чувствительные к АСК пациенты (n=44)	p
Возраст, лет	60,5±10,7	61,5±8,4	0,617
Мужской пол, n (%)	13 (92)	36 (81)	0,750
Курение, n (%)	9 (56,2)	17 (38,6)	0,591
Сахарный диабет, n (%)	6 (37,5)	6 (13,6)	0,678
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	10 (62,5)	27 (61,3)	0,602
Фракция выброса, %	50,7±5,44	49,2±8,5	0,566
Лабораторные показатели до коронарного шунтирования:			
Гемоглобин, г/л	141,3±29,9	144,2±29,9	0,333
Тромбоциты, 10 ⁹ клеток/л	243,4±62,6	236,7±47,01	0,127
Глюкоза крови, ммоль/л	6,6±1,6	6,7±1,3	0,914
Креатинин, ммоль/л	107,2±24,3	108,3±24,3	0,850
Общий холестерин, ммоль/л	5,4±1,6	5,5±1,7	0,499
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,5	1,3±0,5	0,971
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,4±1,6	3,6±1,7	0,428
Триглицериды, ммоль/л	1,7±0,9	1,7±1,02	0,810
АЧТВ, сек.	27,9±4,6	28,3±2,96	0,914
Протромбиновое время, сек	14,4±11,2	15,8±13,8	0,304
Фибриноген, г/л	2,9±0,6	3,0±0,6	0,254
Продолжительность ИК, мин	78,04±44,7	82,03±49,2	0,869
ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ИК – искусственное кровообращение			

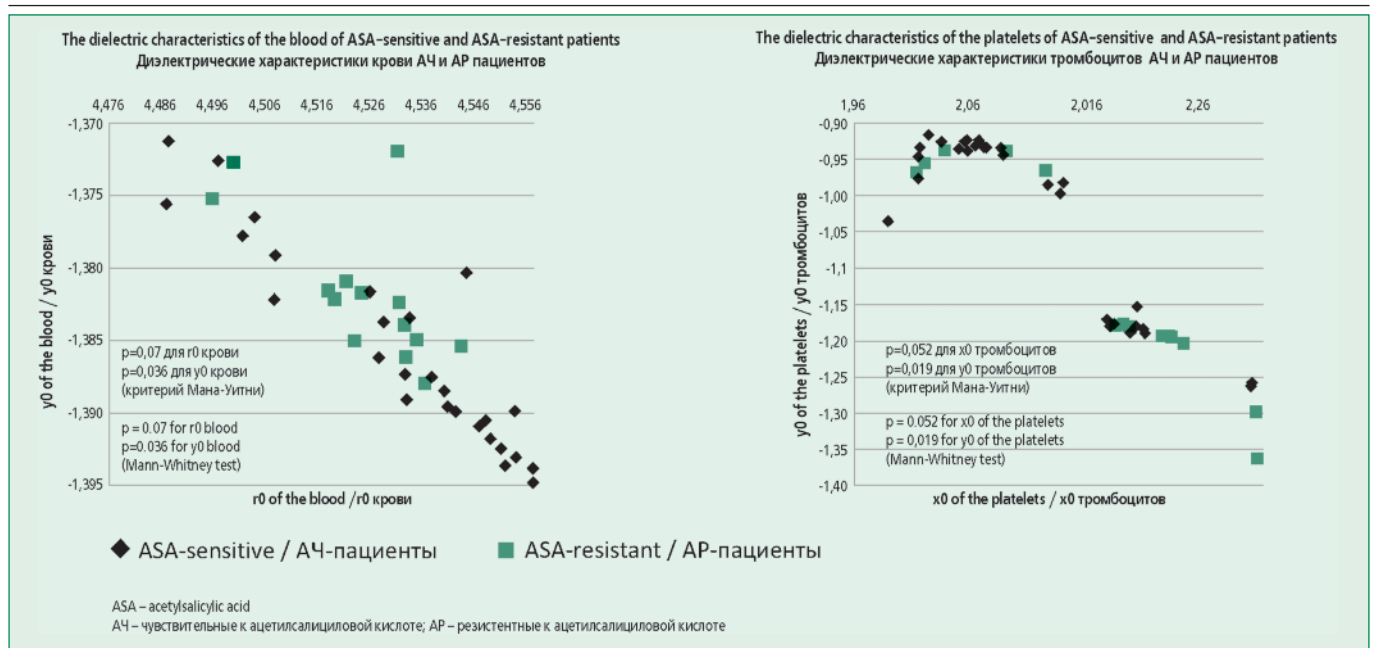


Figure 2. The dielectric characteristics of blood and platelet-sensitive and resistant to aspirin patients 10 days after coronary artery bypass grafting
Рисунок 2. Диэлектрические характеристики крови и тромбоцитов чувствительных и резистентных к ацетилсалициловой кислоте пациентов на 10 сут после аортокоронарного шунтирования

При сравнении АР и АЧ пациентов, не принимающих НПВС, выявлено значимое отличие по уровню креатинина на 1-е сут после КШ ($115,3 \pm 29$ ммоль/л в группе АЧ против $153,7 \pm 49,9$ ммоль/л в группе АР; $p=0,028$). Уровень СОЭ на 10 сут после операции составлял $54,6 \pm 26,5$ мм/час в группе чувствительных против $80,625 \pm 21,3$ мм/час в группе резистентных пациентов ($p=0,028$). Также установлено, что на фоне 10-ти дневной терапии АСК у 33% пациентов, резистентных к АСК (агрегация с арахидоновой кислотой $>20\%$ на фоне приема АСК), после инкубации с АСК *in vitro* агрегация тромбоцитов с арахидоновой кислотой составляла уже $<20\%$.

АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов была значимо выше в группе резистентных к АСК пациентов в сравнении с группой чувствительных на 10 сут терапии АСК ($62 \pm 25\%$ против $46 \pm 15\%$; $p=0,026$). Это говорит о косвенном влиянии АСК на агрегацию, опосредованную через АДФ-рецепторы.

Для оценки морфо-функционального состояния тромбоцитов у АР и АЧ-пациентов изучены диэлектрические параметры кровяных пластинок, а также цельной крови. При стабильной стенокардии напряжения II-IV ФК диэлектрические характеристики крови изменяются в достаточно малом диапазоне значений – коэффициент вариации 0,6% - 10,8%.

Выявлена значимость отличий между исследуемыми группами АР и АЧ-пациентов по диэлектрическим параметрам крови и тромбоцитов на 10 сут после операции, когда у 87,5% АР пациентов наблюдался не-

достаточный ответ на АСК. Значимо различались между группами АЧ и АР пациентов такие диэлектрические параметры как Y_0 крови: $-1,377 \pm 0,049$ против $-1,382 \pm 0,005$ ($p=0,036$); X_0 тромбоцитов: $2,113 \pm 0,088$ против $2,173 \pm 0,099$ ($p=0,049$); Y_0 тромбоцитов: $-1,031 \pm 0,122$ против $-1,125 \pm 0,142$ ($p=0,014$). Также имеется тенденция к различию для R_0 крови ($4,529 \pm 0,0258$ против $4,524 \pm 0,013$; $p=0,070$) и R_0 тромбоцитов ($4,079 \pm 0,201$ против $3,933 \pm 0,242$; $p=0,055$) и X_0 крови ($1,931 \pm 0,009$ против $1,927 \pm 0,006$; $p=0,066$; рис. 2).

Обсуждение

Вероятно, *in vitro*, при выделении тромбоцитов для определения диэлектрических характеристик происходит активация кровяных пластинок в зависимости от их начального состояния, что происходит и при АДФ-индуцированной активации тромбоцитов. При активации тромбоцитов меняется структура их мембраны, появляется больше неровностей, выпячиваний, что изменяет их диэлектрическую активность, подобно, описанной при активации лейкоцита [13].

Одним из важных результатов нашего исследования является установленная изменчивость чувствительности к АСК у одного и того же пациента в разные отрезки времени. Лишь 20% резистентных к АСК пациентов сохраняли резистентность, диагностированную *in vitro* до КШ на 10 сут терапии препаратом. В тоже время 80% пациентов приобрели резистентность в послеоперационном периоде, вероятно, обусловленную

влиянием на агрегацию тромбоцитов искусственного кровообращения, воспалительного процесса (перикардальный и плевральный выпот), нарушения функции почек, снижения биодоступности АСК. У 12,5% наблюдалась «временная» резистентность в первые сут после КШ, исчезающая на 10 сут после оперативного вмешательства, что также подтверждает роль искусственного кровообращения в изменении агрегационной активности тромбоцитов. Полученные результаты в какой-то мере могут объяснить неудачу исследований, связывающих высокую остаточную реактивность тромбоцитов на антитромбоцитарной терапии с частотой неблагоприятных сосудистых событий [14]. То есть, пациенты, определенные в начале исследования как резистентные, могли в дальнейшем оказаться чувствительными к препарату, что по результатам исследования не приводило к достижению ожидаемых конечных точек на фоне исходно прогнозируемой резистентности.

Подобные результаты были получены Wang et. al. [15]. На первые сут после КШ 70,3% пациентов были чувствительными, а 29,7% – резистентными к АСК. Затем, на 4 и 10 сут после КШ наблюдалось 16,2% и 4,5% резистентных пациентов к АСК, а через 6 мес после оперативного лечения все резистентные пациенты к АСК были чувствительными к данному препарату.

Особо следует отметить, что в группе резистентных к АСК пациентов чаще назначались селективные ингибиторы ЦОГ-2 (в связи с более выраженным воспалительным ответом: выпотные плеврит и перикардит). На 1-3 сут после КШ в данной группе был повышен уровень креатинина крови, на 8-10 сут наблюдалось увеличенное СОЭ и повышенный уровень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Данные отличия в группе резистентных достигли уровня значимости в сравнении с группой АЧ-пациентов. Складывается впечатление, что одной из причин резистентности к АСК после КШ являются применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 в послеоперационном периоде.

Известно, что воздействия на ЦОГ отражаются в синтезе двух важных регуляторов гемостаза – простаноидов ТхА2 и простаглицлина. Простаглицлин является ингибитором активации тромбоцитов и вазодилатором. Клетки эндотелия сосудов способны синтезировать обе изоформы ЦОГ, что важно учитывать для кардиопротекции. Ингибиторы ЦОГ-2, не оказывая влияния на вызываемую ТхА2 агрегацию тромбоцитов, одновременно подавляют выделение простаглицлина, что может способствовать сохранению высокой остаточной реактивности тромбоцитов и, как следствие, вероятности тромбозов и развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [16].

Не исключено, что умеренное нарушение функции почек после искусственного кровообращения и синдром

воспаления, обусловленный операционной травмой, могут быть одной из причин транзиторной резистентности тромбоцитов к АСК. По данным исследования A. Modica и др., резистентность к аспирину в 2 раза чаще наблюдалась среди пациентов с ОКС и пневмонией по сравнению с пациентами, имеющими только ОКС – 90% против 46% [11]. По данным исследования Blann et al. среди пациентов с ИБС и почечной дисфункцией более чем в два раза чаще встречается резистентность к АСК по сравнению с пациентами с ИБС и менее выраженным поражением почек. По мнению авторов, резистентность к АСК может лежать в основе патофизиологии тромбозов при почечной дисфункции [17].

Агрегационная активность тромбоцитов зависит от биодоступности АСК. 33% пациентов были резистентными к кишечнорастворимой форме АСК на фоне 10-дневной терапии после КШ. В тоже время в инкубационной пробе тромбоцитов с АСК *in vitro* агрегация тромбоцитов с арахидоновой кислотой составляла <20%. Очевидно, что у этих пациентов была снижена биодоступность кишечнорастворимой формы АСК. Grosser T. и др. также указывают на связь между резистентностью к АСК и приемом аспирина в энтеральной оболочке [12].

Очевидно, для снижения частоты резистентности к АСК и риска тромбозов шунтов после КШ в послеоперационном периоде следует отдавать предпочтение не-селективным НПВС, а не кишечнорастворимым формам АСК. При повышенном воспалительном ответе после КШ и нарушении функции почек можно рекомендовать оценку функциональной активности тромбоцитов, а при повышенной остаточной реактивности тромбоцитов на терапии АСК возможно добавление клопидогрела.

Выявлена значимость различий диэлектрических характеристик крови и тромбоцитов в группах АР и АЧ пациентов на 10 сут после КШ. Изменение диэлектрических характеристик крови и тромбоцитов у пациентов, резистентных и чувствительных к АСК после КШ, вероятно, отражает как морфофункциональное состояние тромбоцитов, так и микроокружения на фоне наличия или отсутствия выраженного воспаления, терапии НПВС, нарушения функции почек после КШ.

Стоит отметить, что данное исследование имеет ограничения: небольшое число пациентов, а также не изучалось влияние резистентности к АСК на «жесткие» конечные точки.

Заключение

По данным оптической агрегации резистентность к АСК составила 26,7%. Условия искусственного кровообращения, применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 в послеоперационном периоде, почечная дисфункция, воспалительный ответ после КШ, сниженная биодоступность кишечнорастворимой формы АСК мо-

гут быть возможными причинами АР после оперативного вмешательства. У 80% она носит транзиторный характер и, вероятно, является преодолимой после устранения перечисленных причин. Значения диэлектрических характеристик крови и тромбоцитов значимо отличаются у резистентных и чувствительных к АСК пациентов, что дает надежду на дальнейшее изучение возможностей метода в диагностике резистентности к

АСК с целью коррекции антитромбоцитарной терапии и профилактики тромбозов коронарных шунтов.

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Gasevic D, Khan NA, Qian H, et al. Outcomes following percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting surgery in Chinese, South Asian and white patients with acute myocardial infarction: administrative data analysis. *BMC Cardiovascular Disorders* 2013; 13: 121.
2. Nathoe H. M., van Dijk D., Jansen E. W., et al. Cardiac outcome and cost-effectiveness one year after off-pump and on-pump coronary artery bypass surgery: Results from a randomized study // *Journal of the American College of Cardiology* 2003; 41(6): 380A.
3. 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): 543-51.
4. Poston R., Gu J. Y., Manchio J., et al. Platelet function tests predict bleeding and thrombotic events after off-pump coronary bypass grafting. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2005; 27(4): 584-90.
5. Liu X.-F., Cao J., Fan L., et al. Prevalence of and risk factors for aspirin resistance in elderly patients with coronary artery disease. *Journal of Geriatric Cardiology* 2013; 10(1): 21-7.
6. Ulehlova J, Slavik L, Krcova V, et al. The assessment of aspirin resistance by using light transmission and multiple electrode aggregometry. *Int J Lab Hematol* 2011; 33(3): 305-9.
7. Grinshtein YI, Savchenko AA, Grinshtein IY, et al. Features of hemostasis, platelet metabolic activity and the frequency of aspirin resistance in patients with chronic heart failure after coronary artery bypass grafting. *Kardiologiya* 2008; 6: 51-6. In Russian (Особенности гемостаза, метаболической активности тромбоцитов и частота резистентности к аспирину у больных с хронической сердечной недостаточностью после аортокоронарного шунтирования. *Кардиология* 2008; 6: 51-6).
8. Grinshtein YI, Kosinova AA, Grinshtein IY. Antiplatelet therapy monitoring: a crisis of confidence or a search for new solutions. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2013; 6: 668-75. In Russian (Гринштейн Ю.И., Косинова А.А., Гринштейн И.Ю. Контроль антитромбоцитарной терапии: кризис доверия или поиск новых решений? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2013; (6): 668-75).
9. Baker M. J., Trevisan J., Bassan P., et al. Using Fourier transform IR spectroscopy to analyze biological materials. *Nature Protocols* 2014; 9(8):1771-91.
10. Cole KS. Theoretical and Mathematical Biology. The nerve impulse (theory and experiment). Moscow: Mir; 1968. In Russian (Коул К. С. Теоретическая и математическая биология. Нервный импульс (теория и эксперимент). М: Мир; 1968).
11. Modica A, Karlsson F, Moos T. Platelet aggregation and aspirin non-responsiveness increase when an acute coronary syndrome is complicated by an infection. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 507-11.
12. Grosser T, Fries S, Lawson J, et al. Drug Resistance and Pseudo-resistance An Unintended Consequence of Enteric Coating Aspirin. *Circulation* 2013; 127(3): 377-85.
13. Vykoukal D. M., Gascoyne P. R. C., Vykoukal J. Dielectric characterization of complete mononuclear and polymorphonuclear blood cell subpopulations for label-free discrimination. *Integrative Biology* 2009; 1(7):477-84.
14. Collet J.-P., Cuisset T., Range G., et al. Bedside Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy for Coronary Stenting. *New England Journal of Medicine* 2012; 367(22): 2100-9.
15. Wang Z., Gao F., Men J., et al. Aspirin resistance in off-pump coronary artery bypass grafting. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2012; 41(1): 108-12.
16. Group A. R. Cardiovascular and cerebrovascular events in the randomized, controlled Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial (ADAPT). *PLoS clinical trials* 2006; 1(7): e33.
17. Blann A. D., Kuzniatsova N., Velu S., et al. Renal function and aspirin resistance in patients with coronary artery disease. *Thrombosis Research* 2012; 130(3): E103-6.

Поступила: 23.02.2016

Принята в печать: 28.03.2016

ВЛИЯНИЕ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО СНЕ НА АРТЕРИАЛЬНУЮ РИГИДНОСТЬ У БОЛЬНЫХ ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

В.Э. Олейников*, Н.В. Бурко, Л.И. Саламова, К.А. Зиборева

Пензенский государственный университет. 440026, Пенза, ул. Красная, 40

Цель. Оценить влияния метаболических нарушений в сочетании с синдромом обструктивного апноэ во сне на функцию эндотелия и параметры сосудистой ригидности у больных артериальной гипертензией 1-2 степени.

Материал и методы. В исследование включены 74 пациента с метаболическим синдромом в сочетании с синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС). Всем больным проводили кардиореспираторный мониторинг сна с помощью аппарата SomnoCheck2 (Wiennmann, Германия), на основании которого пациенты были разделены на 2 группы. В группу 1 включены больные с индексом апноэ-гипопноэ (ИАГ) <30 эпизодов/час, а в группу 2 – больные с ИАГ >30 эпизодов/час. Проводили суточное мониторирование артериального давления (АД) и жесткости сосудов прибором BPLab («Петр Телегин», Россия). Функцию эндотелия оценивали в пробе с пост-окклюзионной реактивной гиперемией на аппарате MyLab 90 (Esaote, Италия). Определяли диаметр общей сонной артерии (ДОСА) и толщину комплекса интимомедиа (ТКИМ).

Результаты. Больные с ИАГ >30 эпизодов/час имели более высокие среднесуточные и средненочные значения систолического АД и пульсового АД в аорте и в плечевой артерии. Скорость распространения пульсовой волны в аорте в среднем за сутки была выше в группе 2 ($8,2 \pm 0,8$ против $9,1 \pm 1,1$ м/с; $p < 0,05$). Средний уровень потокозависимой вазодилатации был существенно ниже у лиц с тяжелой формой апноэ (8,8% (5,6; 13,1) против 4,5% (2,2; 8,0); $p < 0,05$). Распространенность отрицательного индекса реактивности в группе 2 была в два раза выше, чем в группе 1. Отмечено увеличение ТКИМ и ДОСА в группе пациентов с тяжелой формой СОАС.

Заключение. Тяжелая форма ночного апноэ у больных метаболическим синдромом в сочетании с гипертензией усугубляет изменения структуры и нарушения эндотелиальной функции магистральных артерий, а также способствует прогрессированию атеросклеротического процесса.

Ключевые слова: метаболический синдром, синдром обструктивного апноэ во сне, дисфункция эндотелия, сосудистая ригидность.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(3):272-276

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-272-276>

Effect of obstructive sleep apnea syndrome on arterial stiffness in patients at high cardiovascular risk

V.E. Oleynikov*, N.V. Burko, L.I. Salyamova, K.A. Ziboreva

Penza State University. Krasnaya ul. 40, Penza, 440026 Russia

Aim. To assess the impact of metabolic abnormalities in combination with obstructive sleep apnea on endothelial function and vascular stiffness parameters in patients with arterial hypertension 1-2 degrees.

Material and methods. Patients ($n=74$) with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea were included into the study. All patients underwent cardiorespiratory monitoring of sleep using SomnoCheck2 device (Wiennmann, Germany) and were divided into two groups based on its results. Patients with apnea-hypopnea index (AHI) <30 episodes per hour were included into group 1 and patients with AHI >30 episodes per hour – into group 2. Monitoring of ambulatory blood pressure (BP) and arterial stiffness was performed by the device BPLab ("Peter Telegin", Russia). Endothelial function was assessed in a probe of flow-mediated dilation by the ultrasound device MyLab 90 (Esaote, Italy). Diameter of the common carotid artery (DCCA) and the intima-media thickness (IMT) were determined.

Results. Patients with AHI >30 episodes per hour had higher mean daily and night systolic BP and pulse BP in aorta and brachial artery. Pulse wave velocity in aorta in per day averaged was also higher in these patients (8.2 ± 0.8 vs 9.1 ± 1.1 m/sec; $p < 0.05$). Mean level of flow-mediated dilation was significantly lower in patients with severe sleep apnea (8.8% (5.6; 13.1) vs 4.5% (2.2; 8.0); $p < 0.05$). Prevalence of negative index of reactivity in group 2 was 2 times higher than this in group 1. An increase in IMT and DCCA in patients with severe obstructive sleep apnea was also revealed.

Conclusion. Severe sleep apnea in patients with metabolic syndrome in combination with hypertension aggravates structural changes and endothelial dysfunction of the main arteries, as well as contributes to the progression of atherosclerosis.

Keywords: metabolic syndrome, obstructive sleep apnea syndrome, endothelial dysfunction, vascular stiffness.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(3):272-276

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-272-276>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): terapia-pgu@rambler.ru

Метаболический синдром (МС), объединяющий такие факторы риска, как абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия и инсулинорезистентность является предиктором сердечно-сосудистых событий и катастроф. Механизмы, посредством которых симптомокомплекс увеличивает вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), понятны лишь отчасти. Одной из причин могут быть ранние изменения магистральных артерий,

проявляющиеся потерей эластичности и развитием эндотелиальной дисфункции (ЭД) [1]. Ожирение является главным фактором риска развития синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС), которое, в свою очередь, часто сочетается с МС. Нарушение дыхания во сне, как самостоятельное заболевание, также способствует развитию ремоделирования сосудистой стенки вследствие перемежающейся гипоксии и гиперсимпатикотонии [2].

Японскими исследователями выявлена ассоциация между избытком висцеральной жировой ткани по данным компьютерной томографии и наличием СОАС у тучных пациентов [3]. Несмотря на доказанную прочную независимую связь между СОАС, абдоминальным ожирением и инсулинорезистентностью вопрос соче-

Сведения об авторах:

Олейников Валентин Элиевич – д.м.н., профессор, зав.

кафедрой терапии Медицинского института ПГУ

Бурко Надежда Валерьевна – к.м.н., доцент той же кафедры

Саламова Людмила Ивановна – к.м.н., доцент той же кафедры

Зиборева Кристина Андреевна – интерн той же кафедры

танного влияния МС и СОАС на структурно-функциональные свойства артерий остается мало изученным. Этим и был обусловлен наш интерес к анализу показателей, характеризующих структурно-функциональные свойства магистральных артерий, у больных МС с различной степенью выраженности СОАС.

Цель исследования состояла в оценке влияния метаболических нарушений в сочетании с СОАС на функцию эндотелия и параметры сосудистой ригидности у больных АГ 1-2 степени.

Материал и методы

В исследование включено 74 больных с МС в сочетании с СОАС. Диагноз МС выставляли на основании рекомендаций экспертов Российского кардиологического общества (2009), согласно которым обязательно наличие основного критерия – абдоминального ожирения (объем талии >80 см у женщин и >94 см у мужчин) и двух любых дополнительных – АГ (артериальное давление (АД) ≥ 140 и 90 мм рт.ст.); концентрация триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л; уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин; холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) $> 3,0$ ммоль/л; уровень глюкозы в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л; нарушение толерантности к глюкозе (уровень глюкозы в крови от $7,8$ до $11,1$ ммоль/л) [4]. Критериями включения являлись: подписанное информированное согласие, физическая и умственная способность к участию в исследовании, возраст от 30 до 70 лет. Обязательным условием было наличие уровня систолического АД (САД) от 140 до 179 и/или диастолического АД (ДАД) от 90 до 109 мм рт.ст.

К критериям исключения относились: симптоматическая АГ; уровень САД > 179 и/или ДАД > 109 мм рт.ст., перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 6 мес или инфаркт миокарда – 3 мес, предшествовавших исследованию; нестабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность.

На этапе включения всем больным проводили кардиореспираторный мониторинг сна (КРМ) с помощью аппарата SomnoCheck2 (Wiennmann, Германия). Оценивали следующие показатели: индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) – количество эпизодов апноэ/гипопноэ за час сна, SpO_2 и MinSpO_2 – средняя и минимальная сатурация кислорода. Критерием включения являлись значения ИАГ > 5 эпизодов в час.

На основании результатов КРМ, включенные в исследование пациенты были разделены на две группы. В группу 1 ($n=46$) вошли лица с ИАГ < 30 эпизодов в час. Группу 2 ($n=28$) сформировали пациенты с ИАГ ≥ 30 эпизодов в час.

С целью изучения степени и характера влияния МС и СОАС на структурно-функциональные свойства артерий всем обследуемым проводили суточное мониторирование АД (СМАД) и сосудистой жесткости в амбулаторных условиях прибором BPLab МНСДП-3 (2011) технологией Vasotens («Петр Телегин», Россия) [5]. Анализировали среднесуточные и средненочные параметры центральной и периферической гемодинамики: центральное (аортальное) систолическое давление (САД_{ао}), диастолическое давление (ДАД_{ао}), пульсовое давление (ПАД_{ао}), скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWV_{ао}), индекс аугментации (Aix_{ао}).

Потокозависимую вазодилатацию (ПЗВД) определяли в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией по методике D.S. Celermajer [6] на ультразвуковом аппарате MyLab 90 (« Esaote », Италия). Рассчитывали показатель индекс реактивности (ИР_е), отражающий положительный прирост величины максимальной скорости кровотока в ответ на функциональную нагрузку; значения ПЗВД – процент прироста диаметра артерии в ответ на ее окклюзию в течение 4 мин. Маркером адекватной функции эндотелия считали значения показателя более 10%.

Ультразвуковым методом в В-режиме определяли диаметр общей сонной артерии (ДОСА) и толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) справа и слева на участке 1-2 см проксимальнее бифуркации на противоположной от датчика стенке. Измерения проводились в трех сердечных циклах, за ТКИМ принималось среднее арифметическое значение трех измерений. Согласно рекомендациям экспертов ВНОК утолщение ТКИМ $\geq 0,9$ мм является субклиническим признаком поражения сосудов как органа-мишени.

При обработке результатов исследования использовали лицензионную версию программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде $M \pm SD$ при нормальном распределении, для анализа применяли параметрический критерий t-Стьюдента. При ассиметричном распределении значения представляли Me (Q25%; Q75%), а сравнение групп проводили с использованием теста Манна-Уитни [7].

Результаты

Пациенты сравниваемых групп были сопоставимы по возрасту, полу, росту, длительности гипертензии (табл. 1). Пациенты не отличались по уровню офисного САД и ДАД: у лиц с ИАГ < 30 эпизодов в час – $149,5 \pm 11,6$ и $96,0 \pm 7,8$ мм рт.ст., с ИАГ > 30 эпизодов в час – $149,3 \pm 13,0$ и 92 (86; 100) мм рт.ст., соответственно.

При сравнительном анализе показателей суточного мониторирования АД и сосудистой ригидности у больных МС и различной степенью выраженности ночного апноэ установлено ухудшение ряда параметров цент-

Table 1. Characteristics of the study groups

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Показатель	Группа 1 (n=46)	Группа 2 (n=28)
Возраст, лет	53,8 ± 7,4	55 (50; 57)
Мужчины, n (%)	20 (44,4)	14 (60,9)
Женщины, n (%)	25 (55,6)	9 (39,1)
Индекс массы тела, кг/м ²	30,9±3,6	38,8±4,9*
Индекс апноэ-гипопноэ, эпизодов/час	10,5 (6,4; 17,8)	45,6 ± 14,6*
Объем талии, см	105,1±8,7	119,5 (112,5; 129)*
Триглицериды >1,7 ммоль/л, %	43,5	51,1*
ХС ЛПВП <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2ммоль/л у женщин, %	15,6	30,4
ХС ЛПНП >3,0 ммоль/л, %	82,6	93,3
Глюкоза >6,1 натощак, %	39,1	44,8

*p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе
Данные представлены в виде Me (25%; 75%) или M±SD, если не указано иное
ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

Table 2. ABPM and vascular stiffness indices in patients with the metabolic syndrome with different degrees of severity of obstructive sleep apnea

Таблица 2. Показатели СМАД и сосудистой ригидности у больных МС с различной степенью тяжести СОАС

Показатель	Группа 1 (n=46)	Группа 2 (n=28)
Среднесуточные значения		
САДао, мм рт.ст.	129,2±8,9	138,4±13,7*
ДАДао, мм рт.ст.	88,5±7,9	90,3±11,7
ПАДао, мм рт.ст.	40 (37; 43)	46±10,9*
PWVao, мс	8,2 ± 0,8	9,1 ± 1,1*
Aix, %	-23,2±22,5	-21,8±21,4
САДпл, мм рт.ст.	139,9±9,6	148,9 ± 13,1*
ДАДпл, мм рт.ст.	89,5 (86; 94)	91,1 ± 11,3
ПАДпл, мм рт.ст.	51,1±7,4	58 ± 12,9*
Средненочные значения		
САДао, мм рт.ст.	118,5±13,5	127 (120; 132)*
ДАДао, мм рт.ст.	77,9±11,7	83,2±13,8
ПАДао, мм рт.ст.	40 (37; 43)	48±12,4*
PWVao, м/с	8,3±0,8	8,7±0,8
Aix, %	-13,2±27,2	-15,8±25,3
САДпл, мм рт.ст.	125,2±11,2	138 (131; 143)*
ДАДпл, мм рт.ст.	76,8±9,2	84,1±13,8*
ПАДпл, мм рт.ст.	47 (43; 51)	103 (96; 106)*

*p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе
Данные представлены в виде Me (25%; 75%) или M±SD
САДао, САДпл – систолическое АД в аорте и в плечевой артерии, соответственно; ДАДао, ДАДпл – диастолическое АД в аорте и в плечевой артерии, соответственно;
ПАДао, ПАДпл – пульсовое АД в аорте и в плечевой артерии, соответственно; PWV – скорость распространения пульсовой волны в аорте; Aix – индекс аугментации

ральной и периферической гемодинамики (табл. 2). Интересно отметить, что при сопоставимом уровне офисного АД больные с тяжелой формой СОАС имели более высокие среднесуточные и средненочные значения САД и ПАД как в аорте, так и в плечевой артерии. При анализе суточных параметров сосудистой ригидности показатель скорости распространения пульсовой волны в аорте, являющийся маркером сердечно-сосуди-

стых событий по данным офисного измерения, преобладал в группе 2 по сравнению с группой 1.

В табл. 3 представлены результаты анализа показателей функции эндотелия и параметров сонной артерии в исследуемых группах больных.

Средний уровень ПЗВД в группах сравнения свидетельствовал об отклонении от нормы, однако у больных с тяжелой формой СОАС показатель был су-

Table 3. Indicators of endothelial function and carotid artery ultrasound

Таблица 3. Показатели функции эндотелия и УЗИ сонной артерии

Показатель	Группа 1 (n=46)	Группа 2 (n=28)
ПЗВД, %	8,8 (5,6; 13,1)	4,5 (2,2; 8,0)*
ИРе	1,3 (1,2; 1,6)	1,2±0,5
ДОСА, см	6,2 ± 0,6	6,6 (6,2; 7,4)*
ТКИМ, см	0,86±0,1	0,95 (0,92; 1,1)*
*p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе		
ПЗВД – потокозависимая вазодилатация; ИРе – индекс реактивности; ДОСА – диаметр общей сонной артерии; ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа		

щественно ниже, чем у лиц с ИАГ <30 эпизодов в час. Нарушение функции эндотелия по данному параметру в группе 1 было выявлено в 52% случаев, в группе 2 – в 83% наблюдений (p<0,05). Распространенность отрицательного ИРе у лиц с ИАГ <30 эпизодов в час составила 22%, на фоне тяжелой степени ночного апноэ, соответственно, 48% (p<0,05). Таким образом, достоверные различия по показателям ПЗВД и ИРе указывают на более выраженные изменения функциональной активности эндотелиальных клеток у лиц с тяжелым течением СОАС.

При оценке параметров ОСА более высокие средние значения диаметра в группе 2, вероятно, обусловлены значительным увеличением окружности шеи у пациентов с тяжелой формой СОАС. Кроме того, средний уровень ТКИМ на фоне выраженного нарушения ночного дыхания превышал соответствующие значения у больных в группе сравнения. Причем, в группе 2 у 83% больных показатель был выше пороговых значений, тогда как у больных в группе 1 – в 40% наблюдений (p<0,01).

Обсуждение

Распространенность МС и ожирения – состояний, часто предшествующих развитию сахарного диабета 2 типа, в настоящее время приобрела характер пандемии. Сочетание СОАС, метаболических нарушений и кардиоваскулярной патологии в несколько раз увеличивает частоту развития осложнений, повышая риск СС смертности [8]. Причем, в подавляющем большинстве случаев диагноз ставится лишь на этапе осложнений, а субклиническая стадия заболевания, как правило, не выявляется.

Повышенная артериальная ригидность – один из признанных на сегодняшний день маркеров ССЗ и смерти, выявление которой на раннем этапе позволяет адекватно оценить риск и скорректировать проводимую терапию. Кроме того, установлено, что у 50% больных с СОАС диагностируется АГ. Причем у лиц с рефрактерной к лечению гипертензией частота нарушений дыхания во сне достигает 83% [9].

Механизмы, посредством которых МС и обструктивное апноэ оказывают воздействие на сосудистую стенку, во многом схожи. Наиболее важную роль в уве-

личении артериальной ригидности и развитии ЭД при указанных состояниях играет инсулинорезистентность и оксидативный стресс [8]. Учитывая тесную патогенетическую связь между МС и СОАС, представляется интересным определить непосредственный вклад последнего в степень выраженности сосудистого ремоделирования на фоне метаболических нарушений.

Результаты, полученные в настоящем исследовании, отражают описанные выше изменения. Интересно отметить более высокий уровень САД в аорте у лиц с тяжелой формой СОАС по сравнению с пациентами группы сравнения. Указанные отличия регистрировались как в среднем за сут, так и в ночные часы, что может быть следствием активации СНС и, как следствие, выраженных колебаний АД. Такие изменения системного давления уже не играют адаптивной роли и выступают фактором риска развития СС осложнений. Помимо этого, гиперсимпатикотония может сохраняться и в дневное время, приводя к избыточному выбросу катехоламинов, увеличению артериальной ригидности и ослаблению барорефлекторной функции [10].

Установлено, что СОАС ассоциирован с этиологическими механизмами развития ЭД и атеросклероза. Быстрые циклически повторяющиеся эпизоды падения уровня кислорода в крови активируют процессы образования свободных радикалов, которые повреждают клетки эндотелия. Это сопровождается увеличением синтеза воспалительных цитокинов, ингибированием NO-синтазы. Как следствие, синтез NO снижается, что характеризуется ослаблением вазомоторного ответа на вазоактивные стимулы, становясь независимым маркером риска развития СС осложнений [10].

Каскад процессов, запускаемых СОАС, в виде активации СНС, усиления оксидативного стресса и реакций воспаления, объясняет более выраженное нарушение показателей ригидности артерий у пациентов с тяжелой формой СОАС по сравнению с группой 1. В перекрестном исследовании Shiina K. и соавт. максимальные значения плече-лодыжечной скорости распространения пульсовой волны и СРБ наблюдались у больных с МС и СОАС (ИАГ >15 эпизодов в час) по сравнению с пациентами без нарушений дыхания во сне и лицами с СОАС, но без МС [11].

Другим немаловажным фактором СС риска является увеличение ДОСА. В ряде работ были отмечены более высокие значения ДОСА у лиц с СОАС по сравнению со здоровыми субъектами [12]. В ходе настоящего исследования также было выявлено увеличение данного показателя в группе с тяжелой формой СОАС, в отличие от пациентов ИАГ <30 эпизодов в час. По мнению некоторых исследователей расширение сонной артерии является компенсаторным механизмом на ранних стадиях атеросклеротического процесса. Увеличение диаметра крупных сосудов с возрастом и при АГ происходит в результате разрушения волокон эластина в ответ на повышение напряжения [13]. Представленные данные дают основание полагать, что СОАС является новым фактором, способствующим увеличению ДОСА.

Выявленные в настоящем исследовании более высокие показатели ТКМ у больных с ИАГ >30 эпизодов в час подтверждают описанные выше патогенетические механизмы, инициируемые при СОАС и метаболических нарушениях. В указанной группе, в отличие от пациентов с ИАГ <30 эпизодов в час, средние значения ТКМ превышали 0,9 см, что можно рассматривать как индикатор системного артериосклероза и независимый предиктор развития будущих сердечно-сосудистых событий.

Наиболее оптимальным способом лечения пациентов с СОАС является метод создания постоянного положительного давления в дыхательных путях – continuous positive airway pressure (CPAP). Помимо устранения эпизодов обструкции дыхательных путей в ряде ра-

бот было выявлено улучшение структурно-функциональных свойств сосудистой стенки на фоне CPAP-терапии, которое не зависело от динамики АД и показателей ЭД, что показывает самостоятельное влияние данного метода на жесткость сосудистой стенки [14].

Заключение

Тяжелая форма ночного апноэ у больных метаболическим синдромом в сочетании с гипертензией является фактором, усугубляющим изменения структуры и нарушения эндотелиальной функции магистральных артерий. Увеличение ТКМ ОА по данным ультразвукового метода свидетельствует о прогрессировании атеросклеротического процесса в сосудистом русле, и, очевидно, ухудшает прогноз в этой когорте пациентов.

Так как повышение артериальной ригидности у больных СОАС и метаболическими нарушениями ассоциируется с ростом неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и является маркером структурно-функциональных изменений сосудистой стенки как органа-мишени, рекомендуется включение кардиореспираторного мониторинга в комплекс диагностических мероприятий в этой группе больных для ранней диагностики нарушений дыхания во сне.

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Stehouwer C. D. A., Henry R. M. A., Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. *Diabetologia* 2008; 51:527-39.
2. Chung S., Yoon I. Y., Lee C. H. et al. The association of nocturnal hypoxemia with arterial stiffness and endothelial dysfunction in male patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2010; 79(5):363-9.
3. Huang R., Xiao Y., Zhong X. et al. Roles of hypertension and serum leptin in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2010; 32:157-61.
4. National guidelines on the diagnosis and treatment of metabolic syndrome. The second revision. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2007; 6 (6) suppl 2: 1-27. In Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6 (6) Приложение 2: 1-27.).
5. User guide SW BPLab V.3.2. Part 1. 2011; 149. In Russian (Руководство пользователя ПО BPLab V. 3.2. Часть 1. 2011; 149).
6. Celermajer D. S., Sorensen K. E., Gooch V. M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340:1111-5.
7. Glanz C. Biomedical statistics. Moscow: Praktika; 1999. In Russian (Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1999).
8. Litvin A.U., Chazova I.E., Galyavi R.A. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Doktor.ru* 2007; (4):5-9. In Russian (Литвин А.Ю., Чазова И.Е., Галяви Р.А. Обструктивное апноэ сна и метаболический синдром. *Доктор.ру* 2007; (4):5-9).
9. O'Connor G. T., Caffo B., Newman A. B. et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2009; 179(12):1159-64. 10. Levin Y.I., Poluektov M.G. *Somnology and sleep medicine. Selected lectures* Moscow: MedForum; 2013. In Russian (Левин Я.И., Полуэктов М.Г. Сомнология и медицина сна. Избранные лекции М.: Медфорум; 2013).
11. Volov N.A., Shaidyuk O.Y., Taratukhin E.O. Sleep apnea syndrome and risk factors for cardiovascular diseases. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal* 2008; (3):65-70. In Russian (Волов Н.А., Шайдюк О.Ю., Таратухин Е.О. Синдром ночного апноэ и факторы риска сердечно-сосудистой патологии. *Российский Кардиологический Журнал* 2008; (3):65-70).
12. Shiina K., Tomiyama H., Takata Y. et al. Concurrent presence of metabolic syndrome in obstructive sleep apnea syndrome exacerbates the cardiovascular risk. *A sleep clinic cohort study. Hypertens Res* 2006; 29:433-41.
13. Doonan R., Scheffler P., Marek L. et al. Increased arterial stiffness in obstructive sleep apnea: a systematic review. *Hypertension Research* 2011; 34:23-32.
14. Vlachantoni I.T., Dikaiaiou E., Antonopoulos C.N. Effects of continuous positive airway pressure (CPAP) treatment for obstructive sleep apnea in arterial stiffness: a meta-analysis. *Sleep medicine reviews* 2013; 17(1):19-28.

Поступила: 28.02.2016

Принята в печать: 08.04.2016

ОЦЕНКА ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

Р.А. Гайфулин^{1*}, А.Н. Сумин¹, О.Г. Архипов²

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

² Центр реабилитации «Топаз». 652840, Кемеровская обл., г. Мыски, ул. Лесхозная, 1

Цель. Изучить показатели диастолической функции правого желудочка (ПЖ) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в разных возрастных группах.

Материал и методы. Включено 678 больных ИБС в возрасте от 38 до 85 лет, которым проведено эхокардиографическое исследование с оценкой диастолической функции ПЖ: скорости раннего и позднего диастолического наполнения ПЖ (Ет и Ат), скорости раннего и позднего диастолических движений кольца трикуспидального клапана (е'т и а'т), скорость распространения раннего потока наполнения ПЖ (СРТП). Выделены 2 группы: 1-я – больные до 60 лет (n=282) и 2-я – больные 60 лет и старше (n=396).

Результаты. У больных ИБС диастолическая дисфункция ПЖ чаще выявляется в старших возрастных группах (34,3%), чем у лиц моложе 60 лет (22,3%, p=0,008). Во 2-й группе отмечено повышение Ат; снижение отношений Ет/Ат и е'т/а'т, а также выше уровень систолического и среднего давления в легочной артерии и больше толщина стенки ПЖ. С возрастом коррелировали следующие показатели диастолической функции ПЖ: Ат (p=0,004); Ет/Ат (p=0,001); СРТП (p=0,002) и отношение е'т/а'т (p=0,004).

Заключение. Полученные результаты целесообразно использовать при оценке диастолической функции ПЖ у больных разных возрастных групп.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, эхокардиография, правый желудочек, диастолическая функция, пожилой возраст.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(3):277-284

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-277-284>

Estimation of right ventricular diastolic function in patients with ischemic heart disease in different age groups

R.A. Gajfulin^{1*}, A.N. Sumin¹, O.G. Arhipov²

¹ Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases. Sosnovii bulvar 6, Kemerovo, 650002 Russia

² Center of Rehabilitation "Topaz". Leshoznaja ul. 1, Myski, 652840 Russia

Aim. To study the parameters of diastolic function of the right ventricle (RV) in patients with ischemic heart disease (IHD) in different age groups.

Material and methods. Patients (n=678) with IHD aged 38 to 85 years were included into the study. They underwent echocardiography with assessment of RV diastolic function. The following parameters were assessed: rate of early and late diastolic RV filling (Et and At), rate of early and late diastolic motion of the ring of the tricuspid valve (e't and a't), the propagation velocity of RV early filling flow (Vpt). All patients were divided into 2 groups: 1st one - patients up to 60 years old (n=282) and the 2nd group - patients 60 years and older (n=396).

Results. In IHD patients RV diastolic dysfunction was detected more often in older age group (34.3%) than in group of patients younger than 60 years (22.3%, p=0.008). The next findings were found in the 2nd group: increase in At; reduction in Et/At ratio and e't/a't, as well as higher levels of systolic and mean pulmonary arterial pressure and the greater the thickness of the RV wall. The following parameters of diastolic RV function correlated with age: At (p=0.004); Et/At (p=0.001); Vpt (p=0.002) and e't/a't ratio (p=0.004).

Conclusion. The results should be used in assessment of diastolic RV function in patients of different age groups.

Keywords: ischemic heart disease, echocardiography, right ventricle, diastolic function, elderly age.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(3):277-284

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-277-284>

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

Диагностика дисфункции правого желудочка (ПЖ) имеет большое значение у больных кардиальной патологией. Так, ее наличие позволяет выявлять среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) лиц с крайне неблагоприятным прогнозом – продолжительностью жизни менее 2 лет [1]. При декомпенсации ХСН наилучшими прогностическими критериями были низкий индекс давления сокращения ПЖ и высокое расчетное давление в правом предсердии (ПП) [2]. У больных с ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) независимая ассоциация с прогнозом выявлена для дисфункции ПЖ (p < 0,001) и систолического давления в

легочной артерии (ЛА) (p = 0,003), но не для левожелудочковых показателей [3]. В исследованиях последних лет показано, что одной из ведущих причин дисфункции ПЖ являются ИБС, в том числе ишемия и инфаркт миокарда (ИМ) ПЖ. У больных ИБС патология ПЖ встречается у 41,1% больных с нижним ИМ [4], при обследовании через 3 мес после ИМ систолическая дисфункция ПЖ выявлена у 22% больных [5]. Оценка глобальной продольной функции ПЖ у больных нижним ИМ в динамике после ЧКВ позволяет выявить больных с последующим развитием рубцовых изменений ПЖ [6]. Дисфункция ПЖ является предиктором смертности в поздние сроки после перенесенного ИМ, ассоциирована с развитием повторных ИМ и тромбозов стентов [4,5]. Так, правожелудочковая дисфункция являлась независимым предиктором кардиоваскулярной смертности после операции коронарного шунтирования (КШ) у больных с систолической дисфункцией левого желудочка [7,8]. У больных со стабильной ИБС показатели деформации сво-

Сведения об авторах:

Гайфулин Руслан Анфальевич – к.м.н., н.с. лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения отдела мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ

Сумин Алексей Николаевич – д.м.н., зав. тем же отделом

Архипов Олег Геннадьевич – к.м.н., врач ультразвуковой диагностики Центра реабилитации «Топаз»

бодной стенки ПЖ по длинной оси были независимым прогностическим фактором для кардиоваскулярной смертности и развития гемодинамически нестабильной желудочковой аритмии в течение двух лет наблюдения [9].

Понятно, что ранняя диагностика дисфункции ПЖ необходима для более точной оценки прогноза пациентов. В этом плане важным является тот факт, что диастолическая дисфункция ПЖ развивается раньше систолической и, как показано в исследованиях последних лет, является маркером ранней или скрытой дисфункции ПЖ [10, 11]. Кроме того, немаловажным является тот факт, что диастолическая дисфункция ПЖ может иметь и независимое прогностическое значение при ряде патологических состояниях [12].

В то же время известно влияние возраста на структурное и функциональное состояние ПЖ, также с возрастом отмечается повышение давления в ЛА и сосудистое сопротивление в малом круге за счет повышения жесткости артериальной стенки [13]. Поэтому представляется интересным вопрос, насколько возрастные изменения диастолической функции ПЖ сказываются на клиническом и прогностическом значении данного показателя при наличии той или иной кардиологической патологии. Соответственно, это послужило основанием для проведения настоящего исследования, целью которого было изучение показателей диастолической функции ПЖ у больных ИБС в разных возрастных группах.

Цель исследования: изучить показатели диастолической функции правого желудочка у больных ИБС в разных возрастных группах.

Материалы и методы

В настоящее исследование включено 678 больных с ИБС в возрасте от 38 до 85 лет (средний возраст $61,0 \pm 11,0$ лет), проходивших эхокардиографическое обследование (ЭхоКГ) в кабинете ультразвуковой диагностики ЦРФСС РФ «Топаз».

Критерием включения в исследование было наличие ИБС: задокументированный перенесенный ИМ, наличие клиники стенокардии и/или положительные результаты нагрузочных тестов. Критерии исключения: любое заболевание легких, в том числе и профессиональное, с признаками дыхательной недостаточности; пациенты с декомпенсацией основного или сопутствующего заболевания; наличие пороков сердца; онкологические заболевания.

Соответственно возрасту больные были разделены на 2 группы: 1 группа – больные до 60 лет ($n=282$) и 2 группа – больные 60 лет и старше ($n=396$). Группы были сопоставлены по основным демографическим, антропологическим показателям, наличию факторов риска атеросклероза, сопутствующей патологии,

распространенности атеротромботических событий в анамнезе, данным лабораторных и инструментальных обследований.

Всем исследуемым проводили ЭхоКГ на ультразвуковых системах Medison Sonace 8000 и Vivid S5. Из показателей левых отделов сердца оценивались конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический объемы (КСО), а также ударный выброс (УВ) и массу левого желудочка (ЛЖ). ФВЛЖ рассчитывалась по методу Симпсона. Исходя из значений КДО и УВ, по упрощенному методу оценивали сердечно-сосудистое сопряжение (ССС) по формуле: $ССС = КДО / УВ$. Из параметров левого предсердия (ЛП) в фазу диастолы оценивали его максимальный поперечный диаметр, объем (ВЛП), а также индекс ЛП (ИЛП) по формуле: $ИЛП = ВЛП / ППТ$ (площадь поверхности тела). В доплеровском режиме изучали параметры трансмитрального потока (ТМП): время изоволюметрической релаксации ЛЖ (ВИР), скорость раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ (Е и А, соответственно), их отношение (Е/А) и время замедления раннего диастолического ТМП (ВЗЕ).

Из показателей правых отделов сердца оценивали конечно-диастолический размер (КДР) правого предсердия (ПП), его площадь (СПП), КДР ПЖ, толщину стенки ПЖ в диастолу (СПЖд), систолическое движение кольца трикуспидального клапана (ТК) от конца диастолы до конца систолы (ТАРСЕ). Фракцию выброса правого желудочка (ФВПЖ) определяли по методу Kaul ($ФВПЖ = 3,2 \times ТАРСЕ$). В доплеровском режиме изучали параметры транстрикуспидального потока (ТТКП): время изоволюметрической релаксации (ВИР ПЖ), пиковую скорость раннего диастолического потока (Et), потока предсердной систолы (At) и их отношение (Et/At), время замедления раннего диастолического потока (ВЗЕt).

Среднее давление в ЛА (ЛАД ср.) измерялось по методу Kitabataki: оценивалось отношение времени ускорения (АТ) и времени изгнания в выносящем тракте ПЖ. При наличии регургитации на ТК измерялся градиент давления между ПЖ и ПП (ГДПП), на основании которого рассчитывалось систолическое давление в ЛА (СДЛА).

При оценке диастолической функции ЛЖ и ПЖ использовались режимы импульсно-волновой доплерометрии атриовентрикулярных потоков и спектральной тканевой доплерометрии кольца МК и ТК, и цветного-М-модального сканирования. Проводилось измерение скорости раннего и позднего диастолического движения кольца МК и ТК, а также их отношение (e' , a' , e'/a' и $e't$, $a't$, $e't/a't$, соответственно), отношение скоростей раннего ТМП и раннего движения кольца МК (E/e'), отношение скорости потока раннего наполнения ПЖ к скорости раннего диастолического

движения кольца ТК (Et/e't), скорость раннего диастолического движения септальной части кольца МК (e'sепт), скорость систолического движения кольца МК (s') и скорость систолического движения стенки ПЖ в районе кольца ТК (s't). В режиме импульсно-волновой тканевой доплерометрии дополнительно определялся Теи-индекс ЛЖ и ПЖ, как отношение сумм ВИР и времени изометрического их наполнения к времени их изгнания. В комбинированном цветном М-режиме измеряли скорости распространения раннего диастолического ТМКП и ТТКП (СРМП и СРТП). Также вычислялось отношение скорости раннего диастолического ТТКП к скорости его распространения (Et/СРТП). При этом исследовании М-линия устанавливалась в зоне раскрытия створок МК или ТК в цветном М-режиме записывалось не менее 5 циклов. Скорость распространения атриовентрикулярного потока определяли с помощью измерения линии наклона ранней диастолической волны цветного доплеровского спектра, вычисляли среднее значение из 5 последовательных циклов.

Сохраненной диастолической функцией ПЖ считали состояние, при котором значение Et/At было в диапазоне 0,8-2,1, отношение Et/e't было <6, B3Et>120 мсек, соответственно, отклонение указанных показателей от указанного уровня и снижение скорости распространения ТТКП<35 см/сек считали диастолической дисфункцией ПЖ.

Работа выполнена в соответствии с Хельсинской декларацией, протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом, все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в нем.

Для статистической обработки использовался статистический пакет Statistica 10 (StatSoft Inc.). Для принятия решения о виде распределения использовался критерий Шапиро-Уилка. При распределении количественных переменных, отличном от нормального, данные представлялись в виде медианы и интерквартильного интервала между 25-м и 75-м процентилями (Me [Q25;Q75]). При сравнении двух независимых групп использовался критерий Манна-Уит-

Table 1. Characteristics of patients

Таблица 1. Характеристика больных

Показатели	Группа 1 <60 лет (n=282)	Группа 2 ≥60 лет (n=396)	p
Возраст, лет	55,00 [52,00;57,00]	65,00 [62,00;71,00]	0,001
Мужчины, n (%)	176 (62,4)	219 (55,3)	0,114
Курение, n (%)	60 (21,3)	94 (23,7)	0,585
ИМТ, кг/м ²	29,40 [26,10;32,90]	28,90 [25,60;31,90]	0,279
С ПТ, м ²	2,00 [1,80;2,10]	1,90 [1,80;2,10]	0,001
КИМ ОСА, мм	0,90 [0,90;1,10]	1,10 [0,90;1,20]	0,001
КИМ ОБА, мм	1,20 [1,00;1,80]	1,40 [1,10;2,00]	0,001
ЛПИ прав	1,10 [0,90;1,10]	0,90 [0,50;1,10]	0,526
ЛПИ лев	1,00 [0,90;1,10]	0,90 [0,50;1,10]	0,120
ПИКС, n (%)	104 (36,9)	118 (29,8)	0,116
Стенокардия, n (%)	237 (84,0)	344 (86,9)	0,530
Артериальная гипертония, n (%)	165 (58,5)	248 (62,6)	0,361
Фибрилляция предсердий, n (%)	39 (13,8)	65 (16,4)	0,579
ХСН, n (%)	170 (60,3)	256 (64,6)	0,333
МФА, n (%)	81 (28,7)	164 (41,4)	0,001
ОНМК, n (%)	2 (0,7)	8 (2,0)	0,772
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	8 (2,8)	23 (5,8)	0,509
Коронарное шунтирование, n (%)	23 (8,2)	30 (7,6)	0,783
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	109 (38,7)	166 (41,9)	0,314
Бета-адреноблокаторы, n (%)	98 (34,8)	107 (27,0)	0,039
Статины, n (%)	70 (24,8)	110 (27,8)	0,334
Ингибиторы АПФ, n (%)	60 (21,3)	111 (28,0)	0,035
Диуретики, n (%)	32 (11,3)	35 (8,8)	0,306
Глюкоза, ммоль/л	4,80 [4,50;5,40]	4,80 [4,60;5,40]	0,761
Общий холестерин, ммоль/л	6,50 [5,90;7,30]	6,70 [5,40;7,30]	0,684
Данные представлены в виде Me[Q25;Q75], если не указано иное			
ИМТ – индекс массы тела; С ПТ – площадь поверхности тела; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; МФА – мультифокальный атеросклероз; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент			

Table 2. Structural and functional indices of the heart chambers and pulmonary arteries in different age groups
Таблица 2. Структурные и функциональные показатели отделов сердца и легочной артерии в различных возрастных группах

Показатели	Группа 1 <60 лет (n=282)	Группа 2 ≥60 лет (n=396)	p
КДО ЛЖ, мл	123,50 [105,00;150,00]	124,00 [102,00;144,00]	0,271
КСО ЛЖ, мл	47,00 [37,00;64,00]	45,00 [35,00;63,00]	0,411
УВ, мл	74,00 [61,00;87,00]	73,00 [62,00;87,00]	0,273
ФВ ЛЖ, %	61,00 [53,00;66,00]	62,00 [52,00;67,00]	0,659
ССС	1,65 [1,51;1,89]	1,62 [1,47;1,90]	0,356
Масса ЛЖ, г	178,50 [148,00;212,00]	176,00 [154,00;205,00]	0,673
ЛП, мм	38,00 [34,00;41,00]	38,00 [34,00;43,00]	0,128
V ЛП, см ³	76,00 [44,00;92,00]	78,00 [44,00;98,00]	0,166
ИЛП, см ³ /м ²	36,11 [23,41;45,52]	38,72 [24,32;49,86]	0,006
ПЖ, мм	30,00 [28,00;32,00]	30,00 [28,00;32,00]	0,788
СПЖд, мм	4,90 [4,00;5,00]	5,00 [5,00;6,00]	0,002
TAPSE, мм	21,50 [19,00;25,00]	21,00 [19,00;25,00]	0,226
ФВПЖ, %	61,00 [57,00;65,00]	61,00 [57,00;65,00]	0,267
ПП, мм	34,00 [31,00;36,00]	34,00 [32,00;36,00]	0,054
S ПП, см ²	13,00 [9,80;15,40]	13,10 [10,50;16,00]	0,294
ЛАД ср мм рт.ст.	13,80 [9,00;20,00]	17,25 [9,00;24,75]	0,001
ГДПП, мм рт.ст.	16,00 [12,00;21,50]	18,60 [14,00;25,00]	0,004
СДЛА, мм рт.ст.	21,00 [18,00;30,00]	24,00 [19,00;33,00]	0,013
ЛА, мм	21,00 [20,00;22,00]	21,00 [20,10;22,00]	0,616

Данные представлены в виде Me[Q25;Q75], если не указано иное

КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; УВ – ударный выброс левого желудочка; СССР – сердечно-сосудистое сопряжение, где СССР=КДО/УВ; ПЖ – конечный диастолический размер правого желудочка; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЛП – диаметр левого предсердия; V ЛП – объем левого предсердия; ИЛП – индекс левого предсердия; ПЖ – конечный диастолический размер правого желудочка; СПЖд – толщина стенки правого желудочка в диастолу; TAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана; ФВПЖ – фракция выброса правого желудочка; ПП – конечный диастолический размер правого предсердия; S ПП – площадь правого предсердия; ЛАД ср. – среднее давление в легочной артерии; ГДПП – градиент давления в правом предсердии; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ЛА – диаметр легочной артерии

ни с поправкой Бонферрони. Взаимосвязи возраста с показателями ПЖ были исследованы при помощи коэффициента корреляции Спирмена. Уровень статистической значимости показателей был определен как $p < 0,05$.

Результаты

Подробная характеристика больных представлена в табл. 1.

По половому составу и количеству курящих группы были сопоставимы. При отсутствии значимой разницы по индексу массы тела (ИМТ) группы различались по площади поверхности тела, которая была больше в 1 группе ($p=0,003$). Обращает внимание значимое увеличение больных с мультифокальным атеросклерозом (МФА) ($p=0,005$). В старшей возрастной группе также выявлено значимое увеличение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) как в общей сонной артерии ($p=0,001$), так и при измерении в общей бедренной артерии ($p=0,049$). Не выявлено значимых межгрупповых различий по частоте применения ацетилсалициловой кислоты (АСК), статинов и диуретиков. По остальным параметрам обе группы были сопоставимы.

Анализ полученных структурных и функциональных показателей ЛЖ не выявил статистически значимых различий между группами (табл. 2).

Отмечено некоторое увеличение ВЛП у пожилых ($p=0,166$), что, вероятно, сказалось на значительном возрастании ИЛП (ИЛП=ВЛП/ППТ) в старшей возрастной группе ($p=0,006$). Из структурных параметров ПЖ обращает на себя внимание лишь значимое утолщение его стенки в диастолу во 2 группе больных ($p=0,002$). Стандартные параметры систолической функции ПЖ, отраженные в показателях КДР, TAPSE и ФВПЖ, между группами существенно не различались. Статистические различия получены по ряду показателей в ЛА. Отмечено значимое возрастание ЛАД ср. и СДЛА ($p=0,001$ и $p=0,013$, соответственно), а также ГДПП ($p=0,004$) среди пожилых больных по сравнению с 1 группой обследуемых.

Результаты импульсно-волновой доплерометрии ТМП и ТТКП в различных возрастных группах представлены в табл. 3. Так, ВИР ЛЖ было значимо больше во 2 группе по сравнению с 1 группой ($p=0,004$). Для ВИР ПЖ значимых различий выявлено не было ($p=0,436$). В старшей возрастной группе отмечена достоверно более высокая скорость A и At ($p=0,001$ и

Table 3. PW Doppler and velocity of flow propagation of the left and the right ventricle in different age groups

Таблица 3. Показатели импульсно-волновой доплерометрии и скоростей распространения потоков наполнения левого и правого желудочка в различных возрастных группах

Показатели	Группа 1 <60 лет (n=282)	Группа 2 ≥60 лет (n=396)	p
ВИР ЛЖ, мсек	79,50 [67,00;92,00]	84,50 [70,0;100,00]	0,004
Е, см/сек	70,00 [58,00;78,00]	67,00 [53,00;77,00]	0,509
А, см/сек	66,37 [55,42;74,68]	73,97 [59,00;83,95]	0,001
Е/А	1,05 [0,82;1,30]	0,83 [0,69;1,16]	0,001
ВЗЕ, мсек	177,00 [148,00;207,00]	177,00 [146,00;207,00]	0,667
СРМП, см/сек	41,00 [33,00;51,00]	41,00 [32,00;49,00]	0,698
ВИР ПЖ, мсек	75,00 [68,00;84,50]	76,00 [68,00;87,00]	0,436
Et, см/сек	51,00 [46,00;61,00]	51,50 [44,00;59,00]	0,707
At, см/сек	39,77 [33,33;48,89]	43,00 [35,77;50,00]	0,020
Et/At	1,30 [1,09;1,52]	1,19 [1,00;1,42]	0,002
ВЗEt, мсек	180,00 [155,00;207,00]	177,00 [155,00;207,00]	0,245
СРТП, см/сек	39,00 [34,00;45,00]	38,00 [33,00;45,00]	0,074
Et/СРТП	1,31 [1,09;1,61]	1,34 [1,09;1,60]	0,502
ДДЛЖ, n (%)	155 (55,0)	240 (60,6)	0,210
ДДПЖ, n (%)	63 (22,3)	136 (34,3)	0,008

Данные представлены в виде Me[Q25;Q75], если не указано иное

ВИР – время изоволюметрической релаксации левого желудочка; Е – скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка; А – скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка; Е/А – отношение раннего и позднего диастолического трансмитрального потока; ВЗЕ – время замедления раннего диастолического трансмитрального потока; СРМП – скорость распространения раннего митрального потока; ВИР ПЖ – время изоволюметрической релаксации правого желудочка; Et – скорость раннего диастолического наполнения правого желудочка; At – скорость позднего диастолического наполнения правого желудочка; Et/At – отношение раннего и позднего диастолического транстрикуспидального потока; ВЗEt – время замедления раннего диастолического транстрикуспидального потока; СРТП – скорость распространения раннего трикуспидального потока; Et/СРТП – отношение скорости раннего диастолического транстрикуспидального потока к скорости его распространения; ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка; ДДПЖ – диастолическая дисфункция правого желудочка

Table 4. Indicators of spectral tissue Doppler of the left and the right ventricle in different age groups

Таблица 4. Показатели спектральной тканевой доплерометрии левого и правого желудочка в различных возрастных группах

Показатели	Группа 1 <60 лет (n=282)	Группа 2 ≥60 лет (n=396)	p
e', см/сек	11,0 [9,00;13,00]	10,00 [8,00;12,00]	0,002
a', см/сек	9,35 [7,14;12,00]	10,00 [7,69;12,50]	0,271
e'/a'	1,20 [0,86;1,56]	0,96 [0,72;1,36]	0,001
s', см/сек	9,30 [8,00;11,00]	9,00 [7,00;10,00]	0,117
e'септ, см/сек	9,00 [8,00;11,00]	8,00 [7,00;10,00]	0,001
Индекс Теи ЛЖ	0,51 [0,40;0,65]	0,51 [0,42;0,67]	0,279
Е/е'	6,24 [5,00;8,13]	6,43 [5,36;8,50]	0,089
e't, см/сек	13,00 [11,00;16,00]	12,00 [10,00;16,00]	0,159
a't, см/сек	15,91 [12,65;19,51]	15,83 [12,39;19,74]	0,02
e't/a't	0,80 [0,67;1,00]	0,77 [0,63;1,00]	0,002
s't, см/сек	14,00 [12,00;17,00]	14,00 [11,00;17,00]	0,868
Et/e't	3,92 [3,17;4,79]	4,00 [3,27;5,00]	0,343
Индекс Теи ПЖ	0,40 [0,31;0,49]	0,39 [0,31;0,51]	0,397

Данные представлены в виде Me[Q25;Q75]

e', a', e'/a' – скорость раннего и позднего диастолического движения кольца митрального клапана и их отношение; Е/е' – отношение скоростей раннего митрального потока и раннего движения кольца митрального клапана; s' – скорость систолического движения кольца митрального клапана; e'септ – скорость раннего диастолического движения септальной части кольца митрального клапана; e't, a't, e't/a't – скорости раннего и позднего диастолических движений кольца трикуспидального клапана и их отношение; s't – скорость систолического движения стенки правого желудочка в районе кольца трикуспидального клапана; Et/e't – отношение скорости потока раннего наполнения правого желудочка к скорости раннего диастолического движения кольца трикуспидального клапана

p=0,020, соответственно), а отношения скоростей Е/А и Et/At были статистически больше в 1 группе больных (1,05 против 0,83, p=0,001 и 1,30 против 1,19,

p=0,002, соответственно). По значениям Е и Et, а также ВЗЕ и ВЗEt достоверных различий получено не было. По количеству больных с диастолической дисфункцией

Table 5. The correlation between age and the indices of the right ventricle diastolic function

Таблица 5. Корреляции между возрастом и показателями диастолической функции правого желудочка

Показатели	R	p
At, см/сек	0,12	0,004
Et/At	-0,14	0,001
СРТП, см/сек	-0,12	0,002
e't/a't	-0,12	0,004

At – скорость позднего диастолического наполнения правого желудочка; Et/At – отношение раннего и позднего диастолического трансстрикспидального потока; СРТП – скорость распространения раннего трикуспидального потока; e't/a't – отношение скоростей раннего и позднего диастолических движений кольца трикуспидального клапана

ЛЖ группы не различались (55% и 60,6%, $p=0,210$). Однако в старшей возрастной группе значимо больше было больных с диастолической дисфункцией ПЖ (34,3% против 22,3%; $p=0,008$).

По данным спектральной тканевой доплерометрии (табл. 4) в старшей возрастной группе было отмечено значимое снижение скорости e' ($p=0,002$), в том числе и $e'_{\text{септ}}$ ($p=0,001$), а также отношение e'/a' ($p=0,001$). В свою очередь, в старшей возрастной группе выявлено значимое снижение скорости $a't$ ($p=0,020$) и отношения $e't/a't$ ($p=0,002$). По остальным показателям значимых различий не выявлено. Не выявлено значимых различий и по параметрам систолической функции ПЖ, полученных с помощью спектральной тканевой доплерометрии, таких как Тей-индекс ($p=0,397$) и $s't$ ($p=0,868$).

При проведении корреляционного анализа (табл. 5) с возрастом были связаны скорость At ($p=0,004$); отношение Et/At ($p=0,001$); СРТП ($p=0,002$) и отношение скоростей $e't/a't$ ($p=0,004$).

Обсуждение

У больных ИБС старших возрастных групп чаще является диастолическая дисфункция ПЖ по сравнению с больными до 60 лет, у них отмечено повышение показателей At и $a't$, и снижение отношений Et/At и $e't/a't$. Кроме того, существенная корреляция с возрастом наблюдалась для показателя СРТП.

Возрастные изменения сердца, для которых предложен термин «возрастная кардиомиопатия», характеризуются потерей кардиомиоцитов и изменением их качества. В правых отделах сердца у здоровых лиц с возрастом отмечается 5% снижение массы ПЖ на каждое десятилетие, снижение КДО ПЖ (у мужчин на 6,6 мл и у женщин на 3,8 мл на десятилетие) и несущественное повышение ФВЛЖ (0,2% на десятилетие) [14]. В целом изменения систолической функции ПЖ с возрастом достаточно скромные, а диастолические

изменения более выраженные. Это обусловлено повышением давления в ЛА и сосудистого сопротивления в малом круге за счет возрастания жесткости артериальной стенки, также с возрастом повышается систолическое давление в ПЖ [15]. На ЭхоКГ это проявляется снижением раннего диастолического наполнения ПЖ, повышением позднего наполнения ПЖ и снижением диастолических скоростей миокарда в режиме тканевого Допплера [13]. Соответственно, отмечается существенное снижение как отношения Et/At, так и отношения $e't/a't$ [16–18]. В настоящем исследовании схожие изменения данных показателей выявлены в группе больных ИБС старше 60 лет по сравнению с пациентами более молодого возраста. Менее выраженные различия между группами были по такому показателю, как СРТП – он был ниже в старшей возрастной группе ($p=0,074$), однако также, как и вышеприведенные показатели, существенно коррелировал с возрастом ($p=0,002$).

При ИБС, помимо экстракардиальных причин, на работу правых отделов сердца могут оказывать влияние как дисфункция ЛЖ с повышением давления в его полостях, ремоделированием и развитием легочной гипертензии, так и непосредственное поражение ПЖ (стенозы артерий бассейна правой коронарной артерии (ПКА) и ИМ ПЖ) [7, 19, 20]. До настоящего времени исследования правых отделов сердца у больных ИБС касались преимущественно структурных изменений либо систолической функции ПЖ. После ИМпST (через 6–12 мес) развитие дисфункции ПЖ было независимо ассоциировано с многососудистым поражением коронарных артерий, размером ИМ, исходными ФВЛЖ и TAPSE, а также приемом ингибиторов АПФ и/или блокаторов рецепторов ангиотензина [19]. Наличие средне- и тяжелой дисфункции ПЖ было ассоциировано с увеличением размеров ЛЖ, снижением ФВ ЛЖ, более тяжелой митральной регургитации, более высоким давлением наполнения и систолическим давлением в ЛА (во всех случаях $p<0,0001$) [7]. У больных с систолической ХСН снижение ФВ ПЖ было независимо ассоциировано с ФВ ЛЖ ($r=0,54$; $p<0,001$), отношением E/A ($r=-0,52$; $p<0,001$) и давлением в ЛА ($r=-0,38$; $p=0,001$) [20]. Оценка только систолической функции ПЖ выглядит не совсем логичной, поскольку существуют свидетельства, что нарушения наполнения ПЖ предшествуют развитию его систолической дисфункции [10, 11]. Так, при катетеризации правых отделов сердца у больных с легочной гипертензией было выявлено нарушение релаксации ПЖ, в то время как его сократимость была нормальной или даже повышенной [11]. До настоящего времени только в единичных исследованиях оценивалась диастолическая функция у больных ИБС, однако уже есть сведения о ее прогно-

стическом значении у данной категории пациентов. Мультивариантный анализ показал, что только существенное снижение диастолической функции ПЖ до операции КШ наряду с отсутствием возможности реваскуляризации целевого сосуда были независимыми предикторами смерти в раннем послеоперационном периоде у больных с выраженной дисфункцией ЛЖ ($p=0,003$ и $p=0,002$, соответственно). В этом исследовании также показано, что значения $Et/e't \geq 10$ до операции существенно повышали риск летального исхода в ранние сроки после КШ ($p<0,001$; $OR=17,54\%$; 95% ДИ 2,12-383,16) [21].

Дополнительными факторами, влияющими на диастолическую функцию ПЖ, могут быть стенотическое поражение ПКА или ИМ ПЖ. Действительно, дисфункция ПЖ была чаще выявлялась у больных с нижним ИМ при субоптимальных результатах ЧКВ ПКА в остром периоде [1]. Кроме того, после плановой ЧКВ ПКА отмечалось улучшение как систолической, так и диастолической функции ПЖ [8]. В настоящем исследовании не учитывались морфологические изменения коронарных артерий, что является его ограничением. Однако в проведенных исследованиях Кузнецова В.А. и соавт. было показано, что дилатация ПЖ не связана с топикой поражений коронарных артерий как после перенесенного крупноочагового инфаркта миокарда [22], так и у больных ИБС без перенесенного ИМ [23]. Можно предположить, что и в нашем исследовании данный фактор не имел определяющего значения, хотя, конечно, для подтверждения данного предположения требуются дополнительные исследования.

Разнонаправленные изменения показателей диастолы ПЖ при обследовании больных выявляли и ранее. Так, у больных с хронической патологией легких увеличение степени легочной гипертензии сопровождается прогрессивным снижением показателя диастолической функции ПЖ – скорости распространения раннедиастолического ТТКП и возрастанием Тей-индекса, отражающего общую производительность ПЖ. Другие показатели диастолической функции ПЖ – Et/At и e'/a не менялись при повышении уровня легочной гипертензии, хотя снижение последнего показателя во всех группах также свидетельствовало о наличии диастолической дисфункции ПЖ [24]. Также у больных ХОБЛ более высокие значения отношения E/A на ТК были ассоциированы с повышением дистанции 6-минутной ходьбы ($p=0,001$). В то же время другие показатели диастолической функции ПЖ (e' , $V3Et$ и E/e') не коррелировали с толерантностью к физической нагрузке при данном тесте [25]. Неодинаковая диагностическая ценность показателей диастолической функции ПЖ отмечена и в настоящем исследовании, причем, в отличие от ряда других работ, показатель,

характеризующий распространение потока раннего диастолического наполнения ПЖ в меньшей степени оказался ассоциированным от возраста пациентов. Это не согласуется, например, с результатами недавно опубликованного исследования, в котором при проведении МРТ сердца было показано, что при патологии ЛЖ умеренные изменения функции ПЖ выявлены при оценке внутрижелудочковых потоков в режиме 4-D, но не при использовании обычных структурных показателей сердца при МРТ или ЭХОКГ [26]. Вполне возможно, это является следствием того, что у больных ИБС на диастолическую функцию ПЖ влияют не только возрастные изменения, но и наличие ишемической дисфункции миокарда. По-видимому, в связи со сложной геометрией ПЖ для оценки его функционального состояния целесообразна именно комплексная оценка. Это показано как для систолической, так и для диастолической функции. Так, при обследовании больных перед кардиохирургическими операциями для выявления дисфункции ПЖ предложено использовать не только такие показатели, как систолическая скорость кольца ТК ($s'<10$ см/с) и изменение фракционной площади ПЖ ($RVFAC < 35\%$), но и изоволюмическая акселерация (isovolumic acceleration [$\leq 1,8$ м/с²]) и напряжение стенки в 2D режиме ($\geq -17\%$) [27]. По-видимому, в комплексную оценку показателей диастолической функции ПЖ должны быть включены не только показатели движения структур ПЖ [16, 17], но и параметры, характеризующие его потоки наполнения. В настоящее время, как и в опубликованных ранее исследованиях [18, 24] оценивали скорость потока раннего наполнения ПЖ, в последнее время предложено оценивать вихревые потоки наполнения [28, 29]. Так, у больных с диастолической дисфункцией ПЖ выявлено повышение вращения волны А ($p=0,028$) и снижение вращения волны Е ($p=0,038$) наполнения ПЖ по сравнению с контролем [28]. Однако данные методы оценки диастолической функции пока не нашли клинического применения в силу необходимости использования дорогостоящего оборудования (аппараты МРТ-диагностики), в этом плане оценка СТРП более удобна. Относительное значение тех или иных показателей диастолической функции ПЖ еще предстоит уточнить в последующих исследованиях.

Заключение

У больных ИБС диастолическая дисфункция ПЖ чаще выявляется в старших возрастных группах (34,3%), чем у лиц моложе 60 лет (22,3%, $p=0,008$). В старшей возрастной группе по сравнению с больными ИБС до 60 лет отмечено повышение скорости позднего диастолического наполнения ПЖ; снижение отношения скоростей раннего и позднего диастолического

ТТКП и отношения скоростей раннего и позднего диастолических движений кольца ТК. Также у больных старше 60 лет были выше уровень систолического и среднего давления в ЛА и толщина стенки ПЖ. У больных ИБС с возрастом коррелировали такие показатели диастолической функции ПЖ, как скорость позднего диастолического наполнения ПЖ ($p=0,004$); отношение скоростей раннего и позднего диастолического ТТКП ($p=0,001$); скорость распространения раннего ТТКП ($p=0,002$) и отношение скоростей раннего и позднего диастолических движений кольца ТК ($p=0,004$). Таким образом, считаем, что полученные результаты в настоящем исследовании целесообразно использовать при оценке диастолической функции ПЖ у больных разных возрастных групп.

Ограничения исследования: отсутствие в настоящем исследовании оценки морфологических изменений коронарных артерий, а также различие по проводимой фармакотерапии (применение ингибиторов АПФ и бета-адреноблокаторов), способных оказать влияние на морфофункциональные показатели правого желудочка, следует учитывать при интерпретации полученных результатов.

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

- McDonald M.A., Ross H.J. Trying to succeed when the right ventricle fails. *Curr Opin Cardiol* 2009;24(3):239-45.
- Frea S., Pidello S., Bovolenta V. et al. Prognostic incremental role of right ventricular function in acute decompensation of advanced chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;16. [Epub ahead of print].
- Aschauer S., Kammerlander A.A., Zotter-Tufaro C. et al. The right heart in heart failure with preserved ejection fraction: insights from cardiac magnetic resonance imaging and invasive haemodynamics. *Eur J Heart Fail* 2016;18(1):71-80.
- Piccolo R., Niglio T., Spinelli L. et al. Reperfusion correlates and clinical outcomes of right ventricular dysfunction in patients with inferior ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2014;114(2):243-9.
- Di Bella G., Siciliano V., Aquaro G.D. et al. Right ventricular dysfunction: an independent and incremental predictor of cardiac deaths late after acute myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015;31(2):379-87.
- Hutyra M., Skála T., Horák D. et al. Echocardiographic assessment of global longitudinal right ventricular function in patients with an acute inferior ST elevation myocardial infarction and proximal right coronary artery occlusion. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015;31(3):497-507.
- Kukulski T., She L., Racine N. et al. Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure Investigators. Implication of right ventricular dysfunction on long-term outcome in patients with ischemic cardiomyopathy undergoing coronary artery bypass grafting with or without surgical ventricular reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149(5):1312-21.
- Pouleur A.M., Rousseau M.F., Ahn S.A. et al. Right Ventricular Systolic Dysfunction Assessed by Cardiac Magnetic Resonance Is a Strong Predictor of Cardiovascular Death After Coronary Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg* 2016;22. [Epub ahead of print].
- Chang W.T., Liu Y.W., Liu P.Y. et al. Association of Decreased Right Ventricular Strain with Worse Survival in Non-Acute Coronary Syndrome Angina. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016 Apr;29(4):350-358.e4.
- Axell R.G., Hooley S.P., Hampton-Till J., White P.A. RV diastolic dysfunction: time to re-evaluate its importance in heart failure. *Heart Fail Rev* 2015;20(3):363-73.
- Murch S.D., La Gerche A., Roberts T.J. et al. Abnormal right ventricular relaxation in pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2015;5(2):370-5.
- Nartsissova G.P. The role of the right ventricle in the pathology of cardiovascular system. *Patologiya krovoobrasheniya i kardiokhirurgiya* 2014;1:32-36. In Russian (Нартсисова Г.П. Роль правого желудочка в патологии сердечно-сосудистой системы. Патология кровообращения и кардиохирургия 2014; 1; 32-36).
- Haddad F., Hunt S.A., Rosenthal D.N., Murphy D.J. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation* 2008;117(11):1436-48.
- Kawut S.M., Lima J.A., Barr R.G. et al. Sex and race differences in right ventricular structure and function: the multi-ethnic study of atherosclerosis-right ventricle study. *Circulation* 2011;123(22):2542-51.
- Armstrong D.W.J., Tsimiklis G., Matangi M.F. Factors influencing the echocardiographic estimate of right ventricular systolic pressure in normal patients and clinically relevant ranges according to age. *Can J Cardiol* 2010;26(2):e35-e39.
- Innelli P., Esposito R., Olibet M. et al. The impact of ageing on right ventricular longitudinal function in healthy subjects: a pulsed tissue Doppler study. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:491-8.
- Dalen H., Thorstensen A., Vatten L.J. et al. Reference values and distribution of conventional echocardiographic Doppler measures and longitudinal tissue Doppler velocities in a population free from cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3(5):614-22.
- Sumin A.N., Arkhipov O.G. The right ventricle filling indices in different age groups. *Serdechnaya Nedostatochnost* 2012;2:73-8. In Russian (Сумин А.Н., Архипов О.Г. Показатели наполнения правого желудочка в различных возрастных группах. Сердечная Недостаточность 2012; 2; 73-8).
- Hoogslag G.E., Haack M.L., Velders M.A. et al. Determinants of right ventricular remodeling following ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2014;114(10):1490-6.
- Schalla S., Jaarsma C., Bekkers S.C. et al. Right ventricular function in dilated cardiomyopathy and ischemic heart disease: assessment with non-invasive imaging. *Neth Heart J* 2015;23(4):232-40.
- Jin Y., Wang H., Wang Z. et al. The evaluation of preoperative right ventricular diastolic dysfunction on coronary artery disease patients with left ventricular dysfunction. *Echocardiography* 2014;31(10):1259-64.
- Kuznetsov V.A., Yaroslavskaya E.I., Pushkarev G.S., Gorbatenko E.A. Factors associated with dilation of the right ventricle in patients with coronary artery disease with a history of macrofocal myocardial infarction. *Patologiya Krovoobrasheniya i Kardiokhirurgiya* 2014;1:37-41. In Russian (Кузнецов В.А., Ярославская Е.И., Пушкарев Г.С., Горбатенко Е.А. Факторы, ассоциированные с дилатацией правого желудочка у больных ишемической болезнью сердца с перенесенным крупноочаговым инфарктом миокарда. Патология кровообращения и кардиохирургия 2014; 1; 37-41).
- Kuznetsov V.A., Yaroslavskaya E.I., Pushkarev G.S. et al. Dilatation of the right ventricle in patients with coronary heart disease without myocardial infarction (according to data of the "Register of coronary operations") *Terapevticheskij Arkhiv* 2015;9:34-8. In Russian (Кузнецов В.А., Ярославская Е.И., Пушкарев Г.С. и др. Дилатация правого желудочка у больных ишемической болезнью сердца без инфаркта миокарда (по данным «Регистра проведенных операций коронарографии»). Терапевтический архив 2015; 9; 34-8).
- Sumin A.N., Arkhipov O.G. Indicators of the right ventricle diastolic function with varying severity of pulmonary hypertension in patients with chronic pulmonary heart. *Serdechnaya nedostatochnost* 2012;1:13-8. In Russian (Сумин А.Н., Архипов О.Г. Показатели диастолической функции правого желудочка при различной выраженности легочной гипертензии у больных хроническим легочным сердцем. Сердечная недостаточность 2012; 1; 13-8).
- Fenster B.E., Holm K.E., Weinberger H.D. et al. Right ventricular diastolic function and exercise capacity in COPD. *Respir Med* 2015;109(10):1287-92.
- Fredriksson A.G., Svalbring E., Eriksson J. et al. 4D flow MRI can detect subtle right ventricular dysfunction in primary left ventricular disease. *J Magn Reson Imaging* 2015.
- Peyrou J., Parsai C., Chauvel C. et al. Echocardiographic assessment of right ventricular systolic function in a population of unselected patients before cardiac surgery: a multiparametric approach is necessary. *Arch Cardiovasc Dis* 2014;107(10):529-39.
- Fenster B.E., Browning J., Schroeder J.D. et al. Vorticity is a marker of right ventricular diastolic dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015;309(6):H1087-93.
- Paspoularides A. Fluid dynamics of ventricular filling in heart failure: overlooked problems of RV/LV chamber dilatation. *Hellenic J Cardiol* 2015;56(1):85-95.

Поступила: 13.04.2016

Принята в печать: 26.04.2016

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЦИДИВОВ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СИНУСОВОГО РИТМА

Т.Ю. Громыко*, С.А. Сайганов

Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Цель. Оценить вероятность рецидивов фибрилляции предсердий (ФП) при различных вариантах восстановления синусового ритма.

Материал и методы. Обследовано 153 пациента с неклапанной формой ФП длительностью от 24 ч до 6 мес. Пациенты разделены на 3 группы. Группа 1 (n=49) – синусовый ритм восстановлен с помощью медикаментозной терапии; группа 2 (n=57) – с помощью электроимпульсной терапии; группа 3 (n=47) – при помощи радиочастотной изоляции легочных вен. Всем пациентам проводилось эхокардиографическое исследование на момент ФП, а так же на 1, 3, 5, 15 сут и через 6 мес после восстановления синусового ритма.

Результаты. Во всех группах отсутствие пароксизмов ФП после восстановления синусового ритма в течение первых 2-х нед оказалось значимым предиктором сохранения синусового ритма к 6 мес наблюдения ($p<0,001$) и снижения количества пароксизмов ФП в течение 6 мес ($p<0,001$). Появление пароксизмов ФП в течение первых 2-х нед свидетельствовало о повышении их вероятности в течение 6 мес (отношение рисков 15,37). Отмечена достоверная взаимосвязь между сроками восстановления функции левого предсердия (пик $A>0,5$ м/сек) и вероятностью возникновения пароксизмов ФП в раннем (до 2-х нед) и позднем (до 6 мес) периодах наблюдения ($p<0,05$).

Заключение. Измеренный по трансмитральному потоку пик $A>0,5$ м/с в 1 сут после восстановления синусового ритма, а также отсутствие пароксизмов ФП в течение первых 2 нед после восстановления синусового ритма явились достоверными предикторами его сохранения сроком до 6 мес при любом способе кардиоверсии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тромбоэмболические осложнения, кардиоверсия, восстановление синусового ритма.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(3):285–290

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-285-290>

The prediction of atrial fibrillation recurrence at various methods of sinus rhythm recovery

T.Y. Gromyko*, S.A. Sayganov

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Kirochnaya ul. 41, Saint-Petersburg, 191015 Russia

Aim. To estimate probability of atrial fibrillation (AF) recurrence at various methods of sinus rhythm recovery.

Material and methods. Patients (n=153) with nonvalvular AF lasting from 24 hours to 6 months were examined. All patients were divided into 3 groups. In group 1 (n=49) sinus rhythm was restored by the drug therapy, in the group 2 (n=57) – by the electrical cardioversion, and in the group 3 (n=47) patients underwent radio-frequency isolation of pulmonary veins. Echocardiography was performed in all patients during AF, and also on the 1, 3, 5, 15 days and in 6 months after sinus rhythm recovery.

Results. The absence of AF paroxysms within first 2 weeks after sinus rhythm recovery was a significant predictor of sinus rhythm preservation ($p<0.001$) and reduction in a number of AF paroxysms ($p<0.001$) during 6 months of follow-up. Emergence of AF paroxysms during the first 2 weeks predicted an increase of their probability within next 6 months (odds ratio=15.37). Significant interrelation between the time of left atrium function restoration (peak $A<0.5$ m/s) and probability of AF paroxysms emergence in early (up to 2 weeks) and late (till 6 months) follow-up periods was also observed ($p<0.05$).

Conclusions. Peak $A>0.5$ m/s measured by transmitral flow in the first 24 hours after sinus rhythm recovery as well as absence of AF paroxysms within 2 first weeks after sinus rhythm recovery were significant predictors of the sinus rhythm preservation up to 6 months at any type of cardioversion.

Keywords: atrial fibrillation, thromboembolic disorders, cardioversion, sinus rhythm recovery.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(3):285–290

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-285-290>

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

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная аритмия, характеризующаяся высоким риском гемодинамических и тромбоэмболических осложнений (ТЭО) [1,2].

В последнее время все больше исследований посвящается не только оценке морфологических характеристик предсердий, но и нарушению функции левого предсердия (ЛП), что также может определять предрасположенность к тромбоэмболическим осложнениям [3–5].

В 1989 г. W.Manning и соавт. обнаружили, что после восстановления синусового ритма восстановле-

ние механической функции предсердий происходит не сразу: у 38–80% пациентов с персистирующей формой ФП наблюдается феномен «оглушения» или «станнинга» предсердного миокарда [6].

Такая транзиторная электромеханическая диссоциация в ЛП наблюдается после спонтанной, фармакологической или электрической кардиоверсии, а также радиочастотной катетерной абляции, и может служить причиной развития отдаленных ТЭО [7].

Восстановление механической функции предсердий происходит в период от нескольких часов до 3–4 нед в зависимости от длительности пароксизма ФП, метода восстановления ритма, исходных морфологических характеристик предсердий [8,9].

Известно, что после успешной кардиоверсии, возможен рецидив ФП вне зависимости от методики восстановления синусового ритма [10]. У 56% больных ФП рецидивирует в течение 4 нед после кардиоверсии, а

Сведения об авторах:

Громыко Татьяна Юрьевна – аспирант кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Сайганов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

риск повторения за год варьирует, по разным сведениям, от 20 до 80% [11,12].

Несмотря на большое число исследований, публикаций и рекомендаций на сегодняшний день отсутствуют гарантии сохранения синусового ритма после кардиоверсии, независимо от назначения плановой антиаритмической терапии (ААТ), что зачастую не позволяет своевременно предотвратить возможные осложнения. Данное обстоятельство делает поиск новых предикторов риска рецидивирования ФП чрезвычайно актуальным.

Цель нашего исследования заключалась в определении возможности прогнозирования рецидивов ФП по срокам восстановления механической функции ЛП и поведению сердечного ритма в ранние сроки после кардиоверсии.

Материал и методы

Было обследовано 153 пациента [83 мужчины (54,2%) и 70 женщин (45,7%)] с неклапанной формой ФП длительностью от 24 ч до 6 мес, с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) >40%. Все пациенты были распределены в 3 группы. В первую включены пациенты (n=49), у которых синусовый ритм был восстановлен с помощью медикаментозной терапии, во вторую – пациенты (n=57), у которых для этих целей применялась электроимпульсная терапия (ЭИТ); в третью – пациенты (n=47), которым проводилась радиочастотная изоляция легочных вен (РЧИ ЛВ).

Критерии исключения: ФВ ЛЖ <40%; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III-IV ФК (NYHA); клапанные пороки сердца. Пациентам с артериальной гипертензией (АГ) проводилась адекватная антигипертензивная терапия с достижением целевых значений АД. Клинические формы ИБС относились к стабильной стенокардии I-II ФК, а также включали в себя наличие инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе без показаний к реваскуляризации миокарда на момент исследования. У пациентов с СД достигались целевые показатели гликемии на фоне сахароснижающей терапии. Больные с ХСН I-II ФК (NYHA) также получали оптимальную медикаментозную терапию и находились в стабильном состоянии. Всем пациентам накануне восстановления ритма проводили чреспищеводное эхокардиографическое исследование (ЧП Эхо-КГ) на предмет исключения тромбов в ушке ЛП. Все пациенты получали антикоагулянты в соответствии с рекомендованной шкалой CHA₂DS₂-VASc. Консервативную антиаритмическую терапию (ААТ) во всех группах проводили путем назначения пропафенона (при отсутствии противопоказаний к назначению 1С класса ААТ) или амиодарона до кардиоверсии и в качестве поддерживающей терапии после эффективного восстановления синусового ритма. ЭИТ проводили по стандартной методике в

условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Операцию РЧИ ЛВ выполняли пациентам на момент ФП с использованием системы электроанатомического картирования CARTO. После построения анатомической карты ЛП проводили циркулярную антральную изоляцию левых и правых ЛВ с использованием магнитной навигации с верификацией блока проведения с помощью катетера Lasso.

Всем пациентам проводили Эхо-КГ на ультразвуковом сканнере Vivid q, (GE). Эхо-КГ выполняли исходно на фоне ФП, на 1, 3, 5, 15 сут и через 6 мес после восстановления синусового ритма. Во время процедуры оценивали глобальную сократимость и диастолическую функцию ЛЖ, толщину стенок миокарда, переднезадний размер (ПЗР) ЛП, объем ЛП и время восстановления функции ЛП по трансмитральному потоку (ТМП). Эффективной систолу предсердий считали при наличии пика $A > 0,5$ м/сек. ФВ ЛЖ оценивали в двухмерном режиме по методу Симпсона, для анализа диастолической функции (ДФ) ЛЖ применяли традиционный метод исследования ТМП в импульсно-волновом доплеровском режиме (Е), а также анализ движения фиброзного кольца митрального клапана (МК) методом тканевой доплеровской визуализации (Е'), индекс объема ЛП определяли по биплановому методу. Кроме того, оценивали давление в полости ЛП по отношению пика Е ТМП к Е' (Е/Е'). Частоту пароксизмов ФП оценивали по данным анамнеза, с помощью ЭКГ на момент контроля, а также по данным суточного мониторирования ЭКГ.

Статистический анализ

Полученные в процессе выполнения работы клинические результаты обрабатывали с использованием статистического пакета Statistica 10.0 (Statsoft Inc.) Сопоставление частотных характеристик (пол, результат) качественных показателей проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Фишера. Для сравнения количественных параметров в исследуемых группах использовали критерии Манна-Уитни, медианного χ^2 и модуля ANOVA. Оценка изучаемых показателей в динамике после проведенного лечения и в анамнезе выполнялась с помощью критерия Знаков и критерия Вилкоксона. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Сравниваемые группы исходно не отличались по возрасту и сопутствующим заболеваниям (табл. 1). Вместе с тем количество мужчин, которым ритм восстанавливался с помощью ЭИТ, было почти в 2 раза больше, чем в группах консервативной терапии и РЧИ ЛВ.

Выбор ААТ не оказывал значимого влияния на прогнозы по наличию или отсутствию рецидивов ФП в исследуемых группах (табл. 2).

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients in the study groups

Таблица 1. Клинико-демографические показатели у больных в исследуемых группах

Параметр	Группа 1 (n=49)	Группа 2 (n=57)	Группа 3 (n=47)
Мужчины, n (%)	21 (42,9)*	40 (70,2)	22 (46,8)*
Возраст, лет	64,1 (48; 81)	61,3 (45; 77)	63,1 (36; 80)
АГ, n (%)	29 (59,2)	41 (72)	27 (57,5)
ИБС, n (%)	4 (13,8)	7 (17,1)	3 (11,1)
СД 2 типа, n (%)	3 (10,3)	2 (12,5)	3 (11,1)
ХСН I-II ФК, n (%)	5 (17,2)	2 (12,5)	8 (29,6)
Данные представлены в виде Ме (25%; 75%); *p < 0,05 по сравнению с группой 2			
АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс			

При оценке данных Эхо-КГ в группе пациентов с восстановленным синусовым ритмом при помощи консервативной терапии ФВ ЛЖ оказалась значимо выше, чем в группах ЭИТ и РЧ ИВЛ (табл. 3).

Кроме того, отмечались различия при оценке объема ЛП. Индекс объема ЛП был больше в группе больных, подвергшихся радиочастотной изоляции ЛВ. Различались пациенты и по некоторым показателям, характеризующим диастолическую функцию. Так, исходно пик Е ТМП был ниже в группе пациентов с радиочастотной изоляцией ЛВ, а пик А, измеренный в пер-

Table 2. Antiarrhythmic therapy in the groups

Таблица 2. Антиаритмическая терапия в группах

Параметр	Группа 1 (n=49)	Группа 2 (n=57)	Группа 3 (n=47)
Пропафенон, n (%)	16 (32,7)	11 (19,3)	14 (29,8)
Кордарон, n (%)	33 (67,3)	46 (80,7)	33 (70,2)
p > 0,05 для всех межгрупповых сравнений			

вые сут после восстановления синусового ритма, были значимо выше среди больных с консервативной терапией. Показатель Е' был выше у пациентов в группе ЭИТ, а средние значения отношения Е/Е' (расчетный показатель давления в ЛП) самыми высокими оказались в группе радиочастотной изоляции ЛВ (табл. 3).

Анализ данных позволяет судить о том, что исходно диастолическая дисфункция ЛЖ более выражена в группе пациентов, которым проводилась кардиоверсия с помощью радиочастотной изоляции ЛВ.

Через одни сут после восстановления синусового ритма показатели пика А трансмитрального потока в среднем оказались значимо выше в группе консервативной терапии, что являлось отражением более высокой контрактильности ЛП и снижения частоты рецидивов ФП в отдаленные сроки (табл. 3).

Во всех исследуемых группах было отмечено, что отсутствие пароксизмов ФП после восстановления синусового ритма в течение 2-х нед является значимым предиктором его сохранения к 6 мес наблюдения (p < 0,001) и снижения количества пароксизмов ФП в

Table 3. Structural and functional state of the myocardium in patients after 1 day after restoration of sinus rhythm depend on the choice of cardioversion

Таблица 3. Структурно-функциональное состояние миокарда у обследуемых больных через 1 сут после восстановления синусового ритма в зависимости от выбора кардиоверсии

Параметры	Группа 1 (n=49)	Группа 2 (n=57)	Группа 3 (n=47)
ППТ, м ²	1,9 (1,5; 2,2)	2,1 (1,7; 2,7)	1,9 (1,56; 2,36)
ФВ ЛЖ, %	66,1 (56; 75)	62,1 (43; 76)*	62,8 (46; 77)*
КДР, мм	48,7 (38; 64)	50,2 (41; 64)	51,9 (42; 80)
КСР, мм	32,2 (23; 45)	32,6 (25; 56)	35,0 (24; 64)
МЖП, мм	11,9 (8; 16)	12,9 (9; 18)	11,8 (9; 15)
ЗС, мм	11,4 (8; 16)	12,7 (9; 18)	11,3 (8; 15)
ИЛП, мм/м ²	24,9 (17,9; 30,4)	23,1 (15,6; 29,3)	25,0 (18,9; 33,3)
ИОЛП, мл/м ²	38,3 (26,3; 62,5) [†]	38,1 (25,7; 60,9) [†]	45,7 (27,2; 81,7)
Пик Е, мм/с	94,1 (70; 132) [†]	96,7 (69; 180) [†]	79,4 (55; 120)
Пик А 1д, мм/с	52,0 (0; 79)	34,9 (0; 104)*	27,8 (0; 100)*
DT, мс	161,6 (99; 230)	162,9 (77; 240)	167,4 (125; 286)
Е', см/с	11,8 (6; 16) [†]	12,6 (7; 19) [†]	7,9 (4; 20)
Е/Е'	8,3 (5; 13,3) [†]	8,1 (4; 18) [†]	12,0 (6; 20)
Данные представлены в виде Ме (25%; 75%); *p < 0,05 по сравнению с группой 1; [†] p < 0,05 по сравнению с группой 3			
ППТ – площадь поверхности тела; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КДР – конечный диастолический размер ЛЖ; КСР – конечный систолический размер ЛЖ; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗС – задняя стенка; ИЛП – индекс линейного размера левого предсердия; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; Пик Е – максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ; Пик А 1д – максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ; измеренная в 1 сут после восстановления синусового ритма; DT – время замедления раннего диастолического наполнения; Е' – максимальная скорость ранней диастолической волны движения фиброзного кольца митрального клапана; Е/Е' – отношение максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ к максимальной скорости ранней диастолической волны движения ФК МК			

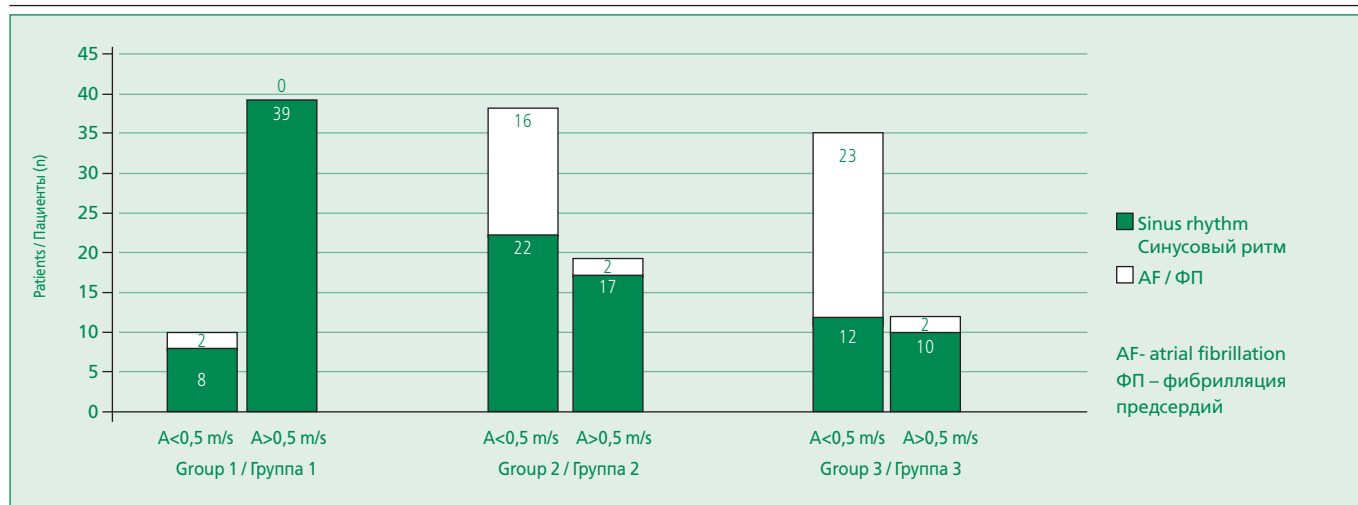


Figure 1. The number of patients with AF paroxysms or sinus rhythm in the study groups for 15 days, depending on the velocity of transmitral blood flow during the peak A in the first days after the restoration of sinus rhythm

Рисунок 1. Количество пациентов с пароксизмами ФП или синусовым ритмом в исследуемых группах в течение 15 дней в зависимости от скорости трансмитрального кровотока во время пика А в первые сут после восстановления синусового ритма

течение 6 мес ($p < 0,001$). Соответственно, появление пароксизмов ФП в течение первых 2-х нед свидетельствует о повышении их вероятности в более отдаленном периоде наблюдения (в течение 6 мес) [отношение рисков (ОР) = 15,37].

Кроме того, была выявлена взаимосвязь между сроками восстановления функции ЛП (пик $A > 0,5$ м/сек) и вероятностью возникновения пароксизмов ФП в раннем (до 2-х нед) и позднем (до 6 мес) периодах наблюдения. Оказалось, что у пациентов с ранним восстановлением механической систолы ЛП реже наблюдаются рецидивы ФП в дальнейшем. Так, в группе медикаментозного восстановления ритма у 39 (80%) больных эффективная функция ЛП (пик $A > 0,5$ м/сек) была зарегистрирована уже в первые сут после восстановления синусового ритма, причем у всех из них к 15-му дню пароксизмов ФП не наблюдалось (рис. 1). Через 6 мес наблюдения рецидивы ФП отсутствовали у 26 больных (66,7%) с эффективной систолой предсердий в первые сут после выставления синусового ритма. Только у 13 (33,3%) пациентов в отдаленный период наблюдалось от 1 и более пароксизмов ФП (рис. 2).

В подгруппе медикаментозного восстановления ритма с неэффективной систолой ЛП в первые сутки (пик $A < 0,5$ м/сек) к 15 сут у 2 человек из 10 пациентов регистрировали пароксизмы ФП. А через 6 мес наблюдения рецидивы аритмии наблюдали у 6 пациентов данной подгруппы (60%; $p < 0,005$; рис. 2). Однако на момент контроля через 6 мес у всех пациентов после медикаментозной кардиоверсии независимо от сроков восстановления предсердной сократимости регистрировался синусовый ритм.

В группе ЭИТ пик $A > 0,5$ м/сек в первые сут после восстановления СР регистрировался у 19 (33,3%) больных,

из которых 17 (89,5%) к 15 дню наблюдения сохранили стойкий СР. Пароксизмы ФП были зарегистрированы у 2 (10,5%) человек; $p < 0,05$. Через 6 мес у 14 (73,7%) пациентов синусовый ритм был устойчивым, а рецидивы отмечены только у 5 (26,3%) человек.

У 38 (36,7%) пациентов группы электрической кардиоверсии в первые сут после восстановления синусового ритма пик А не регистрировался или был менее 0,5 м/сек. Из них у 16 (42,1%) человек наблюдали рецидивы ФП к 15 дню после восстановления синусового ритма, что было чаще, чем у больных с хорошей контрактильностью ЛП в первые сут после восстановления ритма; $p < 0,05$ (рис. 1). Соответственно, у 22 (57,9%) рецидивов аритмии не было.

В 3 группе (радиочастотной изоляции ЛВ) лишь у 12 (25,5%) пациентов в первые сут после восстановления синусового ритма был зарегистрирован пик $A > 0,5$ м/сек. Также, как и в группах 1 и 2, у большинства из них ($n = 10$; 83,3%) отмечался синусовый ритм к 15 дню наблюдения, а пароксизмы ФП были отмечены у 2 (16,7%) пациентов (рис. 1). При проспективном наблюдении в течение 6 мес у половины ($n = 6$; 50%) сохранялся синусовый ритм, а у остальных регистрировалось от одного и более пароксизмов ФП в течение 6 мес.

После РЧА устьев легочных вен у большинства (74,5%; $n = 35$) в первые сут после восстановления синусового ритма пик А не регистрировали или он был $< 0,5$ м/сек, что было значимо чаще, чем в 1 и 2 группах ($p < 0,01$). При этом пароксизмы ФП к 15 суткам после РЧА рецидивировали у 23 (65,7%) больных, а у остальных 12 (34,3%) сохранялся синусовый ритм. Отмечена значимость различий в сравнении с больными, имевшими эффективную систолу ЛП в первые сут после восстановления синусового ритма ($p < 0,001$;

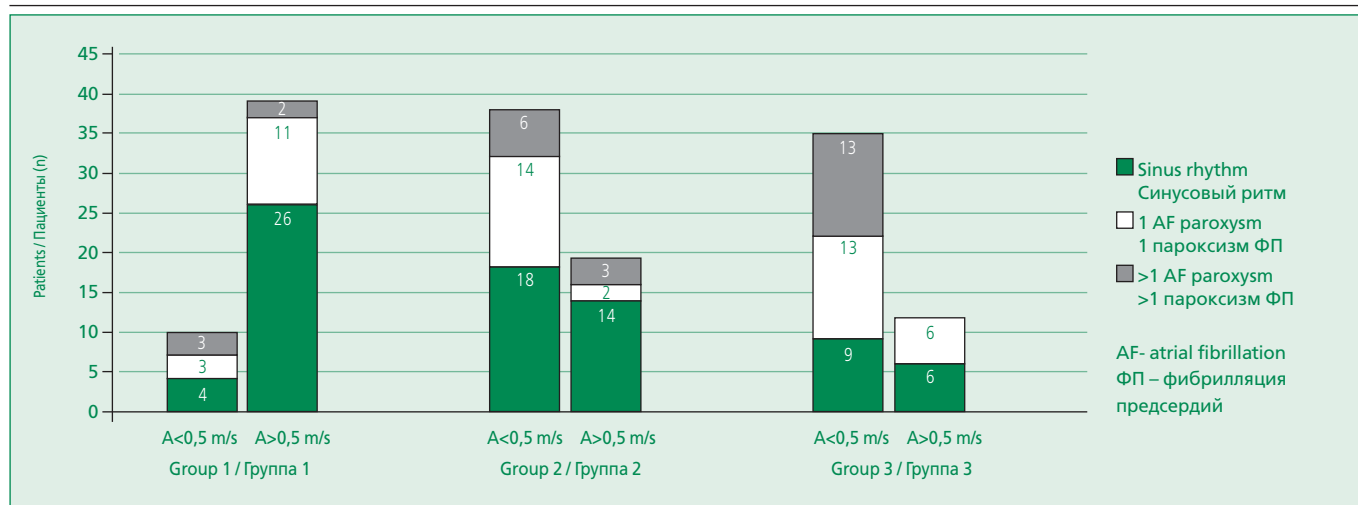


Figure 2. The number of patients with AF paroxysms or sinus rhythm in the groups within 6 months, depending on the velocity of transmitral blood flow during the peak A in the first days after the restoration of sinus rhythm

Рисунок 2. Количество пациентов с пароксизмами ФП или синусовым ритмом в группах через 6 мес в зависимости от скорости трансмитрального кровотока во время пика А в первые сут после восстановления синусового ритма

рис. 1). Через 6 мес в данной подгруппе также было больше больных с ФП. Рецидивы аритмии регистрировали у 26 (74,3%) человек, при этом отмечена значимость различий в сравнении с больными, имевшими эффективную систолу ЛП в первые сут после восстановления синусового ритма ($p < 0,005$; рис. 2)

Обсуждение

Известно, что отсутствие предсердной систолы создает условия для тромбообразования в ушке ЛП или в самом предсердии [13]. Риск отсроченных реверсионных ТЭО тем выше, чем продолжительнее асистолия ЛП или его неэффективная систола. Данное обстоятельство может служить поводом для более длительной антикоагулянтной терапии у таких пациентов.

Вместе с тем понятие «станнинга» предсердий у авторов различное – одни считали электромеханическую диссоциацию как полное отсутствие предсердного систолического кровотока (пика А) [14], другие к этой категории относили и снижение скорости трансмитрального кровотока во время пика А менее 0,5 м/сек (Harai K. et al., 1998) [15]. Mahbubul A. и соавт. считают, что продолжительность ЭМД предсердий после восстановления синусового ритма зависит от переднезаднего размера ЛП [14]. По их данным при ЛП > 50 мм волна А отсутствует больше 4 час после восстановления синусового ритма. Соответственно, при ЛП < 50 мм волна А, как правило, появляется в пределах 4 час после восстановления синусового ритма [14]. По результатам других исследований при повторных сравнительных измерениях волны А до кардиоверсии, сразу после и спустя некоторое время, функция левого предсердия восстанавливалась в сроки от сут до нескольких нед [16].

В свою очередь, Warrer J. и соавт. описали взаимосвязь сроков восстановления механической функции ЛП с длительностью ФП: при «коротких» пароксизмах ФП (до 2 нед) восстановление механической функции происходило в течение 24 час, при «умеренных» пароксизмах ФП (2-6 нед) – в течение 1 нед, а при продолжительности ФП более 6 нед – в течение 1 мес. Также авторы пытались проследить связь возникновения и продолжительности электромеханической диссоциации с методом восстановления синусового ритма [17], хотя есть данные и об отсутствии влияния данных факторов на продолжительность станнинга предсердий [18].

В нашей работе индекс переднезаднего размера ЛП в группах с разными методами восстановления синусового ритма значимо не отличался. В исследуемых группах не найдено значимой разницы встречаемости ИБС, АГ и СД 2 типа. Однако исходные показатели индекса объема ЛП и критерии диастолической дисфункции были более выражены в группе пациентов, которым проводилась радиочастотная изоляция ЛВ. И в данной группе, соответственно, чаще наблюдалось более позднее восстановление предсердной контрактильности, что отражалось на большем количестве пароксизмов ФП после восстановления синусового ритма.

Отдельного упоминания в данном вопросе заслуживает исследование, включающее 112 человек с ФП после успешной медикаментозной кардиоверсии, целью которого было определение предикторов ФП. За период наблюдения в течение 6 мес 50 из них удерживало синусовый ритм, тогда как у 62 были зарегистрированы рецидивы ФП. Восстановление функции ЛП оценивалось на основании митрального потока в 1, 7

и 21 дни после кардиоверсии. Было продемонстрировано, что в структуре факторов риска рецидивов ФП наиболее значимым является отсутствие восстановления механической функции ЛП в первый день после кардиоверсии [19].

Данные нашего исследования подтверждают, что отсутствие эффективной систолы предсердий в первые сут после восстановления синусового ритма является достоверным предиктором рецидива ФП в течение 2-х нед и 6 мес наблюдения, независимо от типа кардиоверсии.

Кроме того, нами выявлена достоверная взаимосвязь между отсутствием пароксизмов ФП в течение первых 2-х нед после восстановления синусового ритма и его сохранением к 6 мес наблюдения при любом способе кардиоверсии.

Заключение

Таким образом, измеренный по трансмитральному кровотоку пик А, превышающий 0,5 м/с в 1 сут после восстановления синусового ритма можно считать весомым предиктором его сохранения сроком до 6 мес при любом способе кардиоверсии. В дополнение – одним из предикторов сохранения синусового ритма к 6 мес, по нашим данным, может служить отсутствие пароксизмов ФП течение первых 2-х нед после восстановления синусового ритма.

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Wann L.S., Curtis A.B., Ellenbogen K.A. et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran) A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;123:1144-50.
2. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010;12:1360-420.
3. Kuppahally S.S., Akoum N., Burgon N.S. et al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:231-9.
4. Kojima T., Kawasaki M., Tanaka R. et al. Left atrial global and regional function in patients with paroxysmal atrial fibrillation has already been impaired before enlargement of left atrium: velocity vector imaging echocardiography study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13:227-34.
5. Gupta S., Matulevicius S.A., Ayers C.R. et al. Left atrial structure and function and clinical outcomes in the general population. *Eur Heart J* 2013;34:278-85.
6. Manning W.J., Leeman D.E., Gotch P.J. et al. Pulsed doppler evaluation of atrial mechanical function after electrical cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:617-23.
7. Okcun B., Yigit Z., Arat A., Baran T. et al. Stunning of the left atrium after conversion of atrial fibrillation: predictor for maintenance of sinus rhythm? *Echocardiography* 2005;22(5):402.
8. Strahova K.V., Velikova I.V., Mazur V.V. Stanning atria as a stage of reverse remodeling after restoration of sinus rhythm in patients with idiopathic atrial fibrillation. *Vestnik Aritmologii* 2010; 62: 37-40. In Russian (Страхова К.В., Великова И.В., Мазур В.В. Станнинг предсердий как этап их обратного ремоделирования после восстановления синусового ритма у больных идиопатической фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии* 2010;62:37-40).
9. Agmon Y., Khandheria B.K., Meissner I. et al. Are left atrial appendage flow velocities adequate surrogates of global left atrial function? A population-based transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:433-40.
10. Perez F.J., Lung T.H., Ellenbogen K.A. et al. Is time to first recurrence of atrial fibrillation correlated with atrial fibrillation burden? *Am J Cardiol* 2006;97(9):1343-5.
11. Capucci A., Rosi A., Tiberti G. et al. Persistent atrial fibrillation: prevention of recurrence. *Cardiologia* 1999;44(1):915-8.
12. Ozaydin M., Varol E., Aslan S.M. et al. Effect of atorvastatin on the recurrence rates of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Am J Cardiol* 2006;97(10):1490-3.
13. Jones E.F., Calafiore P., McNeil J.J., et al. Atrial fibrillation with left atrial spontaneous contrast detected by trans esophageal echocardiography is a potent risk factor for stroke. *Am J Cardiol* 1996;78:425.
14. Mahbubul A., Curt Th. Left Ventricular function in patients with atrial fibrillation before and after cardioversion. *Am J Cardiol* 1992;69:694-6.
15. Harjai K., Mobarek S., Abi-Samra F. et al. Mechanical dysfunction of the left atrium and the left atrial appendage following cardioversion of atrial fibrillation and its relation to total electrical energy used for cardioversion. *Am J Cardiol* 1998;81(9):1125-9.
16. Kushakowski M.S., Yakubovich I.I. Diastolic function of the left ventricle and the size of the left atrium in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Ter Arkhiv* 1995; 6: 21-5. In Russian (Кушаковский М.С., Якубович И.И. Диастолическая функция левого желудочка и размеры левого предсердия у больных с пароксизмами фибрилляции предсердий. *Тер Архив* 1995;6:21-5).
17. Omran H., Jung W., Schimpf R., MacCarter D. et al. Echocardiographic parameters for predicting maintenance of sinus rhythm after internal atrial defibrillation. *Am J Cardiol* 1998;81:1446-9.
18. Stoddard M.F., Dawkins P.R., Prince C.R. et al. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a Transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:452-9.
19. Dmochowska-Perz M., Loboz-Grudzien K., Sokalski L. et al. Factors predicting recurrence of atrial fibrillation after cardioversion. *Kardio Pol* 2002;57(12):501-11.

Поступила: 23.03.2016

В печать: 18.04.2016

НИЗКАЯ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ЛЕЧЕНИЮ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА: ПРИЧИНЫ И СПОСОБЫ КОРРЕКЦИИ С УЧЕТОМ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ

Е.А. Кужелева*, К.Н. Борель, А.А. Гарганеева

Научно-исследовательский институт кардиологии. 634012, Томск, ул. Киевская, 111-А

Цель. Изучить причины низкой приверженности лечению пациентов, перенесших инфаркт миокарда, а также способы их коррекции с учетом психоэмоционального состояния больных.

Материал и методы. В исследование включено 115 пациентов, выживших после перенесенного инфаркта миокарда и зарегистрированных в базе данных «Регистра острого инфаркта миокарда». Для определения степени приверженности лечению применялась шкала Мориски-Грина, психоэмоциональное состояние больных оценивалось с использованием шкалы HADS тревоги и депрессии. Для изучения причин плохой приверженности применялась анкета по приверженности лечению.

Результаты. Только 45% больных, перенесших инфаркт миокарда, строго соблюдали рекомендации лечащего врача. Основной причиной низкой приверженности лечению являлась забывчивость (42%). Среди других причин были: боязнь побочных эффектов (16%); отсутствие, по мнению пациентов, положительного эффекта (12%); сомнения в правильности назначений (14%); большое количество назначенных препаратов (12%); высокая стоимость препаратов (4%). Структура причин неудовлетворительной приверженности лечению значительно менялась в зависимости от психоэмоционального статуса. Приверженность лечению может быть улучшена конкретными действиями со стороны лечащего врача (48,5% пациентов). В то же время 14% больных ни при каких условиях не желают длительно принимать лекарственные препараты.

Заключение. Приверженность лечению пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, заслуживает пристального внимания со стороны медицинского сообщества. При разработке способов улучшения приверженности необходимо применение персонализированного подхода с учетом мнения пациентов, а также их индивидуальных особенностей.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, приверженность лечению, тревога, депрессия.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(3):291-295

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-291-295>

Low adherence to treatment after myocardial infarction: causes and ways of adjustment considering psycho-emotional state of patients

E.A. Kuzheleva*, K.N. Borel', A.A. Garganeeva

Research Institute of Cardiology. Kievskaya ul. 111-A, Tomsk, 634012 Russia

Aim. To study the reasons of low adherence to treatment in patients after myocardial infarction as well as methods of its correction considering the mental and emotional state of patients.

Material and methods. Patients (n=115) after myocardial infarction registered in "Acute Myocardial Infarction Register" were enrolled into the study. The Moriscos-Green scale was used to determine the degree of adherence to treatment, and psycho-emotional state of patients was assessed by the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). The special questionnaire was used to study the causes of poor adherence.

Results. Only 45% of patients after myocardial infarction have a high commitment to the doctor's recommendations. The main reason for low adherence was forgetfulness (42%). Among other reasons were: fear of side effects (16%); lack of therapeutic effect according to patients' opinion (12%); doubts about the doctor's prescriptions (14%); a large number of prescribed drugs (12%); high cost of drugs (4%). The structure of the causes of poor adherence to treatment varied greatly depending on the psycho-emotional status. Adherence to treatment can be improved by specific physician's actions (48.5% of patients). At the same time 14% of patients did not want to take drugs for a long time under any circumstances.

Conclusion. Adherence to treatment of patients after myocardial infarction deserves attention from doctors. The personalized approach considering patient's opinion, as well as their specific features, is essential for the development of ways to improve adherence.

Key words: acute myocardial infarction, adherence, anxiety, depression.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(3):291-295

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-291-295>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): snigireva1209@rambler.ru

Инфаркт миокарда (ИМ), являясь основной жизнеугрожающей формой ишемической болезни сердца, обеспечивает лидерство сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в структуре общей смертности взрослого населения экономически развитых стран [1]. Вместе с тем даже пациенты, выжившие после перенесенного ИМ, подвержены высокому риску развития летального исхода. В связи с этим особую важность приобретает проведение мероприятий вторичной профилактики, основой которых является рациональная

медикаментозная терапия, базирующаяся на жестких принципах доказательной медицины и требующая неукоснительного соблюдения основных рекомендаций с целью благоприятного влияния на течение и прогноз заболевания [2-4]. Однако, несмотря на постоянное совершенствование медицинской помощи пациентам, страдающим ССЗ (оснащение лечебных учреждений необходимым современным оборудованием в рамках государственных организационных программ, разработка и внедрение новых эффективных и безопасных лекарственных препаратов, непрерывное совершенствование образовательного процесса медицинских работников и т.д.), не удается добиться существенной положительной динамики эпидемиологических показателей, отражающих вклад заболеваний сердечно-сосудистой системы в структуру общей смертности. В значительной степени это обусловлено

Сведения об авторах:

Кужелева Елена Андреевна – лаборант-исследователь отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии

сердечно-сосудистых заболеваний НИИ кардиологии

Борель Ксения Ншановна – н.с. того же отделения

Гарганеева Алла Анатольевна – д.м.н., профессор,

руководитель того же отделения

индифферентным отношением пациентов к осуществлению мероприятий по улучшению и поддержанию собственного здоровья, что выражается в колоссальном распространении среди населения модифицируемых факторов риска ССЗ, а также в низкой приверженности пациентов назначаемому научно-обоснованному медикаментозному лечению [5]. Приверженность лечению представляет собой степень соответствия поведения больного в отношении соблюдения приема медикаментозных препаратов, диеты и мер по изменению образа жизни рекомендациям, полученным от врача [6].

На сегодняшний день существует серьезная необходимость разработки системы мероприятий, направленных на улучшение приверженности лечению пациентов, в первую очередь, групп высокого сердечно-сосудистого риска, поскольку многочисленные исследования однозначно демонстрируют взаимосвязь этого фактора с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе у пациентов после перенесенного ИМ [7-9].

Цель исследования: изучить причины низкой приверженности лечению пациентов, перенесших ИМ, а также способы их коррекции с учетом психоэмоционального состояния больных.

Материал и методы

Отбор пациентов осуществлялся с использованием Регистра острого инфаркта миокарда («РОИМ»), аккумулирующего информацию обо всех случаях острого ИМ среди жителей г. Томска за период с 1984 г. и по настоящее время (в рамках усовершенствованной эпидемиологической программы ВОЗ) [10].

Критериями включения явились: возраст пациентов старше 18 лет, перенесенный в 2007 г. ИМ, подписанное пациентом информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом НИИ кардиологии г. Томска.

В результате анализа базы данных «РОИМ» из 1509 больных, зарегистрированных в 2007 г., в 848 случаях диагноз острого ИМ был верифицирован на основании стандартных диагностических критериев. Число выживших после перенесенного ИМ пациентов составило 533 человека (62,9%), в их числе 314 мужчин (59%) и 219 женщин (41%). Средний возраст больных на момент развития индексного ИМ составил 65 ± 12 лет (от 35 до 102 лет). За пациентами, включенными в исследование, осуществлялось наблюдение на протяжении 5 лет после перенесенного инфаркта миокарда. Для получения необходимой информации анализировалась медицинская документация лечебно-профилактических учреждений города, патологоанатомических отделений, бюро судебно-медицинской экспертизы.

Информация, достаточная для статистической обработки, была получена в отношении 439 пациентов, из которых 153 случая (35%) закончились летальным исходом в течение периода наблюдения. Пациентам, перенесшим ИМ, на этапе 5 лет наблюдения предлагалось принять участие в изучении долгосрочной приверженности лечению. Параллельно осуществлялась оценка психоэмоционального состояния больных. Число пациентов, успешно прошедших анкетирование и представляющих интерес в настоящем исследовании, составило 115 человек (40% от числа всех пациентов, выживших в течение пяти лет после перенесенного инфаркта миокарда).

Для оценки степени приверженности лечению использовался тест Мориски-Грина, представляющий собой клиничко-психологическую методику, предназначенную для скринингового выявления недостаточно комплаентных больных в клинической практике [11]. Тест состоит из четырех вопросов, касающихся как регулярности, так и соблюдения режима приема препаратов. Приверженными лечению считались больные, набравшие по результатам теста 3-4 балла. Пациенты, набравшие от 0 до 2 баллов, определялись как «не приверженные» лечению.

Причины плохой приверженности лечению и способы ее улучшения изучались с использованием анкеты, разработанной в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины и модифицированной с целью получения данных, представляющих интерес в настоящем исследовании [12].

Психоэмоциональный статус пациентов оценивался с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS, представляющей собой бланк с 14-ю утверждениями, которые в свою очередь делятся на 2 подшкалы: «тревоги» и «депрессии». При интерпретации результатов учитывался суммарный показатель по каждой подшкале, при этом выделялось 3 области его значений: 0-7 – «норма»; 8-10 – «субклиническая выраженная тревога/депрессия»; 11 и выше – «клинически выраженная тревога/депрессия».

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием статистической программы Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 (p – достигнутый уровень значимости). Проверка распределения количественных данных выполнялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Описание количественных данных в случае нормального закона распределения осуществлялось в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения ($\mu \pm \sigma$). Качественные значения представлены в абсолютных и относительных величинах – n (%). Для сравнения количественных данных в двух независимых выборках использовался t -критерий Стьюдента.

та. Для определения статистической значимости различий номинальных признаков использовали анализ таблиц сопряженности (критерий χ^2 Пирсона, а также двусторонний точный тест Фишера).

Результаты

В результате исследования установлено, что только 45% больных ($n=50$) исследуемой когорты строго соблюдали все рекомендации лечащего врача. Большинство пациентов ($n=65$; 55%) демонстрировали недостаточную степень приверженности лечению. Группы пациентов с высокой и низкой приверженностью лечению были сопоставимы по основным демографическим характеристикам, в обеих группах преобладали лица мужского пола, составив до 60% от общего числа включенных в исследование пациентов. Средний возраст больных составил 62 ± 10 лет. Женщины были старше мужчин приблизительно на 10 лет ($p=0,001$). Клинико-anamnestические характеристики пациентов изучаемых групп оказались сопоставимы (табл. 1).

Основные причины нерегулярного приема лекарственных препаратов представлены на рис. 1. Среди «не приверженных» пациентов ведущими причинами

низкой приверженности были забывчивость, опасение побочных эффектов, сомнения в правильности назначений.

Исследование психоэмоционального статуса с использованием шкалы HADS выявило широкое распространение симптомов тревоги и депрессии в исследуемой когорте пациентов. По результатам анализа установлено более частое наличие клинически выраженной тревоги у пациентов, «не приверженных» лечению ($p=0,02$; табл. 2).

В результате сопоставления данных, касающихся причин плохой приверженности лечению, с характеристиками психоэмоционального состояния пациентов по данным опросника HADS установлено, что структура причин неудовлетворительной приверженности лечению значительно менялась в зависимости от наличия у пациента симптомов тревоги или депрессии. У больных, перенесших ИМ, при наличии симптомов тревоги в 24% случаев причиной низкой приверженности лечению было большое число назначаемых медикаментозных препаратов. При наличии симптомов депрессии одной из основных причин неудовлетворительной приверженности явилась боязнь побочных эффектов от прие-

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of patients with a history of myocardial infarction with high and low adherence

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика «приверженных» и «не приверженных» лечению пациентов, перенесших инфаркт миокарда

Параметр	Низкая приверженность ($n=65$)	Высокая приверженность ($n=50$)	p
Средний возраст, лет	61 ± 10	62 ± 10	0,7
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	9 (14)	10 (20)	0,4
Стенокардия напряжения, n (%)	34 (52)	30 (60)	0,4
Гипертоническая болезнь, n (%)	51 (79)	40 (80)	0,8
Курение, n (%)	30 (46,2)	23 (46)	0,4
Сахарный диабет, n (%)	14 (22)	12 (24)	0,8
Мозговой инсульт в анамнезе, n (%)	5 (8)	4 (8)	0,6
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	19 (29)	20 (40)	0,2
Индекс массы тела, кг/м ²	29 ± 4	29 ± 5	0,6
Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, n (%)	49 (75)	42 (84)	0,3
Осложнения острого периода инфаркта миокарда, n (%)	30 (46)	28 (56)	0,3
Данные представлены в виде $\mu \pm \sigma$, если не указано иное			

Table 2. Characteristics of the mental and emotional state of patients with a history of myocardial infarction (based on the results of the questionnaire HADS)

Таблица 2. Характеристика психоэмоционального состояния пациентов, перенесших инфаркт миокарда (по результатам опросника HADS)

Психоэмоциональное состояние	Низкая приверженность ($n=65$)	Высокая приверженность ($n=50$)	p
Субклиническая тревога, n (%)	13 (20)	12 (24)	0,6
Клинически выраженная тревога, n (%)	18 (28)	5 (10)	0,02
Субклиническая депрессия, n (%)	19 (29)	9 (18)	0,2
Клинически выраженная депрессия, n (%)	8 (12)	5 (10)	0,7

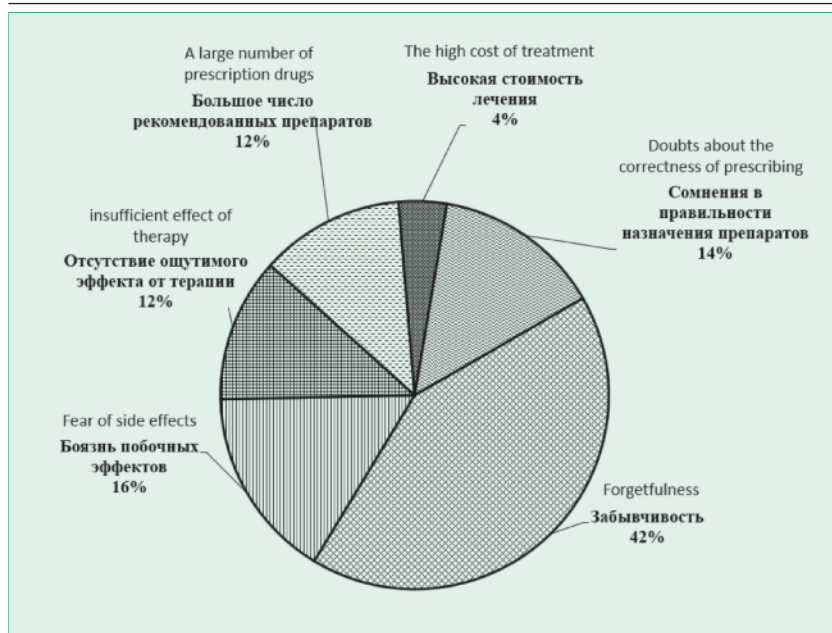


Figure 1. Causes of low adherence to treatment according to the survey of patients with history of myocardial infarction

Рисунок 1. Причины низкой приверженности лечению по данным анкетирования пациентов, перенесших инфаркт миокарда

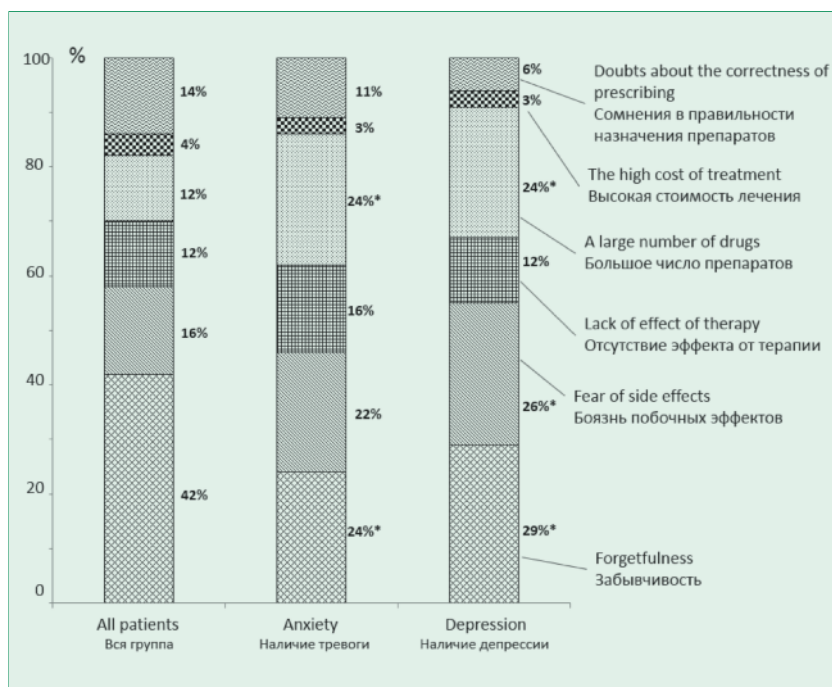


Figure 2. Reasons for poor adherence to treatment of patients with myocardial infarction history, depending on the presence of symptoms of anxiety and depression (according to the results of the HADS questionnaire)

Рисунок 2. Структура причин неудовлетворительной приверженности лечению пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в зависимости от наличия симптомов тревоги и депрессии по результатам опросника HADS

* $p < 0.05$ - compared with the all patients group

* $p < 0,05$ – по сравнению со всей группой

ма лекарственных препаратов – в 26% случаях, еще 24% больных не принимали рекомендованного лечения «из-за их большого количества» (рис. 2).

Улучшения приверженности лечению, по мнению большинства пациентов, можно добиться конкретными действиями лечащего врача, а именно: предоставлением пациенту исчерпывающей информации о принимаемых препаратах (29% пациентов), о заболевании и методах его лечения (6%), более пристальным вниманием к конкретному пациенту (13,5%); 18% больных считают, что улучшить приверженность можно с помощью устранения недостатков оказания медицинской помощи (таких как очереди, запись к специалистам на несколько недель вперед и т.д.), 17% – снижением цен на лекарственные препараты. Вместе с тем 14,5% больных ни при каких из этих условий не готовы принимать лекарственные препараты регулярно (рис. 3).

Обсуждение

В настоящее время большинство отечественных и зарубежных ученых признают колоссальное значение приверженности лечению в терапии хронических неинфекционных заболеваний [7, 8]. Изучение этого вопроса представляется крайне сложным, поскольку на сегодняшний день не существует метода, позволяющего точно определить степень приверженности пациентов лечению. Даже очень дорогостоящие методы, такие как определение концентрации препаратов в крови, не лишены ряда недостатков, особенно при длительной медикаментозной терапии [9]. Кроме этого, в вопросах приверженности лечению существуют и другие сложности, в частности, спектр причин плохой приверженности охватывает как факторы, связанные с самим пациентом, с лечащим врачом, социально-экономические факторы, так и причины, обусловленные характером самой терапии [13]. В представленной работе был проведен анализ причин плохой приверженности лечению с точки зрения пациентов, и выявлено, что более 40% больных в качестве основной причины низкой комплаентности называют забывчивость. Механизм улучшения приверженности лечению, по

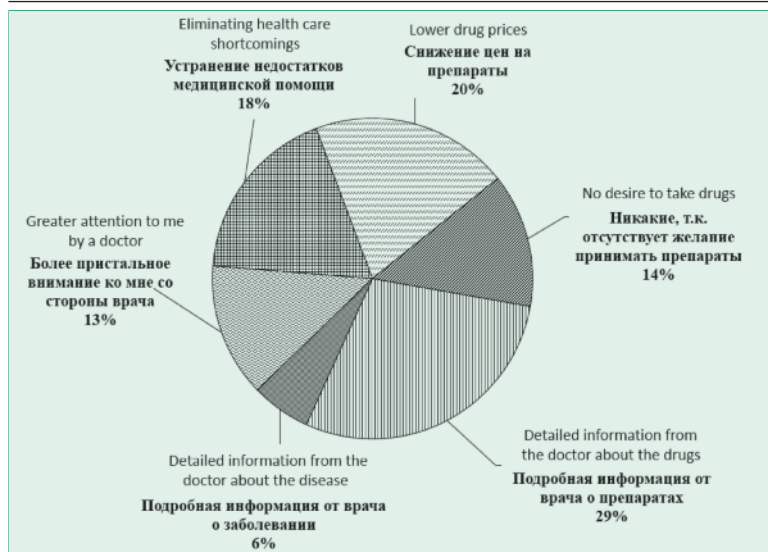


Figure 3. Strategies to improve adherence to treatment (patients opinion)

Рисунок 3. Способы улучшения приверженности лечению, по мнению пациентов

мнению пациентов, заключается в более пристальном внимании лечащего врача к больному, в предоставлении подробной информации о заболевании и методах его терапии. Установленный факт значимого изменения структуры причин плохой приверженности лечению в зависимости от психоэмоционального состояния больных в проанализированной литературе не встречался. Вместе с тем он имеет важное практическое значение, поскольку при наличии у пациентов симптомов тревоги или депрессии резко увеличивается доля неприверженных лечению пациентов из-за «боязни побочных эффектов» и «большого числа реко-

мендованных препаратов», что требует уже целенаправленного воздействия на данные факторы, а именно – назначения комбинированных форм лекарственных препаратов, а также акцентирования внимания пациентов на эффективности и безопасности современных лекарственных средств.

Заклучение

Приверженность лечению пациентов, перенесших ИМ, заслуживает пристального внимания со стороны медицинского сообщества. Необходимо учитывать, что самой частой причиной низкой приверженности лечению у пациентов, перенесших ИМ, является забывчивость, борьба с которой, по мнению самих пациентов, сводится к улучшению информированности и повышению внимания к больным со стороны работников здравоохранения. Однако при наличии симптомов тревоги или депрессии у пациентов структура причин плохой приверженности значительно изменяется, что требует принятия мер другого рода, таких как назначение комбинированных форм лекарственных препаратов и акцентирование внимания на безопасности и эффективности современной медикаментозной терапии.

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Treatment of acute coronary syndrome without persistent ST-segment elevation on the electrocardiogram: Russian recommendations. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2006; 5(8): suppl 1: 1-35. In Russian (Национальные рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема ST на ЭКГ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006; 5 (8) приложение 1: 1-35).
2. Aronov D.M., Bubnova M.G., Barbarash O.L. et al. Acute myocardial infarction with ST-elevation of the electrocardiogram: rehabilitation and secondary prevention: Russian clinical guidelines. *Kardiosomatika* 2014; suppl 1: 24-7. In Russian (Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Барбараш О.Л. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. Российские клинические рекомендации. Кардиосоматика 2014: приложение 1: 24-7).
3. Smith Jr S.C., Benjamin E.J., Bonow R.O. et al. AHA/ACC Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update. *Circulation* 2011; 124: 2458-73.
4. Garganeva A.A., Kuzheleva E.A., Efimova E.V., Tukish O.V. Drug therapy of patients with myocardial infarction as the most important component of a polyclinic stage of cardiorehabilitation. *Kardiosomatika* 2015; 3: 22-6. In Russian (Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Ефимова Е.В., Тукиш О.В. Медикаментозная терапия пациентов, перенесших инфаркт миокарда, как важнейшая составляющая поликлинического этапа кардиореабилитации. Кардиосоматика 2015; 3: 22-6).
5. Muromtseva G.A., Kontseva A.V., Konstantinov V.V., et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2014; 13 (6): 4-11. In Russian (Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13(6): 4-11).
6. Haynes R.B., Taylor D.W., Sackett D.L., et al. Determinants of compliance: The disease and the mechanics of treatment. Compliance in health care. Johns Hopkins University Press 1979: 49-62.
7. Safronenko V.A., Chesnikova A.I., Khripun A.V. Features of coronary heart disease in patients with 5-year history of myocardial infarction depending of adherence. *Meditsinskii Vestnik Yuga Rossii* 2013; 1: 60-3. In Russian (Сафроненко В.А., Чесникова А.И., Хрипун А.В. Особенности течения ишемической болезни сердца у пациентов с 5-летним анамнезом инфаркта миокарда в зависимости от приверженности к терапии. Медицинский вестник Юга России 2013; 1: 60-3).
8. Tuppin P., Neumann A., Danchin N. et al. Evidence-based pharmacotherapy after myocardial infarction in France: Adherence-associated factors and relationship with 30-month mortality and rehospitalization. *Archives of Cardiovascular Diseases* 2010; 103(6): 363-75.
9. Bosworth H. Medication Adherence. In: Bosworth H., ed. Improving Patient Treatment Adherence: A Clinician's Guide. New York: Springer; 2010: 68-94.
10. Garganeva A.A., Okrugin S.A., Efimova E.V., Borel K.N. "Registry of acute myocardial infarction" as the population information system of evaluation of the epidemiological situation and medical care to patients with acute myocardial infarction. *Serdce* 2013; 1(12): 37-41. In Russian (Гарганеева А.А., Округин С.А., Ефимова Е.В., Борель К.Н. «Регистр острого инфаркта миокарда» как информационная популяционная система оценки эпидемиологической ситуации и медицинской помощи больным острым инфарктом миокарда. Сердце 2013; 1(12): 37-41).
11. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical Care* 1986; 24(1): 67-74.
12. Lukina Yu.V., Ginzburg M.L., Smirnov V.P. et al. Treatment compliance, in patients with acute coronary syndrome before hospitalization. *Klinitsist* 2012; 2: 41-9. In Russian (Лукина Ю.В., Гинзбург М.Л., Смирнов В.П. и др. Приверженность лечению, предшествующему госпитализации, у пациентов с острым коронарным синдромом. Клиницист 2012; 2: 41-9).
13. Konradi A.O. Increased compliance - a way to success in the treatment of cardiac patients. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* 2010; 7: 20-4. In Russian (Конради А.О. Повышение приверженности терапии - путь к успеху в лечении кардиологических больных. Справочник поликлинического врача 2010; 7: 20-4).

Поступила: 19.04.2016
Принята в печать: 26.04.2016

ВЛИЯНИЕ ГЕНДЕРНЫХ РАЗЛИЧИЙ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РЕПЕРфуЗИОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST (данные ретроспективного одноцентрового исследования – госпитальный период)

Д.Б. Немик^{1,2*}, Г.В. Матюшин¹, А.В. Протопопов^{1,2}, А.В. Шульмин¹, С.А. Устюгов^{1,2}

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

² Краевая клиническая больница. 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3а

Цель. Оценить влияние пола на летальность при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнST).

Материал и методы. В одноцентровом ретроспективном исследовании проанализированы исходы госпитального этапа лечения 553 мужчин (67,7%) и 263 женщин (32,3%). У 160 женщин (60,8%) было проведено первичное чрескожное коронарное вмешательство (пЧКВ), и у 103 – фармакоинвазивная стратегия (ФИС) (39,2%). У мужчин – в 295 случаях (53,3%) и 258 (46,7%), соответственно. Исключены пациенты с временем «первичный медицинский контакт (ПМК) – баллон» менее 60 мин и «симптом – ПМК» более 6 час. Большинство пациентов находилось во временном интервале «ПМК – баллон» около 120 мин.

Результаты. Летальность у женщин оказалась значительно выше, чем у мужчин, вне зависимости от выбранной стратегии реперфузии – 15,3% в целом (18,1% при пЧКВ и 10,9% при ФИС) и 3,1% в целом – у мужчин (5,1% при пЧКВ и 0,8% при ФИС), соответственно ($p < 0,001$). При этом вероятность летального исхода у женщин была в 4 раза выше (ОШ 4,4 ДИ 95% 2,7-7,1).

Заключение. Клинические характеристики, обусловленные гендерными различиями, вносят существенный вклад в течение ИМнST. Женщины чаще имеют тяжелые осложнения и худший госпитальный прогноз.

Ключевые слова: тромболитическая терапия, острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, чрескожное коронарное вмешательство, фармакоинвазивная стратегия, пол.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(3):296-301

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-296-301>

Effect of gender differences on the efficacy and safety of reperfusion therapy of ST-segment elevation myocardial infarction (data of retrospective single-center study – hospital period)

D. B. Nemik^{1,2*}, G. V. Matyushin¹, A. V. Protopopov^{1,2}, A. V. Shulmin¹, S. A. Ustyugov²

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Professor. V.F. Voyno-Yasenetsky. Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

² Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital. Partizana Zheleznyaka ul. 3a, Krasnoyarsk, 660022 Russia

Gender differences can significantly affect mortality in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) in real practice.

Aim. To evaluate the effect of gender on mortality in STEMI.

Material and methods. Outcomes of in-hospital stage of treatment of 553 men (67.7%) and 263 women (32.3%) were analyzed in single-center retrospective study. Primary percutaneous coronary intervention (pPCI) and pharmacoinvasive strategy (PIS) were used in 160 (60.8%) and 103 (39.2%) women, respectively, as well as in 295 (53.3%) and 258 (46.7%) men, respectively. Patients with time "primary medical contact (PMC) – balloon" less than 60 min and "symptom – PMC" more than 6 hours were excluded. The majority of patients were in a time interval "PMC – balloon" about 120 minutes.

Results. Mortality in women was significantly higher than this in men regardless of the reperfusion strategy – 15.3% in whole (18.1% at pPCI and 10.9% at PIS), and 3.1% in whole (5.1% at pPCI and 0.8% at PIS), respectively ($p < 0.001$). The probability of lethal outcome in women was 4 times higher than this in men (odds ratio 4.4; 95% confidence interval 2.7-7.1).

Conclusion. Clinical characteristics of the patients due to gender differences make a significant contribution to the course of STEMI. Women more often have severe complications and a worse in-hospital prognosis.

Keywords: thrombolytic therapy, ST-segment elevation myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, pharmacoinvasive strategy, gender.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(3):296-301

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-296-301>

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

Сведения об авторах:

Немик Дмитрий Борисович – ассистент кафедры кардиологии и функциональной диагностики Института последипломного образования КрасГМУ

Матюшин Геннадий Васильевич – д.м.н., профессор, зав. той же кафедрой

Протопопов Алексей Владимирович – д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики КрасГМУ

Шульмин Андрей Владимирович – д.м.н., зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом социальной работы КрасГМУ

Современный взгляд на лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнST) определяет выбор оптимальной реперфузионной терапии для каждого конкретного пациента в зависимости от времени возникновения симптомов, предполагаемого времени до открытия инфаркт-зависимой артерии и других факторов [1,2].

Особую группу больных представляют собой пациенты женского пола. Имеющиеся данные о влиянии пола на смертность противоречивы [3]. В настоящее время существует обширная исследовательская база изучения

влияния половых различий при планируемом первичном чрескожном коронарном вмешательстве (пЧКВ) [4]. Однако мы мало знаем о таком влиянии при фармако-инвазивной стратегии (ФИС), и еще менее изучено сравнение такого влияния при обоих реперфузионных подходах.

В статье приводится оценка влияния гендерных различий на течение ИМпСТ при различных стратегиях реперфузионного лечения. Приведен обзор, учитывающий влияние пола на исходы как в краткосрочном периоде, так и при отдаленном наблюдении, а также влияние на отдельные показатели.

Цель работы: Оценить летальность при ИМпСТ в зависимости от пола.

Материал и методы

Проведено одноцентровое наблюдательное ретроспективное исследование лечения ИМпСТ у женщин в сравнении с мужчинами. За период 2010-2012 гг. в Краевую клиническую больницу г. Красноярска поступило 816 пациентов с ИМпСТ в первые 6 час от появления симптомов. Всем больным была проведена реперфузионная терапия (пЧКВ или ФИС). Из общего числа больных было 553 мужчины (67,7%) и 263 женщины (32,3%). У 160 женщин (60,8%) и 295 (53,3%) мужчин было проведено пЧКВ, а ФИС – у 103 (39,2%) женщин и 258 (46,7%) мужчин, соответственно.

Пациенты в случае проведения коронарной ангиографии (КАГ) в течение 60 мин от первичного медицинского контакта (ПМК) в исследование не включались.

Инфаркт миокарда диагностировался в соответствии с критериями третьего универсального опреде-

ления (2012). После установления диагноза на догоспитальном этапе врачом бригады СМП принималось решение о проведении ТЛТ и транспортировки пациента в центр ЧКВ (рис. 1).

Догоспитальный тромболитизис проводился тканевым активатором плазминогена (тенектеплаза) в виде однократного внутривенного болюса в весозависимой дозировке.

Статистический анализ

При оценке и сравнении количественных характеристик, имеющих нормальное распределение, использовался t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Для количественных характеристик, имеющих ненормальное распределение, применялся критерий Манна-Уитни. В качестве уровня статистической значимости использовалась величина $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакетов прикладных программ SPSS Statistics версия 20,0 (IBM, США).

Результаты

Клиническая характеристика больных

Клинико-демографическая характеристика мужчин и женщин представлена в табл. 1. В нашем исследовании ИМпСТ в 2 раза чаще встречался у мужчин ($n=553$), чем у женщин ($n=263$; $p < 0,001$). При этом женщинам реже проводилась ФИС (39,2% против 46,7%; $p=0,05$).

Женщины были старше мужчин, при этом женщины старческого возраста встречались в 4 раза чаще. Совершенно небольшая доля женщин находилась в молодом и среднем возрасте.

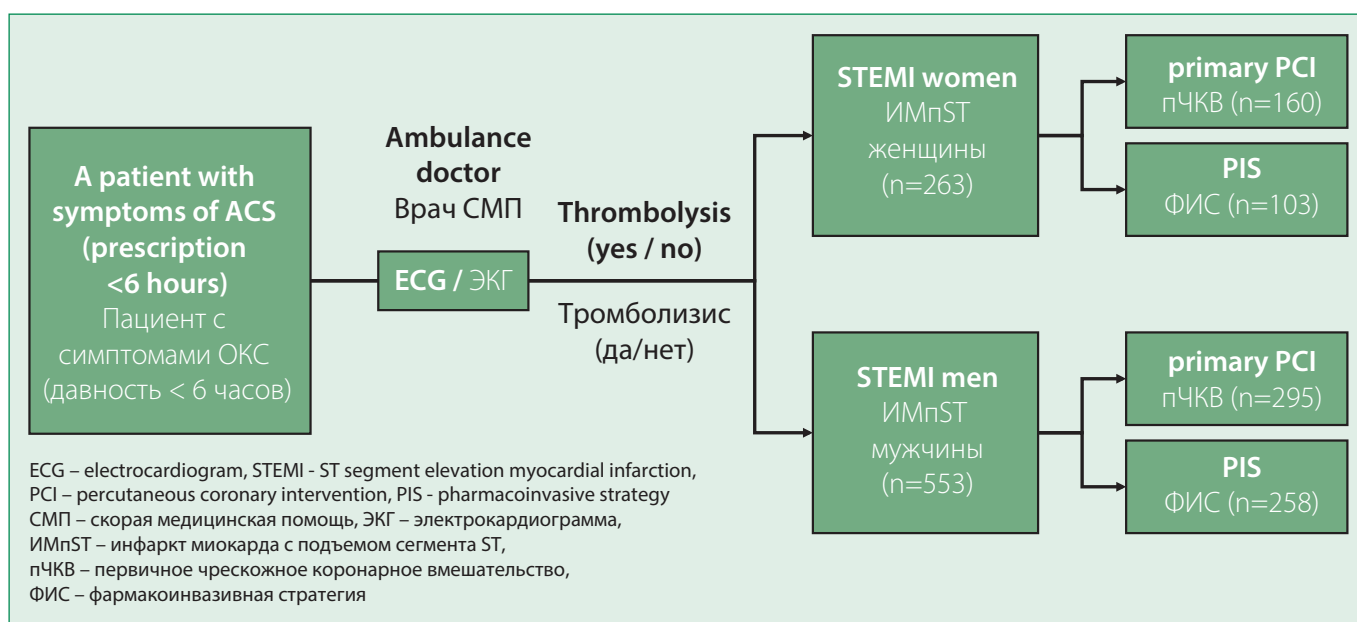


Figure 1. Design of a retrospective study ("case – control")

Рисунок 1. Ретроспективное исследование ("случай – контроль")

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients (n=816)

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных (n=816)

Параметр	Женщины (n=263)	Мужчины (n=553)
Молодой возраст (до 44 лет)	3 (1,1)	43 (7,8)***
Средний возраст (45-59 лет)	45 (17,1)	237 (42,8)***
Пожилой возраст (60-74 лет)	107 (40,7)	215 (38,9)
Старческий возраст (старше 75 лет)	108 (41,1)	58 (10,5)***
Артериальная гипертензия, n (%)	241 (91,7)	429 (77,6)***
Ранее верифицированная ИБС, n (%)	171 (64,9)	307 (55,5)**
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	51 (19,5)	139 (25,2)
ОНМК в анамнезе, n (%)	34 (13)	31 (5,6)*
Сахарный диабет, n (%)	72 (27,2)	101 (18,3)***
ХОБЛ, n (%)	33 (12,4)	160 (28,9)***
ЧКВ/КШ в анамнезе, n (%)	13 (4,9)	77 (13,9)***
Курение в настоящее время, n (%)	44 (16,6)	294 (53,1)***
Индекс массы тела >35 кг/м ² , n (%)	19 (7,2)	13 (2,6)***
СКФ<40 мл/мин (MDRD), n (%)	22 (8,3)	28 (5)
ХСН 2-4 ФК (NYHA), n (%)	107 (40,8)	200 (36,1)
Периферический атеросклероз в анамнезе, n (%)	54 (20,7)	128 (23,1)
Фибрилляция или трепетание предсердий, n (%)	50 (18,9)	95 (17,2)

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 по сравнению с аналогичным показателем противоположной группы

ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких;
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; КШ – коронарное шунтирование; СКФ – скорость клубочковой фильтрации;
ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс

Женщины чаще страдали ожирением, имели артериальную гипертензию (АГ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе и сахарный диабет (СД) 2 типа.

Мужчины в 3 раза чаще курили и страдали хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Им чаще проводилось вмешательство на коронарных артериях.

Ниже проведена оценка исходных временных характеристик реперфузионной терапии (табл. 2). В исследовании была выявлена задержка времени от симптомов до ПМК у женщин. При дополнительном анализе выяснилось, что причиной задержки был поздний вызов скорой медицинской помощи (СМП). На наш взгляд, это происходило из-за разницы в исходных клинических характеристиках между группами (старческий возраст и СД), которые связаны с частыми атипичными симптомами ИМ и трудностями при вызове СМП.

Ведение пациентов на догоспитальном и госпитальном этапах полностью соответствовало рекомендованным стандартам лечения пациентов ИМпСТ, и не отличалось в обеих группах. Частота назначения бета-адреноблокаторов также не различалась между группами.

Локализация ИМ и инфаркт-зависимой артерии не различались между группами. Тяжесть поражения коронарного русла по шкале Syntax score также не зависела от пола, отличаясь менее тяжелым поражением при ФИС. По данным ангиографии тип кровоснабжения миокарда и частота поражения инфаркт-зависимой артерии не имела гендерных различий. Глубина поражения

миокарда с формированием зубца Q на ЭКГ также не зависела от пола.

Выявлены различия в эффективности тромболизиса, оцениваемые по совокупным данным ЭКГ и ангиографии. Данным критериям при ФИС удовлетворяло 59,8% женщин и 65,7% мужчин (p=0,05). Кровоток TIMI-3 по первичной ангиографии отмечен у 5,9% женщин и 14,2% мужчин (p<0,001). Учитывая сходное время до проведения тромболизиса, полученные данные могут свидетельствовать о гендерном влиянии на эффективность такой терапии.

Оценка ремоделирования левого желудочка основывалась на определении конечного диастолического размера (КДР) и фракции выброса (ФВ по Симпсону) по данным эхокардиографии. Было отмечено увеличение среднего КДР у мужчин до 5,59 см против 5,19 см у женщин (p<0,001), ФВ значимо не отличалась (54,9% против 59,4%, соответственно).

Краткая характеристика осложнений представлена в табл. 3. В ходе исследования отмечено увеличение частоты и тяжести левожелудочковой дисфункции у женщин, в частности, острой сердечной недостаточности 3 и 4 градаций по Killip. Частота рецидивов ИМ, ОНМК не отличалась между группами. Частота больших кровотечений была относительно невысокой и не зависела от гендерного влияния.

Пол явился наиболее важным предиктором прогноза. При проведении многофакторного анализа (вне зависимости от реперфузионной стратегии) ле-

Table 2. Time characteristics of reperfusion therapy

Таблица 2. Временные характеристики реперфузионной терапии

Временной интервал	Женщины (n=263)	Мужчины (n=553)	P
симптом – ПМК, мин	77,0	67,0	0,016
симптом – ТЛТ, мин	97,5	90,0	0,32
ТЛТ – игла, мин	76,0	77,4	0,78
дверь приемного покоя – игла, мин	44,5	45,5	0,48
симптом – игла, мин	153,0	150,0	0,52
ПМК – игла, мин	76,0	83,0	0,58
Данные представлены в виде медианы			
ПМК – первичный медицинский контакт; ТЛТ – тромболитическая терапия			

Table 3. Complications in hospital stage

Таблица 3. Осложнения госпитального этапа

Параметр	Женщины (n=263)	Мужчины (n=553)	p
Большие кровотечения (по TIMI), n (%)	3 (1,1)	4 (0,7)	0,469
ОНМК (по ишемическому типу), n (%)	3 (1,1)	0	0,075
Рецидив ИМ, n (%)	1 (0,4)	9 (1,6)	0,088
Фибрилляция желудочков, n (%)	22 (8,4)	19 (3,4)	0,005
Отек легких, n (%)	11 (4,2)	2 (0,4)	0,003
Кардиогенный шок, n (%)	22 (8,4)	18 (3,3)	0,001
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ИМ – инфаркт миокарда			

тальность у женщин составила 15,3%, у мужчин – 3,1% ($p=0,0001$). При этом у мужчин летальность зависела от локализации ИМ. Так, при переднем распространенном и циркулярном ИМ летальность составила 8,5%, при всех других локализациях – 0,5% ($p=0,0001$). У женщин влияние на летальность было иным. Аритмическая нестабильность (частая желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, синоатриальные и атриовентрикулярные блокады 2 и 3 степени) увеличивала летальность до 27,2%, в группе контроля – 6,1% ($p=0,0001$). Наиболее неблагоприятной по течению оказалась группа женщин с поражением передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) и аритмической нестабильностью (летальность 36,5%; $p=0,013$).

Летальность у женщин оказалась значительно выше, чем у мужчин вне зависимости от выбранной стратегии реперфузии: 15,3% в целом (18,1% при пЧКВ и 10,9% при ФИС) против 3,1% ($p<0,001$) в целом у мужчин (5,1% при пЧКВ и 0,8% при ФИС, соответственно). При этом вероятность летального исхода у женщин была в 4 раза выше [отношение шансов (ОШ) 4,4; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,7–7,1].

Обсуждение

Успехи лечения ИМ в последнее десятилетие привели к снижению летальности в обеих гендерных группах. Анализ гендерных различий при различных подходах в терапии ИМпСТ носит ограниченный характер.

Ключевым вопросом следует считать влияние пола на смертность. В настоящее время данные исследований и мнения экспертов разнонаправлены. Часть авторов считает женский пол независимым предиктором смертности при ИМпСТ, другая часть связывает увеличение данного показателя с исходно разными характеристиками пациентов. Ниже представлены основные исследования, изучавшие этот вопрос.

По данным польского национального регистра ($n=26035$; 34% женщины), женский пол вносит негативный вклад в летальность. При консервативной стратегии смертность наиболее высока (33,1% против 23,2% у мужчин; $p<0,0001$), уменьшается при ТЛТ (24,3% против 16,2%; $p<0,0001$), и минимальная – при инвазивном лечении (11,4% против 8,2%; $p<0,0001$). При кардиохирургическом лечении разница между группами оказалась незначимой (25% у мужчин и 8% у женщин; $p=0,42$) [5].

Sinkovic A. и соавт. оценили влияние гендерных различий в лечении, смертности и изменение этих характеристик в популяции пациентов с ИМпСТ с течением времени. Ретроспективно были оценены 307 случаев ИМпСТ (224 мужчины и 83 женщины) в период 2011 по 2012 гг. и в группе контроля ($n=523$; 361 мужчина и 162 женщины) – с 2008 по 2009 гг. Был сделан вывод, что за последние годы у женщин снизилась частота ИМ, использование пЧКВ возросло, снизилась частота развития сердечной недостаточности и кровотечений, однако смертность значимо не изменилась. Женщины

по-прежнему составляют четверть популяции с ИМпСТ, но разрыв между полами по базовым характеристикам, лечебным подходам и исходам уменьшается [6].

Смертность от острого коронарного синдрома (ОКС) напрямую зависит от ранней реперфузионной терапии. Однако данные метаанализов и регистров указывают на изменения времени до реперфузии у женщин в ряде систем здравоохранения. Ряд метаанализов (более 60000 больных) и исследований связывает более высокую смертность при ИМпСТ именно с этим показателем [7,8].

При анализе больных разных возрастных групп (до 64 лет и старше 65 лет) было показано, что независимо от возраста женщинам реже проводится ангиопластика со стентированием, и они чаще не получают реперфузионную терапию ($p=0,006$ и $p<0,001$, соответственно). Госпитальная летальность независимо от возраста выше у женщин, даже после коррекции по другим факторам риска ($p<0,001$) [7,9,10].

При анализе de Boer S.P. ($n=8588$), летальность при ИМпСТ у женщин выше (11,6% против 6,5%; $p<0,001$). Эти данные сохраняют свою значимость после поправки на влияющие факторы [отношение рисков (ОР) 1,54; 95% ДИ 1,22-1,96] и сохраняются через 1 год (15,1% и 9,3%) и 4 года наблюдения (21,6% и 15,0%; ОР 1,30; 95% ДИ 1,10-1,53) [11].

Barthelemy и соавт. в однолетнем наблюдении сравнивали мужчин и женщин с ИМпСТ, поступивших в первые 24 часа для проведения пЧКВ. У женщин чаще встречались явления кардиогенного шока (14,8% против 6,6%; $p=0,017$), и реже использовался радиальный доступ (81,3% против 90,1%; $p=0,024$). Годовая летальность (22,7% против 18,1%), частота повторной реваскуляризации (8,3% против 6,0%) значимо не различались ($p>0,05$). Женский пол не был независимым фактором смертности (ОР 1,01; 95% ДИ 0,55-1,87; $p=0,97$) [12].

Bavishi и соавт. провели наиболее крупный метаанализ, оценивающий летальность среди мужчин и женщин при ИМпСТ и пЧКВ. Анализ включил 48 исследований и 103895 пациентов (26556 женщин и 77337 мужчин). Летальность у женщин была значимо выше, чем у мужчин вне зависимости от срока наблюдения. При проведении многофакторного анализа был сделан вывод о негативном влиянии женского пола на краткосрочную выживаемость, в то время как влияния на исходы при длительном наблюдении оказываются менее значимыми [13, 14, 15].

Наиболее длительное наблюдение было приведено при анализе Шведского регистра включившего 54146 пациентов (из них 35% женщин). Срок наблюдения составил в среднем 4,6 года. За время стационарного лечения умерло 13% женщин и 7% мужчин (ОР 1,21; 95% ДИ 1,11-1,32), а в течение последующего наблюдения – 46% женщин и 32% мужчин [16].

В ряде других исследований влияние пола было весьма незначительным [17-25]. Так Kyto V. проанализировал данные 31689 больных. После коррекции по возрасту и коморбидности значимых различий в зависимости от пола получено не было ($p=0,2303$) [26]. Подобные результаты были получены и в другом крупном метаанализе, включившем результаты 139 исследований [27].

Wang H. В своем исследовании показал независимое влияние женского пола на исходы у пациентов с ИМпСТ при пЧКВ. В исследовании женщины оказались старше ($69,4\pm 10,2$ лет против $60,6\pm 12,6$ лет; $p<0,001$), чаще имели АГ (72,1% против 54,6%; $p<0,001$) и СД (45,2% против 32,4%; $p=0,001$). При этом реже получали терапию бета-адреноблокаторами (85,3% против 92,0%; $p=0,006$), а также ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов к ангиотензину (82,2% против 88,4%; $p=0,024$). Время «симптом – баллон» оказалось выше у женщин (330 мин против 270 мин; $p<0,001$). Женский пол независимо от других факторов являлся предиктором 30-ти дневной летальности (ОР=3,497; 95% ДИ 1,485-8,234; $p=0,004$) [28, 29].

Изучение ТЛТ у женщин носит ограниченный характер. В 6 клинических исследованиях оценивалась частота кровотечений и смертность у женщин. Женский пол был вторым по значимости прогностическим фактором после старческого возраста при мультиварианальном моделировании. У пациентов с фибринолитической терапией у женщин уровень смертности выше, чем у мужчин, кроме случаев с уже свершившимся кровотечением. Эти данные подчеркивают важность понимания гендерных различий, и дают возможность совершенствования помощи при ИМ [30, 31].

Еще одной особенностью женского пола является атипичность симптомов и изменений на ЭКГ при ИМ [32]. Это приводит не только к увеличению времени до ПМК, но также и времени «ПМК – баллон». По данным многофакторного анализа Dreyer R.P. пол являлся предиктором увеличения данных временных интервалов (ОР 1,13; 95% ДИ 1,02–1,26; $p=0,022$) [21,22].

Влияние на госпитальную летальность было проанализировано во Французском региональном регистре (5000 пациентов). Женщины были в среднем на 8 лет старше мужчин, имели большую коморбидность. Время до реперфузии было на 26 мин больше ($p<0,05$). Реже проводилась ТЛТ и КАГ, радиальный доступ и тромбоаспирация. Женский пол, особенно младше 60 лет, ассоциировался с худшими госпитальным прогнозом (9% против 4% у мужчин; $p<0,0001$) и терапией после выписки. Кроме того, показатели летальности не зависели от других факторов, включая реваскуляризацию и время до реперфузии (ОР 1,33; 95% ДИ 1,01–1,76; $p=0,04$) [3,33].

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании женщины в равной степени имели возможность получить реперфузионную терапию (пЧКВ или ФИС). При этом была отмечена разница во времени вызова СМП от начала симптомов. Женщины в среднем на 20 мин позже обращались за медицинской помощью. Женщины были старше, чаще имели АГ, СД, ожирение, ОНМК в анамнезе, что соответствует литературным данным. Мужчины чаще курили и имели ХОБЛ. Фармакологическая терапия не менялась в зависимости от пола. Тромболитическая терапия была более эффективна у мужчин. Ангиографическая картина и тяжесть поражения коронарных артерий были сопоставимы у мужчин и женщин.

Проведенная оценка результатов лечения госпитального периода выявила некорректированные по другим факторам высокие показатели тяжелой острой

сердечной недостаточности по Killip у женщин, и, как следствие, высокую госпитальную летальность.

Клинические характеристики, обусловленные гендерными различиями, вносят существенный вклад в течение ИМпСТ. Женщины чаще имеют тяжелые осложнения и худший госпитальный прогноз. Более жесткий контроль за факторами риска, оптимальной медикаментозной терапией и укорочением задержки до реперфузии может улучшить результаты в данной группе больных [28].

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2013; 15: 87-1379.
2. Bhatt NS, Solhpour A, Balan P, et al. Comparison of in-hospital outcomes with low-dose fibrinolytic therapy followed by urgent percutaneous coronary intervention versus percutaneous coronary intervention alone for treatment of ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2013; 111: 1576-9.
3. Miguel-Balsa E, Latour-Pérez J, Baeza-Roman A, et al. Accessibility to Reperfusion Therapy Among Women with Acute Myocardial Infarction: Impact on Hospital Mortality. *J Womens Health (Larchmt)* 2015; 24: 8-882.
4. Otten AM, Maas AH, Ottervanger JP, et al. Is the difference in outcome between men and women treated by primary percutaneous coronary intervention age dependent? Gender difference in STEMI stratified on age. *Zwolle Myocardial Infarction study Group. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013; 4: 334-41.
5. Sadowski M, Janion-Sadowska A, Marek G, Polonski L. Therapeutic approach and mortality in men and women with ST-segment elevation myocardial infarction. *Przegl Lek* 2014; 3: 135-8.
6. Sinkovic A, Piko N, Privsek M, Markota A. Gender-related differences in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Wien Klin Wochenschr* 2015; 5: 9-263.
7. Kuhn L, Page K, Rahman MA, Worrall-Carter L. Gender difference in treatment and mortality of patients with ST-segment elevation myocardial infarction admitted to Victorian public hospitals: A retrospective database study. *Aust Crit Care* 2015; 28: 196-202.
8. Van der Meer MG, Nathoe HM, van der Graaf Y, et al. Worse outcome in women with STEMI: a systematic review of prognostic studies. *Eur J Clin Invest* 2015; 2: 226-35.
9. Lu HT, Nordin R, Wan Ahmad WA, et al. Sex differences in acute coronary syndrome in a multiethnic asian population: results of the Malaysian national cardiovascular disease database-acute coronary syndrome (NCVD-ACS) registry. *NCVD Investigators. Glob Heart* 2014; 4: 381-90.
10. Zheng X, Dreyer RP, Hu S, et al.; China PEACE Collaborative Group. Age-specific gender differences in early mortality following ST-segment elevation myocardial infarction in China. *Heart* 2015; 5: 349-55.
11. De Boer SP, Roos-Hesselink JW, van Leeuwen MA, et al. Excess mortality in women compared to men after PCI in STEMI: an analysis of 11,931 patients during 2000-2009. *Int J Cardiol* 2014; 2: 456-63.
12. Barthelemy O, Degrell P, Berman E, et al. Sex-related differences after contemporary primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Arch Cardiovasc Dis* 2015; 15: 1875-2136.
13. Bavishi C, Bangalore S, Patel D, et al. Epub ahead of print. Short and long-term mortality in women and men undergoing primary angioplasty: A comprehensive meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015; 198: 123-30.
14. Conrotto F, D'Ascenzo F, Humphries KH, et al. A meta-analysis of sex-related differences in outcomes after primary percutaneous intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Interv Cardiol* 2015; 2: 132-40.
15. Biava LM, Scacciarella P, Calcagnile C, et al. Sex-related differences in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary PCI: A long-term mortality study. *Cardiovasc Revasc Med* 2015; 3: 135-40.
16. Lawesson SS, Alfredsson J, Fredrikson M, Swahn E. A gender perspective on short- and long term mortality in ST-elevation myocardial infarction--a report from the SWEDEHEART register. *Int J Cardiol* 2013; 2: 1041-7.
17. Yu J, Mehran R, Grinfeld L, et al. Sex-based differences in bleeding and long term adverse events after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: three year results from the HORIZONS-AMI trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015; 3: 359-68.
18. Cale R, de Sousa L, Pereira H, et al. Primary angioplasty in women: Data from the Portuguese Registry of Interventional Cardiology. *Investigadores do Registo Nacional de Cardiologia de Intervencao. Rev Port Cardiol* 2014; 6: 353-61.
19. Birkemeyer R, Schneider H, Rillig A, et al. Do gender differences in primary PCI mortality represent a different adherence to guideline recommended therapy? a multicenter observation. *BMC Cardiovasc Disord* 2014; 14: 71.
20. Simon T, Puymirat E, Lucke V, et al. Acute myocardial infarction in women. Initial characteristics, management and early outcome. The FAST-MI registry. Article in French au nom des investigateurs FAST-MI 2010. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2013; 4: 221-6.
21. Dreyer RP, Beltrame JF, Tavella R, et al. Evaluation of gender differences in Door-to-Balloon time in ST-elevation myocardial infarction. *Heart Lung Circ* 2013; 10: 861-9.
22. Rezaee ME, Brown JR, Conley SM, et al. Sex disparities in pre-hospital and hospital treatment of ST-segment elevation myocardial infarction. *Hosp Pract* 2013; 2: 25-33.
23. Wijnbergen I, Tijssen J, van 't Veer M, et al. Gender differences in long-term outcome after primary percutaneous intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 3: 379-84.
24. Skelding KA, Boga G, Sartorius J, et al. Frequency of coronary angiography and revascularization among men and women with myocardial infarction and their relationship to mortality at one year: an analysis of the Geisinger myocardial infarction cohort. *J Interv Cardiol* 2013; 1: 14-21.
25. Bhan V, Cantor WJ, Yan RT, et al. Efficacy of early invasive management post-fibrinolysis in men versus women with ST-elevation myocardial infarction: a subgroup analysis from Trial of Routine Angioplasty and Stenting after Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in Acute Myocardial Infarction (TRANSFER-AMI). *Am Heart J* 2012; 3: 343-50.
26. Kyto V, Sipilä J, Rautava P. Gender and in-hospital mortality of ST-segment elevation myocardial infarction (from a multihospital nationwide registry study of 31,689 patients). *Am J Cardiol* 2015; 3: 303-6.
27. Pancholy SB, Shantha GP, Patel T, Cheskin LJ. Sex differences in short-term and long-term all-cause mortality among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous intervention: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2014; 11: 1822-30.
28. Wang H, Liu Z, Zhang S, et al. Influence of gender on 30-day outcomes of patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. Article in Chinese 2015; 4: 7-323.
29. Lichtman JH, Wang Y, Jones SB, et al. Age and sex differences in in-hospital complication rates and mortality after percutaneous coronary intervention procedures: evidence from the NCDR. *Am Heart J* 2014; 3: 376-83.
30. Mehta RH, Stebbins AS, Lopes RD, et al. Comparison of incidence of bleeding and mortality of men versus women with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolysis. *Am J Cardiol* 2012; 3: 320-6.
31. Benamer H, Tafflet M, Bataille S, et al. Female gender is an independent predictor of in-hospital mortality after STEMI in the era of primary PCI: insights from the greater Paris area PCI Registry. *CARDIO-ARHIF Registry Investigators. EuroIntervention* 2011; 9: 1073-9.
32. Chieffo A, Buchanan GL, Mauri F, et al. ACS and STEMI treatment: gender-related issues. *EuroIntervention* 2012; 8: 27-35.
33. Leurent G, Garlandezec R, Auffret V, et al. Gender differences in presentation, management and in-hospital outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: data from 5000 patients included in the ORBI prospective French regional registry. *Arch Cardiovasc Dis* 2014; 5: 291-8.

Поступила: 05.05.2016
Принята в печать: 02.06.2016

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПОВТОРНОГО ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST У БОЛЬНОГО С ДЛИТЕЛЬНЫМ АНАМНЕЗОМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Н.Т. Ватутин^{1,2}, В.Б. Костогрыз^{1*}, А.И. Костогрыз³, О.И. Столика¹

¹ Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака
Украина, 283045, Донецк, пр. Ленинский, 47

² Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
Украина, 283003, Донецк, пр. Ильича, 16

³ Городская больница № 4. Украина, 283015, Донецк, ул. Челюскинцев, 186а

Приведенный клинический случай показывает эффективность и безопасность госпитального применения тромболитического препарата Фортелизин в рамках фармако-инвазивной стратегии лечения больного острым инфарктом миокарда с длительным анамнезом ишемической болезни сердца и верифицированной ангиографической динамикой многолетнего прогрессирования атеросклероза коронарных артерий. При этом госпитальная тромболитическая терапия Фортелизином оказалась жизненно необходимой альтернативой в случае существенной временной задержки механической реперфузии миокарда.

Ключевые слова: фортелизин, острый инфаркт миокарда, фармакоинвазивная стратегия.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(3):302-305

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-302-305>

Clinical case of thrombolytic therapy of recurrent ST-segment elevation myocardial infarction in patient with long history of ischemic heart disease

N.T. Vatutin^{1,2}, V.B. Kostogryz^{1*}, A.I. Kostogryz³, O.I. Stolika¹

¹ Institute of Emergency and Reconstructive Surgery. Leninsky prosp. 47, Donetsk, 283045 Ukraine

² Donetsk State Medical University. Ilyicha prosp. 16, Donetsk, 283003 Ukraine

³ City hospital number 4. Chelyuskintsev ul. 186a, Donetsk, 283015 Ukraine

Presented case report demonstrates the efficacy and safety of hospital use of thrombolytic agent Fortelizin in pharmacoinvasive strategy for the treatment of a patient with acute myocardial infarction and with a long history of ischemic heart disease and long-term dynamics of the verified angiographic progression of coronary atherosclerosis. Hospital thrombolytic therapy with Fortelizin was vital alternative in case of a substantial time delay in mechanical reperfusion of the myocardium.

Keywords: acute myocardial infarction, pharmacoinvasive strategy

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(3):302-305

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-302-305>

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

Введение

Основой патофизиологического механизма развития острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) является сложное взаимодействие эндотелия, коагулирующих факторов плазмы крови, активности ферментов, метаболизма биологически активных веществ, локального и системного воспаления с разрушением нестабильной атеросклеротической бляшки и последующим острым образованием внутрикoronарного тромба. Последний приводит к полной окклюзии эпикардальной коронарной артерии, нарушению перфузии и, как правило, некрозу миокарда [1]. Основопологающим и радикальным принципом лечения данного состояния яв-

ляется максимально раннее открытие окклюзированной инфарктзависимой коронарной артерии (КА) и восстановление перфузии миокарда. В настоящее время оптимальной стратегией реперфузии миокарда у больных с ОИМпST стала механическая реканализация инфарктзависимой КА с помощью метода первичного чрескожного коронарного вмешательства (ПЧКВ) [2].

Экономически обоснованная высокая стоимость и, как следствие, ограниченная доступность ПЧКВ, а также логистические проблемы организации оказания высококвалифицированной медицинской помощи больным ОИМпST методом ПЧКВ в том или ином регионе делают важным методом ранней и быстрой реканализации инфарктзависимой КА фармакологическую реперфузию миокарда с применением тромболитических препаратов на догоспитальном и госпитальном этапах лечения больных ОИМпST [2].

Клинический случай

Приводим наше наблюдение за пациентом с длительным анамнезом ишемической болезни сердца. Пациент С., 45 лет, впервые был доставлен в Институт не-

Сведения об авторах:

Ватутин Николай Тихонович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ДонНМУ им. М. Горького, зав. отделом кардиологии и кардиохирургии ИНВХ им. В.К. Гусака

Костогрыз Валерий Борисович – врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии и тромболизиса ИНВХ им. В.К. Гусака

Костогрыз Анжела Ивановна – врач-кардиолог Городской больницы №4 г. Донецк

Столика Олег Игоревич – к.м.н., зав. отделением неотложной кардиологии и тромболизиса ИНВХ им. В.К. Гусака

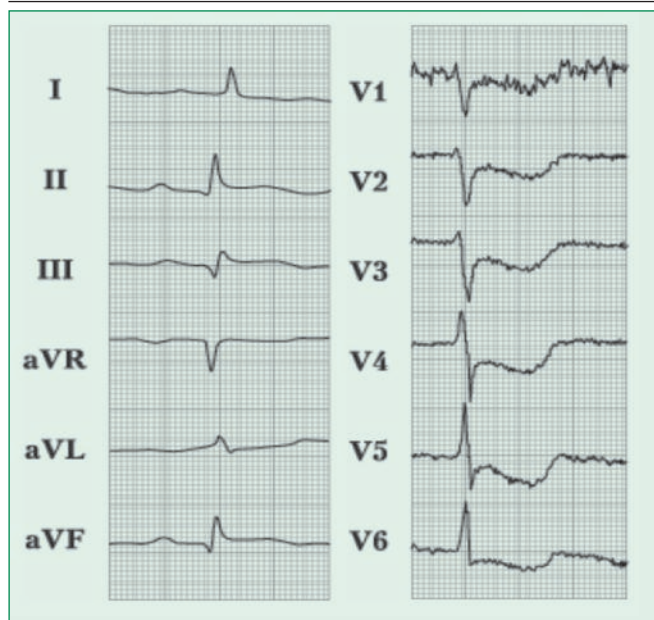


Figure 1. ECG of the patient, registered in the pre-hospital phase (described in the text)

Рисунок 1. ЭКГ больного, зарегистрированная на догоспитальном этапе (описание в тексте)

отложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака г. Донецка 03.06.2009 г. через 4 часа от начала ангинозного приступа с установленным врачом скорой медицинской помощи диагнозом: ОИМпНСТ нижней стенки левого желудочка (ЛЖ) 03.06.2009 г. Диагноз острого нижнего ОИМпНСТ верифицирован на основе типичного ангинозного приступа, зарегистрированной на догоспитальном этапе электрокардиограмме (ЭКГ): подъем сегмента ST в отведениях II, III, AVF до 1,5-2 мм, реципрокные изменения в виде депрессии сегмента ST в отведениях I, AVL до 1,5 мм, в V1-V6 до 4-5 мм, патологический зубец qR в III, AVF (рис. 1). На ЭКГ признаков повреждения правого желудочка (ПЖ) не выявлено.

Течение ОИМпНСТ осложнилось развитием атрио-вентрикулярной (АВ) блокады 3 степени, кардиогенным шоком 3 степени, рецидивирующей фибрилляцией желудочков. Больной urgently доставлен в операционную отделения рентгенэндоваскулярной хирургии Института, наложены временная эндокардиальная электрокардиостимуляция (ЭКС) верхушки ПЖ, внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК), а также проводилась противошоковая и антиаритмическая терапия, электроимпульсная терапия рецидивирующей фибрилляции желудочков. Пациенту выполнена коронароангиография, окклюзионно-стенотических изменений левой коронарной артерии не обнаружено, выявлена тотальная окклюзия инфарктзависимой правой коронарной артерии (ПКА), кровотоков TIMI 0 по классификации кровотока по шкале TIMI (рис. 2а). Выполнено urgentное стентирование инфарктзависимой КА с полным восстановлением внутрикоронарного кровотока ПКА кровотоков TIMI 3 (рис. 2б).

После стентирования ПКА отмечена положительная динамика ЭКГ, заключающаяся в снижении сегмента ST к изолинии в отведениях II, III, AVF, регрессировали реципрокные изменения в отведениях I, AVL, V1-V6, болевой синдром купирован, стабилизировалась гемодинамика. В течение первых суток ОИМпНСТ удалось поэтапно отойти от ВАБК. На вторые сутки ОИМпНСТ исчезла АВ-блокада 3 степени, восстановился регулярный синусовый ритм с ЧСС 60 уд/мин, что позволило отказаться от временной эндоваскулярной ЭКС. Ангинозные приступы не рецидивировали. К моменту выписки на 14 сутки ОИМпНСТ по данным эхокардиографии (ЭХОКГ) фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) составила 45%. В течение первого года пациент продолжал принимать аторвастатин, препараты ацетилсалициловой кислоты, клопидогрел, рамиприл, спиронолактон и бисопролол под периодическим контролем участкового кардиолога. В последующем не наблюдался, за медицинской помощью не обращался.

Через 7 лет 22.04.2016 в 18.00 пациент самостоятельно обратился в приемное отделение Института с жалобами на интенсивные давящие боли за грудиной, длящиеся в течение 1 часа. Осмотрен дежурным кардиологом отделения неотложной кардиологии и тромбозиса, на записанной ЭКГ была картина острого передне-перегородочного ИМпНСТ (элевация сегмента ST в I, AVL до 2 мм, в V1-V6 до 3 мм, реципрокные изменения в виде депрессии сегмента ST-T во II, III до 2 мм, в AVF до 3 мм, патологический зубец Q в AVL, V1-V3) (рис. 3а).

Учитывая симптомы и давность заболевания, изменения ЭКГ, а также техническую невозможность выполнения ПЧКВ в условиях нашей клиники в вечернее и ночное время, принято решение проводить реперфузионное лечение с незамедлительным внутривенным введением фибринселективного тромболитического препарата Фортелизин® двумя болюсами 10 мг и (через 30 мин) 5 мг. Время боль-игла – 80 мин. Время дверь-игла – 20 мин. Через 20 мин от начала введения Фортелизина болевой синдром был полностью купирован. На контрольной ЭКГ через 90 и 180 мин от начала тромболитической терапии (ТЛТ) (рис. 3б) отмечено постепенное снижение сегмента ST-T в V1-V6, I, AVL до изолинии, регрессия реципрокных изменений в отведениях II, III, AVF, при формировании отчетливых зубцов QS в V1-V3. Учитывая купирование ангинозного приступа и положительную динамику изменений ЭКГ, фармакологическая реперфузия признана эффективной. Геморрагических осложнений ТЛТ не было. Помимо тромболитической терапии, пациент получал лечение в соответствии с действующими рекомендациями [3].

В течение первых суток ОИМпНСТ (при появлении технической возможности) больному была выполнена КАГ, выявлен критический стеноз инфарктзависимой пе-

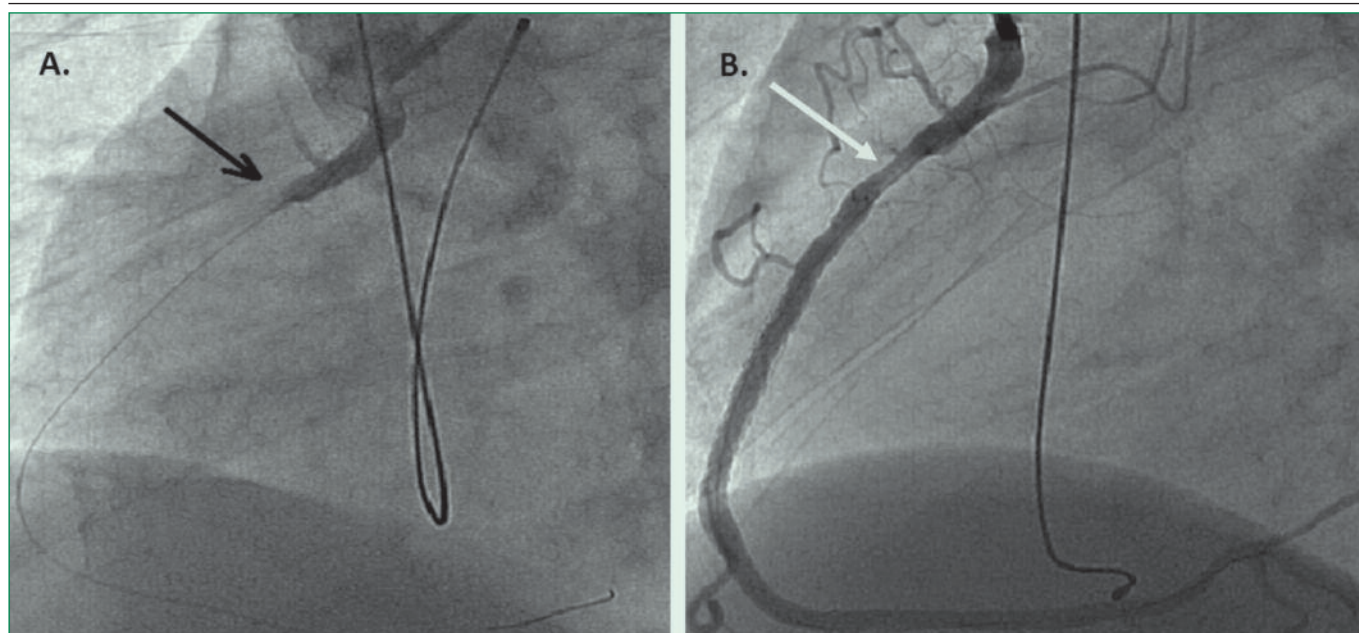


Figure 2. Coronary angiography: blood flow TIMI 0 in the infarct-related coronary artery right (A) and TIMI 3 blood flow after stenting of the right coronary artery (B)

Рисунок 2. Коронароангиография: кровоток TIMI 0 в инфарктзависимой ПКА (A) и кровоток TIMI 3 после стентирования ПКА (B)

The arrow indicates the zone of total occlusion of the infarct-related coronary artery at baseline (A) and after restoration of blood flow (B)

Стрелкой указана зона тотальной окклюзии инфарктзависимой КА исходно (A) и после восстановления кровотока (B)

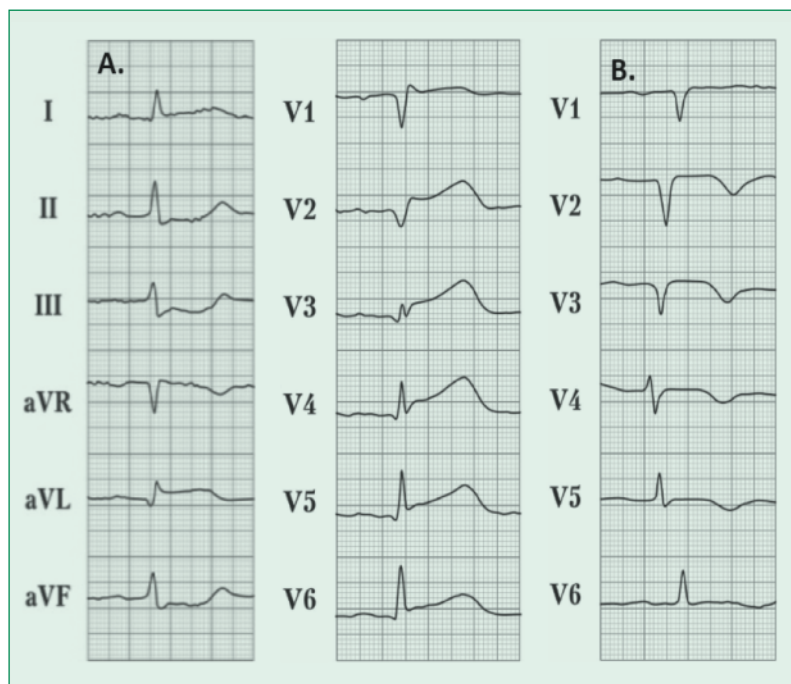


Figure 3. ECG of the patient prior to Fortelizin use (A) and 180 minutes after its administration (B; The description in the text. Changes in the standard leads cannot be graphically presented for technical reasons)

Рисунок 3. ЭКГ пациента до введения Фортелизина (A) и через 180 мин после его введения (B; описание в тексте. По техническим причинам предоставить графически динамику в стандартных отведениях не представляется возможным)

редней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (ПМЖВ ЛКА) с нормальным антеградным кровотоком дистальнее места окклюзии (кровоток TIMI 3 по классификации кровотока по шкале TIMI), и стеноз дистальной части ПКА, выявлены ангиографические признаки рестеноза в стенке проксимальной части ПКА. Учитывая полученные данные и принимая во внимание желание больного, выполнено стентирование инфарктзависимой ПМЖВ ЛКА (рис. 4), а также стентирование дистальной части ПКА и баллонная ангиопластика внутристенного рестеноза проксимальной части ПКА. Ранний послеоперационный период прошел без осложнений. Приступов стенокардии напряжения у больного не отмечалось. При Эхо-КГ ФВ составила 50%, гемодинамика стабильная. Пациент выписан для дальнейшего постоянного амбулаторно-поликлинического лечения в соответствии с действующими рекомендациями [4] под наблюдением кардиолога.

Заключение

Приведенный нами клинический случай повторного ОИМнST показывает многолетнюю ангиографическую динамику прогрессирования атеросклероза коронарных арте-

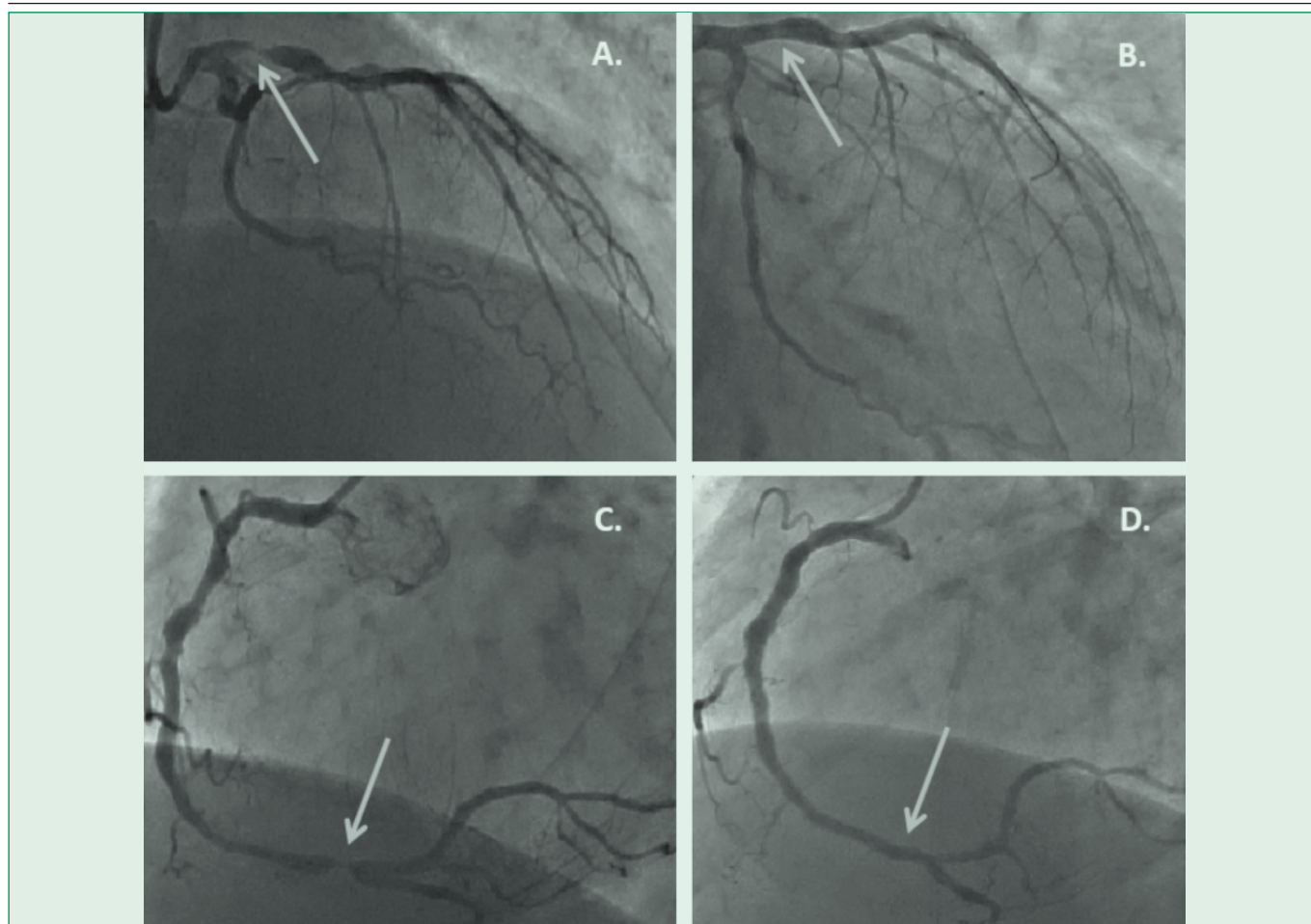


Figure 4. Patient coronary angiography

Рисунок 4. Коронароангиография пациента

The blood flow TIMI 3 in the infarct-related anterior descending branch of the left coronary artery after thrombolysis (A) and the full restoration of its intracoronary lumen after stenting (B). Stent restenosis and stenosis of the proximal portion and of the distal portion of the right coronary artery (C) and restore its intracoronary lumen after balloon angioplasty of the proximal portion and stenting of the distal portion (D). The arrows indicate the locations of stenosis and restore blood flow in them

Кровоток TIMI 3 в инфарктсвязанной ПМЖВ ЛКА после троболизиса (A) и полное восстановление внутрикоронарного просвета после стентирования ПМЖВ ЛКА (B). Внутрискентный рестеноз проксимальной части и стеноз дистальной части ПКА (C) и восстановление внутрикоронарного просвета после баллонной ангиопластики проксимальной части и стентирования дистальной части ПКА (D). Стрелками указаны места стенозов и восстановление в них кровотока

рий. При этом госпитальная тромболитическая терапия Фортелизином в рамках фармакоинвазивной стратегии явилась жизненно необходимой альтернативой в случае существенной временной задержки механической реперфузии миокарда на фоне многососудистого поражения коронарных артерий у больного с повторным ОИМпST с длительным анамнезом ИБС.

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана ООО СупраГен, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. Help to publish of the article was provided by LLC SupraGen, but it did not affect own opinion of the authors.

References / Литература

1. Antman EM, Braunwald E. ST elevation myocardial infarction: Pathology, Pathophysiology and Clinical Features. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, et al. (Eds). Braunwald's Heart Disease — A textbook of Cardiovascular Medicine. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2008:1210-76.
2. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J. 2014 Oct 1;35(37):2541-619.
3. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012;33(20):2569-619.
4. 2013 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.

Поступила: 06.06.2016
Принята в печать: 06.06.2016

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ (ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ДАННЫМ АМБУЛАТОРНОГО РЕГИСТРА ПРОФИЛЬ)

Ю.В. Лукина*, Н.А. Дмитриева, А.В. Захарова, А.В. Загребельный,
Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич

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

Рабочая группа регистра ПРОФИЛЬ: Воронина В.П., Дмитриева Н.А., Захарова А.В., Загребельный А.В.,
Кутишенко Н.П., Лерман О.В., Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н.

В связи с ростом фармацевтического рынка нежелательные эффекты лекарственных средств становятся все более серьезной проблемой здравоохранения и общества в целом. Одним из важных аспектов этой проблемы являются далеко не полные сведения о нежелательных явлениях (НЯ) лекарственной терапии. Использование метода регистра представляется весьма перспективным при изучении проблемы нежелательных лекарственных реакций в условиях реальной клинической практики.

Цель. Изучить НЯ лекарственной терапии в рамках амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ.

Материал и методы. За период с января 2011 г. по август (включительно) 2015 г. в амбулаторный регистр ПРОФИЛЬ был включен 1531 первичный пациент. Средний возраст пациентов составил 63 (54;71) года. В рамках регистра были использованы регистрационные карты больных, проведено анкетирование пациентов, на основании этих сведений создана база данных. Выполнен анализ ретроспективных данных регистра.

Результаты. У 223 (14,6 %) больных были зарегистрированы различные НЯ. Всего была собрана анамнестическая информация о 301 случае НЯ: 223 случая зафиксированы однократно, 63 – двукратно, 15 – троекратно. Пациенты с НЯ были старше, чем больные без НЯ ($p < 0,0001$). Наиболее часто регистрировались НЯ при приеме ингибиторов АПФ и ацетилсалициловой кислоты: в среднем по 15% от всех случаев НЯ. По структуре НЯ лидирующие позиции занимали различные аллергические реакции и симптомы со стороны ЖКТ (боли, тошнота, рвота, диарея и др.). Среди больных, не принимавших лекарственных препаратов, закономерно преобладала группа без НЯ, а среди пациентов, принимавших от 6 до 10 препаратов в день, было в 1,5 раза больше человек, у которых было зарегистрировано хотя бы одно НЯ ($p < 0,0001$).

Заключение. Использование метода регистра позволяет дополнить сведения о безопасности различных лекарственных препаратов, однако наиболее перспективным решением данной проблемы представляется анализ данных проспективной части регистра ПРОФИЛЬ.

Ключевые слова: амбулаторный регистр, фармакотерапия, нежелательные явления.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(3):306–313

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-306-313>

Adverse event of drug therapy (the first results of the study according to the PROFILE outpatient register)

Yu.V. Lukina*, N.A. Dmitrieva, A.V. Zakharova, A.V. Zagrebelsky, N.P. Kutishenko, S.Yu. Martsevich
State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Adverse events (As) of medicines are becoming a more serious problem of health care and society due to the growth of the pharmaceutical market. Incomplete information about AEs of drug therapy is an important aspect of this problem. The use of the register method is very promising in the study of adverse drug reactions in clinical practice.

Aim. To study the AEs of drug therapy in the PROFILE outpatient register.

Material and methods. Primary patients ($n=1531$) were included into the PROFILE outpatient register from January 2011 to August 2015. The median age of patients was 63 (54; 71) years. The registration card of patients and patient questionnaires were used within the register for the database creation. Analysis of retrospective data of the register was fulfilled.

Results. Various AEs were reported in 223 (14.6%) patients. Total anamnestic information on 301 cases of AEs was collected: 223 cases were recorded once, 63 – twice, 15 – three times. Patients with AEs were older than patients without AEs ($p < 0.0001$). AEs were registered most frequently in the use of ACE inhibitors and acetylsalicylic acid: an average of 15% of all cases, each. Various allergic reactions and symptoms of gastrointestinal disorders (pain, nausea, vomiting, diarrhea, etc.) were leaders in the structure of AEs. Naturally there were more patients without AEs among those, who did not take medications. Among patients treated with 6 to 10 medications per day, there were 1.5 times more people who had at least one AE ($p < 0.0001$).

Conclusion. The use of the register method allows to add information about the safety of various drugs. However, analysis of the prospective data of the PROFILE register looks the most promising for the solution of this problem.

Keywords: ambulatory register, pharmacotherapy, adverse events.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(3):306–313

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-306-313>

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

Сведения об авторах:

Лукина Юлия Владимировна – к.м.н., с.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦПМ

Дмитриева Надежда Анатольевна – к.м.н., с.н.с. того же отдела

Захарова Алла Витальевна – к.м.н., с.н.с. того же отдела

Загребельный Александр Васильевич – к.м.н., с.н.с. того же отдела

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований того же отдела

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель того же отдела

В настоящее время фармацевтическая отрасль является одной из самых быстро развивающихся и прибыльных отраслей экономики многих стран мира. Количество фармацевтической продукции растет с огромной скоростью даже в странах с весьма жестким контролем вывода пищевых и лекарственных продуктов на рынок [1–4]. Данные по российскому фармацевтическому рынку, состоящему из коммерческого и государственного сегментов, приводятся в коли-

честве упаковок лекарственных препаратов и млрд. рублей, затраченных на их покупку. Только в январе 2015 г. эти показатели по данным маркетингового агентства «DSM Group» составили 337,8 млн. упаковок лекарственных средств (ЛС) и 46,3 млрд. рублей, соответственно [5].

В связи с бурным ростом фармацевтического рынка проблема нежелательных явлений (НЯ) лекарственных препаратов становится одной из самых актуальных не только для здравоохранения, но и для всего общества в целом [3,4]. Остроту данной проблематики подтверждает целый ряд фактов: в первое десятилетие 21 века летальность от лекарственных осложнений заняла 4-6 место в структуре общей смертности в развитых странах мира, опередив легочные заболевания, сахарный диабет, ВИЧ, несчастные случаи и автомобильные катастрофы [6-9]. По результатам аналитического исследования Makary M.A. и Daniel M. медицинские ошибки, среди которых лидирующую позицию занимают лекарственные осложнения, и вовсе являются третьей среди ведущих причин смерти в США, уступая фатальное первенство лишь сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) и онкопатологии [10]. По данным FDA в США от осложнений лекарственной терапии погибает более 120000 человек в год, а ежегодные затраты здравоохранения, связанные с нежелательными эффектами ЛС, составляют свыше 150 млрд. долларов, что больше финансирования, затраченного на сердечно-сосудистую и диабетологическую помощь вместе взятые. Каждый год отмечается неуклонный рост обоих показателей [3-4, 11-12].

Среди пациентов и многих медицинских работников широко распространено ошибочное мнение, что разрешенные к применению ЛС хорошо изучены, и это гарантирует их эффективность и безопасность, что весьма далеко от истины [13, 14]. Большинство сведений, отраженных в инструкциях к лекарственным препаратам, почерпнуты из результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ). Однако РКИ, хотя и занимают одну из высших ступеней в иерархической лестнице доказательной медицины, тем не менее, имеют целый ряд существенных ограничений, заведомо не обеспечивающих сбор полной базы сведений о НЯ изучаемых лекарственных препаратов:

- В РКИ включаются пациенты, соответствующие жестким критериям включения и не имеющим критериев исключения, т.е. «искусственные» условия РКИ существенно отличаются от применения ЛС в условиях реальной клинической практики.
- РКИ ограничены по времени и количеству пациентов, принимающих препарат. Однако для регистрации НЯ, встречающегося с частотой 1 на 10000 случаев, необходимо, чтобы лекарственный

препарат принимали не менее 30000 человек, что практически не достижимо в рамках РКИ [13-15].

- По этическим соображениям в исследуемые в рамках РКИ группы пациентов, как правило, не входят пожилые люди, дети, беременные женщины [15-17].

Поэтому в РКИ обычно регистрируются только частые НЯ лекарственных препаратов. О необходимости длительного отслеживания лекарственных осложнений после выхода ЛС на рынок свидетельствует исторический пример аспирина: его ulcerогенное действие было выявлено лишь через 50 лет после начала использования ацетилсалициловой кислоты в клинической практике. Целый ряд лекарственных препаратов фирмы-производители были вынуждены отзываться с рынка продаж в связи с выявленными в результате постмаркетингового мониторинга серьезными НЯ, которые не были обнаружены на этапах клинических испытаний этих ЛС. В ряде случаев препарат остается на рынке, однако в инструкцию ЛС добавляется предупреждение в черной рамке (Boxed Warnings) о серьезных НЯ препаратов. Так, в 2001 г. фирмой Bayer был отозван новый зарегистрированный гиполипидемический препарат – церивастатин в связи со значительным числом случаев рабдомиолиза (десятикратно превышавшим частоту этого НЯ по сравнению с другими статинами) при приеме этого препарата [18]. В 2004 г., спустя 5 лет после получения одобрения FDA, с фармацевтических рынков всех стран мира фирмой-производителем (Merck&Co., Inc.) был изъят оригинальный препарат класса нестероидных противовоспалительных средств рофекоксиб из-за существенного повышения риска сердечно-сосудистых осложнений при приеме этого ЛС [19]. По этой же причине и по настоятельной рекомендации FDA с рынка США был удален вальдекоксиб (Pfizer) [20], а регуляторные органы Европейского союза и США (EMA и FDA) потребовали внести соответствующие предупреждения в инструкции ко всем остальным препаратам группы коксибов.

По данным систематического обзора Onakproya I.J. и соавт. за период с 1953 по 2013 гг. в мире было отозвано 462 ЛС [21]. По данным американских ученых за 35 лет – с 1975 по 2009 гг. на рынок США было допущено 748 новых молекул ЛС, из них за этот период 32 ЛС были отозваны, а у 114 в инструкции были добавлены предупреждения в черных рамках (Boxed Warnings) о возможных жизнеугрожающих осложнениях [22].

По результатам аналогичного исследования, опубликованного в журнале BMJ, было выявлено, что с 2002 по 2011 гг. по требованию EMA с фармацевтического рынка Евросоюза отзывали 19 лекарственных препаратов [23]. Авторы подчеркивают, что за последнее десятилетие существенно улучшилась доказательная

база, на основании которой и были выявлены НЯ, послужившие причиной изъятия препаратов с рынка. Помимо данных РКИ и мета-анализов сбора этих сведений помогли наблюдательные исследования (случай-контроль, когортные и др.) [23].

Таким образом, результаты, полученные в наблюдательных исследованиях, в том числе и в регистрах, могут оказаться весьма полезны для пополнения базы сведений о НЯ лекарственной терапии. Регистры имеют целый ряд преимуществ в решении этой проблемы перед РКИ: в регистрах проводится наблюдение за большим количеством больных в течение продолжительного времени, причем, группы больных не ограничены жесткими критериями включения и исключения, и наблюдение ведется в условиях реальной клинической практики, при действии различных факторов, которые могут оказать влияние на переносимость и безопасность лекарственной терапии – возраста, сопутствующих заболеваний, приема других лекарственных препаратов, которые могут взаимодействовать между собой, употребления каких-то продуктов питания и прочих [17,23]. Поэтому использование метода регистра представляется весьма перспективным при изучении проблемы нежелательных лекарственных реакций в условиях реальной клинической практики.

Терминология и классификации нежелательных явлений

По определению Б.Е. Вотчала (1965) «любое действие лекарственного препарата, которое не отвечает задачам лечения, называется его побочным эффектом» [24].

Терминология по проблеме НЯ весьма разнообразна. Наиболее общим является понятие нежелательного явления (НЯ), заимствованное из стандарта ICH-GCP [25] – это любое неблагоприятное изменение состояния здоровья пациента, принимающего лекарственный препарат, причем независимо от выявления причинно-следственной связи между этими двумя фактами. Более узкими являются понятия побочного эффекта (ПЭ) и неблагоприятной лекарственной реакции (НЛР), которые включаются в обобщенный термин НЯ [26]. ПЭ обычно связан с фармакологическими свойствами препарата (например, избыточное снижение АД при использовании антигипертензивных средств), а к НЛР относятся действия препаратов, как правило, не связанные с их фармакологическими свойствами (например, развитие агранулоцитоза при приеме метамизола натрия). Термины «побочные реакции» (неблагоприятные реакции – adverse reactions) и «побочные эффекты» (неблагоприятные эффекты – adverse effects) взаимозаменяемы, за исключением того, что о реакциях говорят со стороны пациента, а об эффектах – в отношении ЛС [27,28].

Классификации НЯ также весьма многочисленны и разнообразны. НЯ подразделяют на группы в зависимости от тяжести, механизма развития, поражения различных систем органов и т.д. [27]

Наиболее часто используется классификация Meuboom R.H.B. и соавт., одобренная ВОЗ, в которой учитываются время развития НЯ, механизмы развития, прогнозируемость, клинические особенности [28]. Согласно данной классификации выделяют 4 типа НЛР:

- реакции типа А могут развиваться у любого человека, принимающего лекарственный препарат, они дозозависимы, предсказуемы, наиболее многочисленны – до 75%-80% всех НЛР.
- Реакции типа В развиваются лишь у чувствительных лиц, дозозависимы, непредсказуемы, составляют до 20% от всех НЛР (к ним относятся аллергические реакции, идиосинкразия, псевдоаллергия).
- На реакции типов С и Д приходится лишь 5% всех НЛР, к ним относятся эффекты при длительном применении (толерантность, синдром отмены, лекарственная зависимость) и отдаленные эффекты (терато-, канцерогенные, эмбриотоксичные и др.) [28,29].

Определение причинно-следственной связи – обязательный этап диагностического процесса при регистрации НЯ. Шкал для оценки вероятности связи препарат-НЛР очень много, наиболее известна шкала Наланж [30].

Цель исследования: в рамках амбулаторного ретроспективно-проспективного регистра ПРОФИЛЬ изучить НЯ лекарственной терапии – частоту регистрации, структуру, взаимосвязь с различными независимыми факторами.

Материал и методы

Исследование проведено на основании базы данных ретроспективно-проспективного регистра ПРОФИЛЬ – регистра специализированного кардиологического подразделения научно-исследовательского центра.

Для изучения проблемы НЯ в рамках регистра ПРОФИЛЬ были использованы регистрационные карты всех первичных больных, проведено анкетирование пациентов, у которых первичные визиты состоялись в 2014-2015 гг. На основании этих сведений создана база данных. В карте пациента была проанализирована информация о принимаемых лекарственных препаратах, их дозах, регулярности приема и наличии НЯ, а также необходимости в связи с этим отмены или замены препарата. В анкету входили вопросы, позволяющие оценить приверженность пациентов к терапии и переносимость применяемых препаратов. Исследовались случаи развития НЯ, отмеченные пациентами в анам-

незе или представленные в медицинских документах (амбулаторные карты, эпикризы). Выполнен анализ ретроспективных данных регистра.

Статистический анализ проведен с помощью пакета SPSS Statistics 20.0 (IBM, США) с использованием описательной статистики, параметрических и непараметрических аналитических методов для количественных и качественных переменных.

Статистический анализ выполнен на основании данных регистрационных карт пациентов регистра ПРОФИЛЬ. Результаты описательной статистики представлены в виде $M \pm \sigma$ (M – среднее значение, σ – среднеквадратичное отклонение) для количественных переменных с нормальным распределением; в виде Me (25%; 75%) (Me – медиана, 25% и 75% – соответствующие квартили) – для количественных переменных с распределением, отличным от нормального, в виде долей (процентов) – для качественных переменных. Для статистического анализа были использованы t -критерий Стьюдента, тест Манна-Уитни (для количественных переменных), критерий независимости χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера (для таблиц сопряженности 2×2), z -критерий для сравнения пропорций. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

За период с января 2011 г. по август (включительно) 2015 г. в регистр ПРОФИЛЬ был включен 1531 первичный пациент: 830 (54,2%) мужчин и 701 (45,8%) женщина. Медиана возраста пациентов составила 63 (54; 71) года. У 80,3% больных была диагностирована артериальная гипертензия (АГ), у 34,9% – ишеми-

ческая болезнь сердца (ИБС), верифицированная перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) и/или результатами коронароангиографии (КАГ), в 30,4% случаев были выявлены симптомы хронической сердечной недостаточности (ХСН), а у 14,7% – фибрилляция предсердий (ФП).

Из 1531 пациента различные НЯ были зарегистрированы у 223 (14,6%) больных, из них 103 женщины (15,3%) и 116 (14%) мужчин. Всего у 223 больных был зарегистрирован 301 случай НЯ: 223 случая зафиксированы однократно, 63 – двукратно, 15 – троекратно.

Средний возраст пациентов в группах с зарегистрированными НЯ и без них составил $65,0 \pm 10,8$ и $60,9 \pm 13,3$ лет, соответственно ($p < 0,0001$), т.е. пациенты с НЯ были значимо старше, чем больные без НЯ. Процентное соотношение мужчин и женщин было примерно одинаковым в обеих группах (рис. 1).

Наиболее часто у пациентов с НЯ, как и у всех пациентов регистра ПРОФИЛЬ, имелись следующие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ): артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ишемическая болезнь сердца (ИБС), причем эти заболевания встречались значимо чаще в группе пациентов с НЯ.

При более подробном анализе было выявлено, что пациенты с зарегистрированными НЯ значимо чаще по сравнению с пациентами без НЯ страдали АГ 3 степени, верифицированной ИБС, ХСН (табл. 1).

Наиболее часто НЯ регистрировались при приеме препаратов класса ингибиторов АПФ и ацетилсалициловой кислоты в дозах 50-100 мг/сут: в среднем по 15% от всех случаев НЯ (рис. 2).

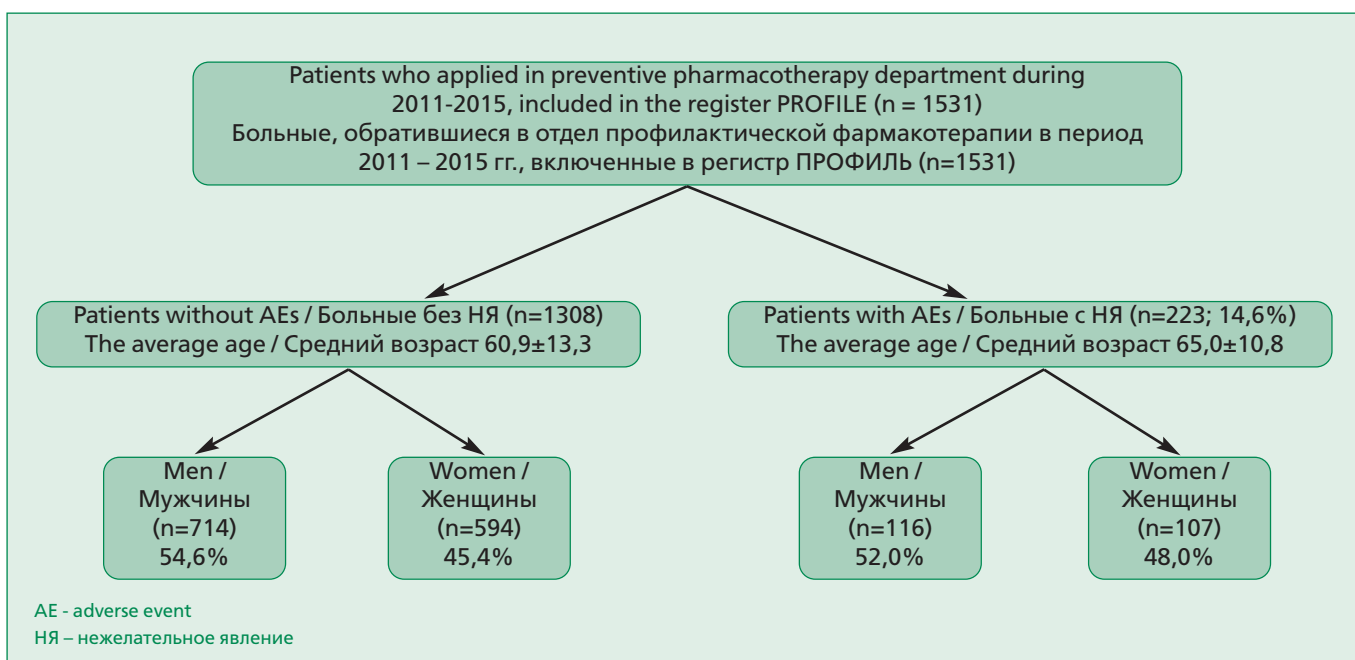


Figure 1. Characteristics of patients from the register PROFILE in the groups with and without AEs
Рисунок 1. Характеристика первичных пациентов регистра ПРОФИЛЬ в группах с НЯ и без НЯ

Table 1. CVD and AEs in patients of the PROFILE register
Таблица 1. ССЗ и НЯ у пациентов регистра ПРОФИЛЬ

Сердечно-сосудистые заболевания		Наличие НЯ (по данным карты пациента регистра)	
		нет	да
АГ, n (%)	1 ст	203 (15,5)	30 (13,5)
	2 ст	559 (42,7)	96 (43,0)
	3 ст	273 (20,9)	69 (30,9)***
	нет	273 (20,9)	28 (12,6)***
	Всего	1308 (100)	223 (100)
ИБС, n (%)	верифицирована	439 (33,6)	96 (43,0)*
	не верифицирована	51 (3,9)	7 (3,1)
	нет	818 (62,5)	120 (53,8)*
	Всего	1308 (100)	223 (100)
ИМ в анамнезе, n (%)	да	226 (17,3)	49 (22,0)
	нет	1082 (82,7)	174 (78,0)
	Всего	1308 (100)	223 (100)
ХСН, n (%)	нет	940 (72,0)	122 (55,0)***
	да	366 (28,0)	100 (45,0)
	Всего	1306 (100)	222 (100)
ФП, n (%)	нет	238 (56,4)	69 (62,7)
	да	184 (43,6)	41 (37,3)
	Всего	422 (100)	110 (100)

* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ по сравнению с аналогичным значением в противоположной группе
ИМ – острый инфаркт миокарда; ФП – фибрилляция предсердий

По структуре НЯ лидирующие позиции занимали различные аллергические реакции и симптомы со стороны ЖКТ (боли, тошнота, рвота, диарея и др.) (рис. 3).

При распределении пациентов на группы в зависимости от количества принимаемых препаратов была выявлена следующая зависимость: среди больных, не принимавших лекарственных препаратов, закономерно преобладала группа без НЯ, а среди больных, принимавших от 6 до 10 препаратов в день, было в 1,5 раза больше пациентов, у которых было зарегистри-

ровано хотя бы одно НЯ ($p < 0,0001$). У пациентов, принимавших от 1 до 5 лекарственных препаратов, значимых различий по числу больных в группах с НЯ и без НЯ выявлено не было (рис. 4).

Обсуждение

Регистр ПРОФИЛЬ является амбулаторным регистром специализированного кардиологического научного отдела, что определяет нозологический профиль наблюдающихся в рамках регистра пациентов. Частота ре-

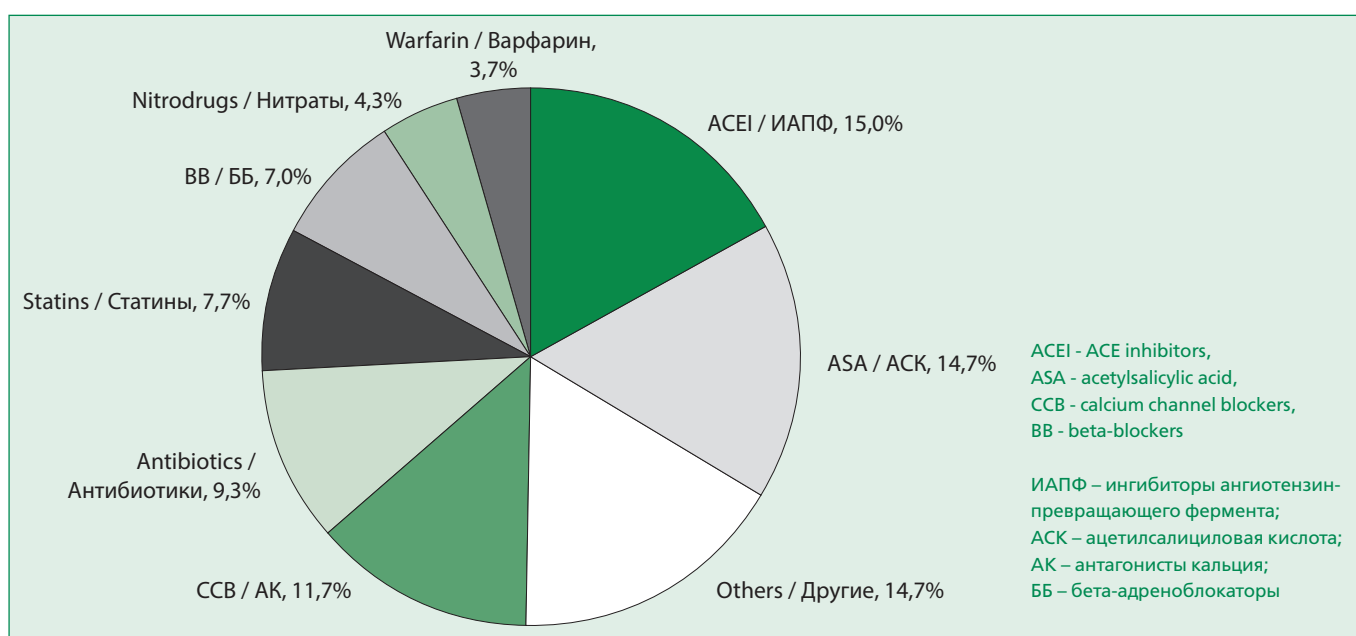


Figure 2. Drugs that cause adverse events in the PROFILE register
Рисунок 2. Лекарственные препараты, вызвавшие НЯ, в регистре ПРОФИЛЬ

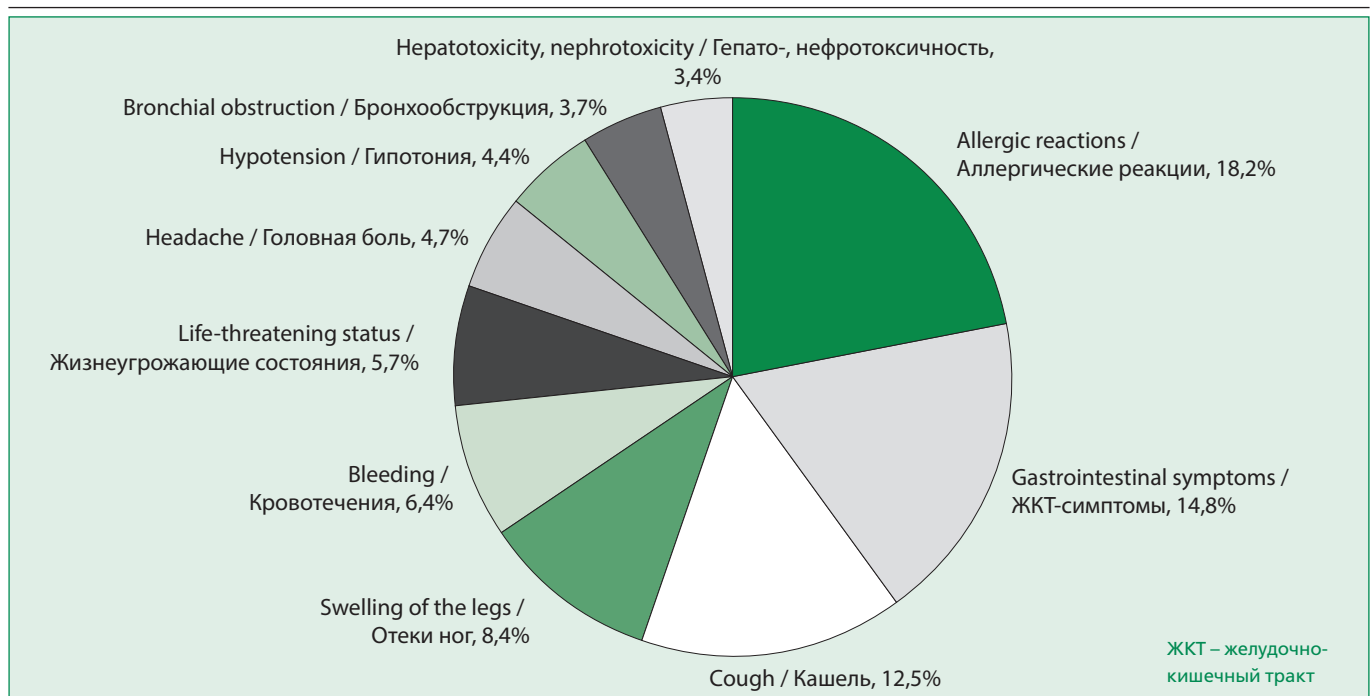


Figure 3. Structure of AEs in patients of the PROFILE register
Рисунок 3. Структура НЯ у первичных пациентов регистра ПРОФИЛЬ

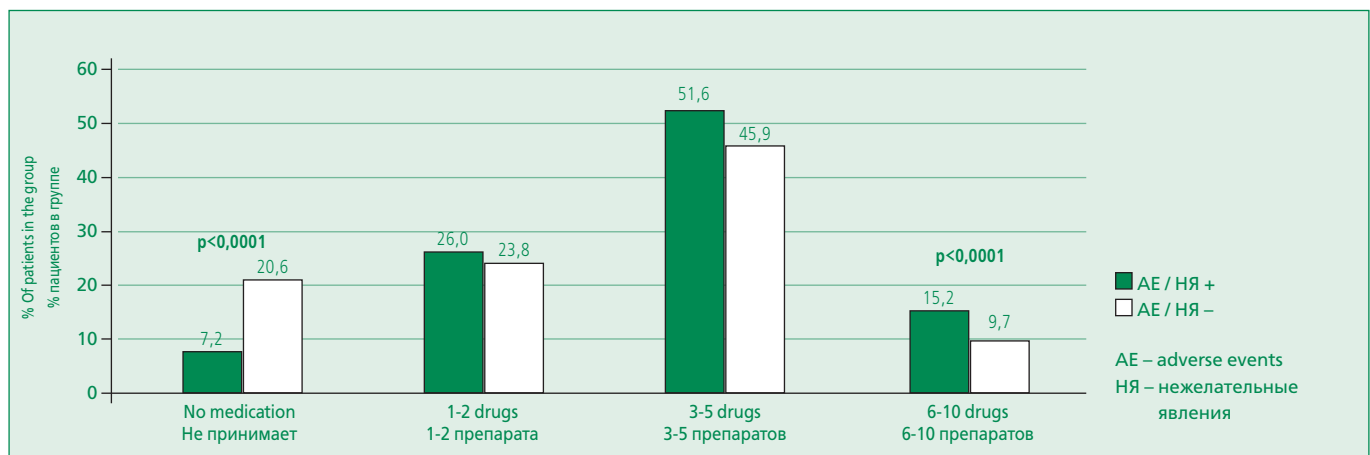


Figure 4. Comparison of patient groups (with registered AEs and without it), taking a different amount of drugs
Рисунок 4. Сравнение групп пациентов (с зарегистрированными НЯ и без них), принимающих разное количество препаратов

гистрации НЯ по результатам проведенного исследования составила около 15%, что меньше частоты выявления НЯ у пациентов стационаров, по данным Rutberg H. и соавт. – 20,5% [31], по результатам исследования Classen D.C. и соавт. – 33,2% [32]. Это, скорее всего, обусловлено тяжестью заболеваний госпитализированных больных, количеством назначаемых препаратов, а, возможно, применением одного из наиболее эффективных современных методов выявления НЯ – Global Trigger Tool, специального способа анализа медицинской документации [31,32]. Кроме того, в исследовании Rutberg H. и соавт. был приведен средний процент, учитывающий НЯ у больных хирургического

(26%) и терапевтического профиля (15%), последний совпадает с нашими результатами [31].

По данным проведенного исследования выявлено, что пациенты с зарегистрированными НЯ в анамнезе были старше больных без НЯ, у них чаще диагностировались АГ 3 степени, верифицированная ИБС и симптомы ХСН, что согласуется с данными литературы, подтверждающими, что частота выявления и тяжесть НЯ находятся в прямой зависимости от возраста пациента, тяжести основного заболевания [27,32,33]. Процентное соотношение по полу среди пациентов с НЯ в анамнезе и без НЯ в регистре ПРОФИЛЬ было приблизительно одинаковым, что согласуется с результа-

тами некоторых исследований [31]. По данным литературы НЯ лекарственных препаратов чаще развиваются у женщин [27,33]. Возможно, отсутствие значимого влияния фактора пола в нашем исследовании объясняется изначально большим количеством мужчин (54,2%) в регистре. Тем не менее, НЯ у женщин и по результатам нашего исследования тоже регистрировались несколько чаще, чем у мужчин: в 15,3% случаев против 14%, хотя различия и не достигли статистической значимости.

Обнаруженная нами более высокая частота НЯ в случаях полипрагмазии – приема пациентом более 6 препаратов, также подтверждается данными фармакоэпидемиологических исследований, проведенных в Шотландии и Нидерландах [34–36]. При приеме больным более 5 препаратов в день резко возрастает вероятность лекарственного взаимодействия, являющегося одной из ведущих причин развития неблагоприятных лекарственных реакций: при приеме до 5 ЛС в день НЯ развиваются в 4–5% случаев, а при лечении пятью и более лекарственными препаратами риск развития НЯ возрастает до 45–50%, достигая практически 100% при увеличении количества ЛС более 10 [34–36].

В исследовании Sánchez Muñoz-Torrero J.F. и соавт. при проведении многофакторного логистического регрессионного анализа не было выявлено влияния пола, возраста и количества назначенных препаратов на частоту НЯ. Значимыми факторами, повышающими риск НЯ, были длительность госпитализации более 12 дней, лекарственные взаимодействия и нарушение почечной функции [37]. Следует подчеркнуть, что в данном исследовании оценивались НЯ, которые возникли у больных в стационаре, что, вероятно, и объясняет специфику полученных авторами результатов. В то же время по результатам исследования Rutberg H. и соавт. именно возникновение НЯ удлиняло срок госпитализации на 5 дней, а не являлось следствием длительного пребывания в стационаре [31].

Среди ЛС, наиболее часто вызывавших НЯ у пациентов регистра ПРОФИЛЬ, были ингибиторы АПФ и аспирин. Это практически полностью согласуется с данными Passarelli M.C. и соавт., проводившими исследование НЯ у пациентов старше 60 лет, госпитализированных в стационар. Наибольшее число НЛР было зарегистрировано при приеме каптоприла – у 18,1% пациентов, получавших этот препарат [38]. По данным других авторов лидирующие позиции в провоцировании различных НЯ среди всех ЛС занимают антибиотики [27, 39]. В нашем исследовании антибактериальные препараты явились причиной НЯ в 9,3% случаев, что объясняется преимущественно кардиологическим профилем заболеваний у больных регистра ПРОФИЛЬ. Следует также отметить, что НЯ антибиотиков регистри-

ровались, в основном, при стационарном лечении больных (где НЛР на антибиотики составляли до 30% от всех НЯ [39]), в то время как ПРОФИЛЬ – это амбулаторный регистр, что также объясняет специфику пациентов и их лечения.

В структуре НЯ на первое место вышли различные аллергические реакции, отмеченные в 18,2% случаев, НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта, что характерно и для результатов других исследований НЛР [37], хотя у пациентов стационара лидирующую позицию среди НЯ занимает госпитальная инфекция [31]. Если же использовать классификацию НЯ, предложенную ВОЗ [28], то все остальные (за исключением аллергических) лекарственные осложнения будут отнесены к реакциям типа А и составят более 70% от всех случаев НЯ. Аллергические реакции должны быть классифицированы, как реакции типа В, и их частота, выявленная в нашем исследовании, согласуется с общими сведениями по данной классификации [28].

Заключение

Согласно первым результатам исследования в рамках регистра ПРОФИЛЬ было выявлено, что нежелательные явления лекарственной терапии у амбулаторных кардиологических больных выявляются приблизительно в 15% случаев, лидирующие позиции по частоте вызываемых неблагоприятных лекарственных реакций у пациентов с ССЗ принадлежат ингибиторам АПФ и ацетилсалициловой кислоте, а среди НЯ преобладают аллергические реакции и симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта. На переносимость лекарственного лечения оказывают влияние возраст пациента, тяжесть основного заболевания, количество принимаемых препаратов.

Таким образом, использование метода регистра позволяет дополнить сведения о безопасности различных лекарственных препаратов: частоте регистрации, структуре НЯ, факторах, оказывающих влияние на переносимость лекарственной терапии. Вероятно, что наиболее перспективной в изучении данной проблемы будет проспективная часть регистра ПРОФИЛЬ, в которой ожидается получить углубленные конкретные данные по нежелательным явлениям лекарственной терапии, в том числе по результатам анкетирования пациентов, и сведения о связи нежелательных эффектов лекарственных препаратов с качеством назначенного лечения.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts 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. Dorovskoi AV. Segments of the global pharmaceutical market: trends and contradictions. *Biznes-Inform* 2014; 9: 34-40. In Russian (Доровской А. В. Сегменты мирового фармацевтического рынка: тенденции и противоречия развития. Бизнес-информ; 2014, 9: 34-40).
2. Nalimov PA, Rudenko DJ. The global pharmaceutical market: the polarity of global health. *EKO (versossiyskiy ekonomicheskiy zhurnal)* 2015; 3: 116-28. In Russian (Налимов П.А. Руденко Д.Ю. Мировой фармацевтический рынок: полярность глобального здоровья. ЭКО (всероссийский экономический журнал) 2015, 3: 116-28).
3. Moore TJ1, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. *Arch Intern Med* 2007;167(16):1752-9
4. Wysowski DK, Swartz L. Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969-2002: the importance of reporting suspected reactions. *Arch Intern Med* 2005;165(12):1363-9.
5. The Russian pharmaceutical market. Issue January 2015. Moscow: DSM group; 2015. In Russian (Фармацевтический рынок России. Выпуск январь 2015. М.: DSM group; 2015).
6. Wester K, Jönsson AK, Spigset O, Druid H, Hägg S. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65: 573-9.
7. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-5.
8. Breckenridge A. The burden of adverse drug events. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80: 785-87.
9. Saedder EA, Lisby M, Nielsen LP, Bonnerup DK, Brock B. Number of drugs most frequently found to be independent risk factors for serious adverse reactions: a systematic literature review. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80(4):808-17.
10. Makary MA, Daniel M. Medical error—the third leading cause of death in the US. *BMJ* 2016; 353: i2139.
11. Rieder M, Ferro A. Adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80(4):613-4.
12. FDA. Reports Received and Reports Entered into FAERS by Year. (As of November 2015) Available at <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm070434.htm>. Checked by 17.06.2016.
13. Lepahin VK, Sturov NV, Astakhova AV. Methods of identification and registration of adverse drug reactions during their widespread use. *Trudnii Patsient* 2008; 9: 42-6. In Russian (Лепехин В.К., Стуров Н.В., Астахова А.В. Методы выявления и регистрации неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства в период их широкого применения. Трудный Пациент 2008; 9: 42-6).
14. Astakhova AV, Lepahin VK. Medications. Adverse side effects and safety control. Moscow: Eksmo; 2008. In Russian (Астахова А.В., Лепехин В.К. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. М.: Эксмо; 2008).
15. Norris S., Atkins D., Bruening W. et al. Selecting Observational Studies for Comparing Medical Interventions. Available at [p://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/196/454/Methods-GuideNorris_06042010.pdf](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/196/454/Methods-GuideNorris_06042010.pdf). Checked by 17.06.2016.
16. Gliklich R.E. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. Available at: <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/74/531/Registries%20nd%20ed%20final%20to%20Eisenberg%209-15-10.pdf>. Checked by 17.06.2016.
17. Martsevich SY, Drozdova LY, Kutishenko NP, Ginzburg ML. The registers as a way to study the effectiveness and safety of drugs. *Klinitsist* 2012; 3-4: 4-9. In Russian (Марцевич С.Ю., Дроздова Л.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л. Регистры как способ изучения эффективности и безопасности лекарственных препаратов. Клиницист 2012; 3-4: 4-9).
18. Furberg CD., Pitt B. Withdrawal of cerivastatin from the world market. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001; 2(5): 205-7.
19. Topol EJ. Failing the public health — Rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med* 2004;351(17): 1707-9.
20. Psaty B. M., Furberg C.D. COX-2 inhibitors — Lessons in drug safety. *N Engl J Med* 2005;352(11): 1133-5.
21. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. *BMC Medicine* 2016; 14: 1-11.
22. Frank <http://content.healthaffairs.org/content/33/8/1453.abstract> - aff-1 C, Himmelstein DU, Woolhandler S. et al. Era Of Faster FDA Drug Approval Has Also Seen Increased Black-Box Warnings And Market Withdrawals. *Health Aff* 2014; 33(8); 1453-9.
23. McNaughton R, Huet G, Shakir S. An investigation into drug products withdrawn from the EU market between 2002 and 2011 for safety reasons and the evidence used to support the decision-making. *BMJ Open* 2014;4: e004221
24. Votchal BE. Sketches of Clinical Pharmacology. Moscow: Medicine; 1965. In Russian (Вотчал Б.Е. Очерки клинической фармакологии. М.: Медицина; 1965).
25. Guideline for Good Clinical Practice. 1996 Available at http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf. Checked by 17.06.2016.
26. Improving pharmacovigilance practice beyond spontaneous reporting. *WHO Drug Information* 2004; 18(3): 203-6.
27. Kukes VG, ed. Clinical pharmacology: a textbook for high schools. 4th edition. Moscow: GEOTAR Media; 2009. In Russian (Кукес В.Г., редактор. Клиническая фармакология: учебник для вузов. 4-е издание. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2009).
28. Meyboom RHB, Lindquist M., Egberts ACG. An ABC of Drug-Related Problems. *Drug Safety* 2000; 22: 415-23.
29. Edwards IR, Biriell C. Harmonisation in pharmacovigilance. *Drug Safety* 1994; 10:93-102.
30. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol Ther* 1981; 30 (2): 239-45.
31. Rutberg H, Risberg MB, Sjö Dahl R. et al. Characterisations of adverse events detected in a university hospital: a 4-year study using the Global Trigger Tool method. *BMJ Open* 2014;4:e004879.
32. Classen DC, Resar R, Griffin F., et al. 'Global Trigger Tool' Shows That Adverse Events In Hospitals May Be Ten Times Greater Than Previously Measured. *Health affairs*. 2011; 30(4): 58
33. Belousov YB, Moiseyev VS, Lepahin VK. Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy: A Guide for Physicians. Moscow: Universum; 1993. In Russian (Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепехин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия: Руководство для врачей. М.: Универсум; 1993).
34. Cunningham G., Dodd T.R., Grant D.J., McMurdo M.E., Richards R.M. Drug-related problems in elderly patients admitted to Tayside hospitals, methods for prevention and subsequent reassessment. *Age Ageing* 1997; 26(5): 375-82.
35. Furniss L. Use of medicines in nursing homes for older people. *Advances in Psychiatric Treatment*, 2002, 8: 198-204
36. Manneke C.K., Derck F.H., de Ridder M.A., et al. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age Ageing* 2000; 29 (1): 35-9.
37. Sánchez Muñoz-Torrero JF, Barquilla P, Velasco R et al. Adverse drug reactions in internal medicine units and associated risk factors. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66(12):1257-64.
38. Passarelli MC, Jacob-Filho W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging* 2005;22(9):767-77.
39. Camargo AL1, Cardoso Ferreira MB, Heineck I. Adverse drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16395559> *Eur J Clin Pharmacol* 2006, 62(2):143-9.

Поступила: 31.05.2016

Принята в печать: 06.06.2016

ОТЧЕТ О ПРОВЕДЕНИИ КРУГЛОГО СТОЛА: «РЕГИСТРЫ В КАРДИОЛОГИИ: ОСНОВНЫЕ ПРАВИЛА ПРОВЕДЕНИЯ, СОВРЕМЕННЫЙ ОПЫТ И РЕЗУЛЬТАТЫ ИХ СОЗДАНИЯ В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»

С.Ю. Марцевич, М.М. Лукьянов, Н.П. Кутишенко*

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

Рассматриваются результаты круглого стола «Регистры в кардиологии: основные правила проведения, современный опыт и результаты их создания в различных регионах Российской Федерации» с участием специалистов из разных городов России, принимающих участие в проведении регистров различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Подчеркнута значимость современных регистров для оценки реального состояния профилактики, диагностики и лечения в различных структурах практической медицины, а также необходимость оперативного внедрения их выводов в практику с целью повышения качества оказания медицинской помощи, эффективности профилактики ССЗ и их осложнений.

Ключевые слова: круглый стол, регистры, сердечно-сосудистые заболевания.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(3):314-316

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-314-316>

Report on the round-table meeting: "Registers in cardiology: the basic rules of management, modern experience and the results of their creation in the various regions of the Russian Federation"

S.Yu. Martsevich, M.M. Loukianov, N.P. Kutishenko*

State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

The results of the round-table meeting "Registers in cardiology: the basic rules of management, modern experience and the results of their creation in the various regions of the Russian Federation" are presented. Experts from different cities of Russia, who were involved in carrying out the registers of various cardiovascular diseases (CVD) were among participants of the meeting. The importance of modern registers to assess the real state of prevention, diagnosis and treatment in the different institutions providing practical health care is stressed. The need in rapid implementation of register's conclusions into practice in order to improve health care quality and to increase efficiency of CVD and their complications prevention is indicated.

Keywords: round-table meeting, registers, cardiovascular diseases.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(3):314-316

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-314-316>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): NKutishenko@gnicpm.ru

В рамках Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России», проходившей в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины (ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава РФ), был проведен круглый стол «Регистры в кардиологии: основные правила проведения, современный опыт и результаты их создания в различных регионах Российской Федерации». На это мероприятие, прошедшее 10 мая 2016 г., съехались специалисты из разных городов России, принимающие участие в проведении регистров различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Методическое руководство всех этих регистров осуществляется ГНИЦПМ.

Круглый стол открыл директор ГНИЦПМ, проф. С.А. Бойцов. Во вступительном слове он подчеркнул значимость современных регистров для оценки реального состояния профилактики, диагностики и лечения в различных структурах практической медицины. Было подчеркнуто, что выводы, получаемые при проведении регистров, должны оперативно внедряться в практику с целью повышения качества

оказания медицинской помощи, эффективности профилактики ССЗ и их осложнений.

В выступлении проф. С.Ю. Марцевича «Современные регистры в кардиологии: возможности и перспективы» были кратко обозначены основные принципы организации и проведения современных регистров, особо была отмечена роль регистров в оценке соответствия реально получаемой пациентами медикаментозной терапии современным клиническим рекомендациям, а также путям повышения ее качества.

В сообщении группы авторов, представлявших различные города (Н.П. Кутишенко, А.В. Загребельный, Ю.В. Семенова – Москва, М.Л. Гинзбург – Люберцы, Л.Н. Малай – Хабаровск) «Возможности регистров в оценке различных аспектов приверженности к лечению больных с острым коронарным синдромом» были обобщены результаты трех регистров сердечно-сосудистых заболеваний (ЛИС, ЛИС-3, регистра острого коронарного синдрома в Хабаровске). Общее число больных составило около 1800. Несмотря на географические различия, частота применения кардиологических препаратов перед референсным событием была очень низкой. Промонстрирована важность оценки приверженности как комплексной проблемы, связанной не только с готовностью больного принимать лекарства, но и с желанием и возможностью врача назначать лекарства в соответствии с данными современной доказательной медицины.

В сообщении А.В. Захаровой и Ю.В. Лукиной (ГНИЦПМ) «Амбулаторно-поликлинический регистр ПРОФИЛЬ: ха-

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Лукьянов Михаил Михайлович – к.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ГНИЦ ПМ

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

характеристика включенных пациентов и сопоставлении с данными других амбулаторных регистров» была впервые подробно представлена характеристика регистра ПРОФИЛЬ, в который включаются больные, обращающиеся непосредственно в ГНИЦПМ с ССЗ (n=1531). Была представлена общая характеристика больных. В отличие от амбулаторно-поликлинического регистра «РЕКВАЗА» регистр специализированного учреждения отличается более молодым контингентом пациентов, равномерным гендерным соотношением, высокой долей пациентов с перенесенным ОИМ, низкой частотой пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и ишемической болезнью сердца (ИБС). Частота регистрации артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД) и фибрилляции предсердий (ФП) был примерно одинаковой в обоих регистрах.

Н.А. Захарова и А.В. Загребельный (ГНИЦПМ) в докладе «Анализ практики применения бета-адреноблокаторов у больных с ССЗ на амбулаторно-поликлиническом этапе» на примере назначения бета-адреноблокаторов (β -АБ) больным ССЗ, включенным в регистры РЕКВАЗА и ПРОФИЛЬ, продемонстрировали важность регистра как инструмента оценки качества терапии таких пациентов, ее соответствия современным клиническим рекомендациям и официальным инструкциям по применению лекарственных препаратов. Чаще всего β -АБ назначались при ИБС, после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), при ХСН и ФП, однако выбор конкретного β -АБ даже в специализированном медицинском учреждении не всегда соответствовал клиническим рекомендациям и принципам доказательной медицины.

Сотрудники ГНИЦПМ С.Н. Толпыгина и В.П. Воронина в сообщении «Факторы, определяющие среднесрочный и долгосрочный прогноз у больных стабильной ишемической болезнью сердца. Новые данные регистра «ПРОГНОЗ-ИБС» подытожили результаты длительного наблюдения (более 7 лет) за больными стабильной стенокардией напряжения, которым была сделана коронароангиография (в регистр включен 541 пациент). С помощью современных статистических методов была оценена прогностическая роль самых различных факторов, влияющих на ближайшие и отдаленные исходы болезни. Особая роль была отведена оценке прогностической роли теста с физической нагрузкой на тредмиле.

В презентации О.В. Лерман (ГНИЦПМ) и Л.П. Ивановой (кафедра эндокринологии РМАПО) «Результаты анкетирования пациентов с ожирением в рамках регистра ПРОФИЛЬ впервые представлены результаты опроса 150 больных ССЗ в сочетании с ожирением с помощью специально разработанной анкеты, позволяющей изучить отношение больных с ожирением к повышенной массе тела, а также самооценку реально потребляемой ими диеты. Выявлено, что среди пациентов с ССЗ 41,8% имели ожирение, а в структуре питания у них присутствовало неблагоприятное соотношение факторов, способных повлиять на метаболизм.

Сотрудники ГНИЦПМ Ю.В. Лукина и Н.А. Дмитриева в сообщении «Подходы к изучению побочных действий лекарств в рамках амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ» наглядно продемонстрировали основные методы оценки возникающих при приеме лекарств нежелательных явлений

(НЯ), установлению их связи с конкретным лекарственным препаратом, а также показали частоту возникновения побочных действий лекарств, назначавшихся в рамках регистра ПРОФИЛЬ (наиболее часто НЯ регистрировались при приеме ингибиторов АПФ, ацетилсалициловой кислоты, антагонистов кальция).

Сотрудники Люберецкой районной больницы №2 А.В. Фокина, Е.В. Даниэльс и Н.П. Кутишенко (ГНИЦПМ) в сообщении «Артериальная гипертензия и нарушение липидного обмена у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, перенесшими мозговой инсульт: частота выявления, влияние на прогноз, возможности медикаментозной коррекции» продемонстрировали, что эти два известных фактора риска у больных с острой стадией мозгового инсульта, а также в более отдаленные сроки наблюдения встречаются часто. Обращено особое внимание на реально использующиеся методы медикаментозной коррекции, которые на амбулаторном этапе наблюдения далеко не в полной мере соответствовали клиническим рекомендациям.

Врачи-кардиологи одной из московских поликлиник – Д.П. Сичинава и Е.П. Калайджян, а также Н.П. Кутишенко и проф. С.Ю. Марцевич (ГНИЦПМ) в докладе «Амбулаторный регистр пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда» впервые представили первые данные амбулаторно-поликлинического регистра больных, обратившихся на прием в поликлинику после перенесенного инфаркта миокарда (включено около 200 пациентов). Предполагается, что создание доступных алгоритмов оценки риска у таких больных поможет выделять больных, наиболее угрожаемых по развитию сердечно-сосудистых осложнений. Данная работа позволит определить реальную ситуацию с преемственностью назначаемой лекарственной терапии между стационаром и поликлиникой, будут выявлены факторы, влияющие на приверженность больных, перенесших ИМ, разработаны мероприятия, направленные на улучшение сотрудничества врача и пациента.

В докладе М.М. Лукьянова, А.В. Загребельного, Е.В. Кудряшова, Е.Н. Беловой, А.Д. Деева, Р.П. Мясникова, Е.В. Степиной (Москва) «Больные с сочетанной сердечно-сосудистой и сопутствующей патологией: особенности диагностики, лечения и исходов в медицинской практике» было представлено обобщение результатов амбулаторно-поликлинических регистров РЕКВАЗА (Рязань) и РЕКВАЗА ФП (Ярославль), а также госпитальных РЕКВАЗА-КЛИНИКА (Москва), РЕКВАЗА ФП (Москва), РЕКВАЗА ФП (Тула), РЕКВАЗА ФП (Курск). На основании полученных данных регистров, в которые было включено в общей сложности 9769 больных ССЗ, основное внимание было обращено на следующее: у 50,1% пациентов имели место 3-4 диагноза ССЗ (из числа АГ, ИБС, ХСН, ФП); среднее число лекарственных препаратов (ЛП), назначенных по поводу ССЗ, составило на амбулаторном этапе 2,3 и на госпитальном этапе – 4,9; назначения ЛП на амбулаторном и госпитальном этапах недостаточно соответствовали клиническим рекомендациям [особенно частота назначения антикоагулянтов при ФП – 23,6% и 53,7%, а также статинов больным, перенесшим острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) –

16,5% и 66,2%]. Выявлено статистически значимое повышение приверженности у больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией при увеличении числа назначенных ЛП с 2 до 5, и ее снижение при большем числе назначенных лекарств.

А.Н. Воробьев, К.А. Мосейчук, К.Г. Переверзева, М.М. Лукьянов, А.В. Загребельный в докладе «Пилотная часть амбулаторно-поликлинического регистра больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения: первые результаты» (Рязань, Москва) впервые представили результаты пилотного этапа двух амбулаторно-поликлинических регистров в г. Рязани (больных, перенесших ОНМК любой давности и впервые обратившихся в поликлинику после перенесенного ОНМК). Всего включено 250 пациентов, запланировано включение не менее 900 пациентов. Выявлено недостаточное качество медикаментозного лечения, было недостаточным соответствие лекарственных назначений клиническим рекомендациям.

В сообщении А.Н. Козминского, К.А. Мосейчук, К.Г. Переверзевой, Е.А. Правкиной, А.Н. Воробьева, С.С. Якушина (Рязань) «Хроническая сердечная недостаточность: диагностика и лечение в реальной практике по данным регистра РЕКВАЗА» по результатам анализа данных 2726 больных с диагнозом ХСН был показан недостаточный объем диагностических исследований (в т.ч. ЭХОКГ выполнена лишь в 35% случаев, функциональный класс не указан у 53% больных), а также недостаточная частота назначения ингибиторов АПФ/блокаторов рецепторов ангиотензина (77%) и β -АБ (45%).

Е.М. Позднякова и В.Вл. Якусевич (Ярославль) представили доклад «Фибрилляция предсердий в амбулаторной практике: что знаем, что делаем, что получаем. Результаты двухлетнего наблюдения пациентов в рамках регистра РЕКВАЗА-ФП в одной из поликлиник Ярославля». У 45,1% пациентов за время наблюдения была зафиксирована комбинированная конечная точка (смерть, развитие ИМ, мозгового инсульта, госпитализация по поводу ССЗ).

В докладе Е.В. Степиной, М.А. Бичуриной, Н.Н. Ключковой, Ю.В. Юзькова, Е.Н. Беловой, Е.В. Кудряшова, М.М. Лукьянова (Москва) «Характеристика больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью: медикаментозное лечение и исходы по результатам госпитального регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА» обобщены данные наблюдения 285 пациентов, выявлена большая частота наличия в анамнезе инфаркта миокарда и мозгового инсульта, чем у больных с ФП без комбинации диагнозов АГ, ИБС, ХСН. Показана недостаточная частота назначения прогноз-модифицирующей лекарственной терапии на догоспитальном и постгоспитальном этапах.

М.Н. Валиахметов, М.Н. Артемова, Д.Н. Жилин, К.Н. Надеждина, Е.Е. Федотова, Т.А. Гомова представили сообщение «Анализ медикаментозного лечения больных с фибрилляцией предсердий в многопрофильном стационаре: данные регистра РЕКВАЗА ФП – Тула». В госпитальный регистр больных с ФП включено 1225 человек, госпитализированных в 25 отделений Тульской областной клиниче-

ской больницы. Выявлена недостаточная частота назначения ряда групп лекарственных препаратов, в т.ч. при наличии обязательных показаний к их назначению (при отсутствии противопоказаний) в соответствии с клиническими рекомендациями. Антикоагулянты при ФП назначались лишь в 39,5% случаев на догоспитальном этапе и в 62,7% – на госпитальном. Частота соответствия назначенной лекарственной терапии клиническим рекомендациям в стационаре была недостаточной (72,3%), причем достоверно меньшей в отделениях хирургического профиля (62,2%), чем терапевтического (76,2%).

Ю.В. Масленникова, В.П. Михин, В.В. Савельева, Е.И. Звягинцева (Курск) сделали сообщение «Структура сердечно-сосудистых заболеваний и медикаментозной терапии у больных с фибрилляцией предсердий в условиях городской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Курска (данные регистра РЕКВАЗА ФП - Курск)». Среди 502 больных с ФП частота назначения антикоагулянтов в стационаре составила лишь 29%. Обращено внимание на то, что в 60% случаев скорость клубочковой фильтрации была снижена, причем наиболее часто при постоянной форме ФП (65%).

В обсуждении результатов прослушанных докладов принял участие проф. В.А. Евдаков, представляющий Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Минздрава РФ, который отметил, что практически все представленные на Круглом столе данные имеют значение как для практических врачей, так и для организаторов здравоохранения. Анализ данных регистров, по мнению В.А. Евдакова, – прямой путь к поиску путей совершенствования системы здравоохранения в целом и отдельных ее составляющих, в частности, улучшения качества медикаментозного лечения.

В итоговом заключении все участники Круглого стола пришли к выводу о том, что данные регистров ССЗ в различных регионах РФ дают возможность оценки качества диагностики и лечения в условиях реальной медицинской практики, позволяют конкретизировать и оптимизировать работу по повышению качества первичной и вторичной профилактики ССЗ на амбулаторном и госпитальном этапах. Это заключение затем было отражено в итоговой резолюции конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России», текст которой был представлен в Министерство здравоохранения РФ. Кроме того, была подчеркнута необходимость продолжения практики проведения круглых столов, рабочих совещаний по вопросам создания регистров ССЗ и обобщения их данных, неуклонного расширения состава участников и числа представляемых ими регионов РФ.

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

Поступила: 22.06.2016
Принята в печать: 22.06.2016

НОВЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ СУБКЛИНИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Ж.Д. Кобалава*, Ю.В. Котовская, А.В. Богомаз

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

Сердце анатомически и функционально связано с системой сосудов. Структурные и функциональные изменения в артериальном русле увеличивают постнагрузку на левый желудочек (ЛЖ) и могут изменять его функцию, приводя к адаптационной структурной перестройке ЛЖ. Систолическое артериальное давление (САД) в аорте, отражающее непосредственную нагрузку на ЛЖ, существенно отличается от САД в плечевой артерии за счет задержки появления отраженной волны в аорте. Левожелудочково-артериальное взаимодействие – концепция, которая помогает понять различные варианты «оптимального» функционирования сердечно-сосудистой системы, последствия изменений в артериальном русле для функции сердца. В обзоре приводятся методы анализа левожелудочково-артериального взаимодействия, клинические последствия его нарушения и эффекты антигипертензивной терапии, приводятся результаты собственных исследований.

Ключевые слова: центральное давление, отраженная волна, левожелудочково-артериальное взаимодействие, артериальная гипертензия, ремоделирование сердечно-сосудистой системы.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(3):317-324

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-317-324>

New methods of assessment of subclinical changes in the cardiovascular system in arterial hypertension

Zh.D. Kobalava*, Yu.V. Kotovskaya, A.V. Bogomaz

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

The heart is related with vascular system anatomically and functionally. Structural and functional changes in the arterial bed increase afterload on the left ventricle (LV), and can change its function, leading to the restructuring of the LV adaptation. Systolic blood pressure (SBP) in the aorta, directly reflecting the load on the LV, differs significantly from the SBP in the brachial artery due to delaying the occurrence of a reflected wave in the aorta. Left ventricular-arterial interaction is a concept that helps to understand the various options for the «optimal» functioning of the cardiovascular system, the effects of changes in the arterial bed to heart function. Methods of analysis of left ventricular-arterial interaction, clinical consequences of the breach and the effects of antihypertensive therapy are presented in the review; the results of the authors own studies are also presented.

Keywords: central arterial pressure, reflected wave, left ventricular-arterial interaction, arterial hypertension, remodeling of the cardiovascular system.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(3):317-324

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-317-324>

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

Введение

Сердце анатомически и функционально связано с системой сосудов. Структурные и функциональные изменения в артериальном русле увеличивают постнагрузку на левый желудочек (ЛЖ) и могут изменять его функцию, приводя к адаптационной структурной перестройке ЛЖ. Считается, что рутинно измеряемое систолическое артериальное давление (САД) в плечевой артерии отражает нагрузку на ЛЖ. Однако САД в аорте, оказывающее непосредственную нагрузку на ЛЖ, может существенно отличаться от САД в плечевой артерии за счет задержки появления отраженной волны в аорте. Более того, нагрузка на ЛЖ складывается из постоянного и пульсатильного компонентов – общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), комплаенса аорты и артерий, давления отраженной волны, и не может быть сведена только к САД. Повышенное АД приводит к структурным и функциональным изменениям

в артериальном дереве и сердце – атеросклерозу, повышению жесткости аорты, адаптивно-структурным изменениям как в артериях, так и ЛЖ. Таким образом, изменения в сосудистой системе и ЛЖ создают патофизиологическую основу для развития нескольких моделей адаптации ЛЖ при артериальной гипертензии (АГ), что может иметь значение как для патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, так и для модуляции ответа на лечение [1-3].

Целью настоящего обзора является анализ компонентов артериальной нагрузки на ЛЖ, методологические аспекты их оценки и вклада в структуру и функционирование ЛЖ при АГ. Также будет обсуждаться концепция левожелудочково-артериального взаимодействия (ЛЖАВ), приведены данные собственных исследований.

Прямые и отраженные волны

В течение каждого сердечного цикла поток крови, выбрасываемый в аорту, генерирует волны, которые распространяются по артериальному руслу с определенной скоростью и отражаются в многочисленных точках изменения сопротивления или жесткости артериальной стенки [4], затем сливаются вместе, и одной волной возвращаются к сердцу [5]. Обратные вторичные волны,

Сведения об авторах:

Кобалава Жанна Давидовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета РУДН

Котовская Юлия Викторовна – д.м.н., профессор, профессор той же кафедры

Богомаз Анна Викторовна – ассистент той же кафедры

образовавшиеся на периферии или сгенерированные феноменом реотражения, являются функционально незначимыми, так как появляются позже и имеют значительно меньшую амплитуду, чем главный компонент. Когда появление отраженной волны в аорте оптимально по времени, что обычно бывает у молодых здоровых людей, отраженные компоненты встречаются с прямой волной в восходящей части аорты в раннюю диастолу, способствуя коронарной перфузии. Когда артерии становятся жесткими (с возрастом или при наличии АГ [6,7], растет скорость распространения волн, и слияние прямой и отраженной волны сдвигается в сторону систолы. Это повышает САД и снижает диастолическое артериальное давление (ДАД) в восходящей аорте. Абсолютное повышение САД вследствие отраженной волны называют давлением прироста. Индекс прироста (или индекс аугментации) выражает давление прироста в процентах от пульсового давления.

Повышение жесткости аорты и скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) может оказывать разное влияние на давление аугментации в молодом и пожилом возрасте [8,9]. Данные исследования Anglo-Cardiff Collaborative Trial (АССТ), выполненного в большой популяции здоровых лиц, показали, что в молодом возрасте давление аугментации в большей мере связано с величиной отражения волны, а не с ее скоростью, тогда как у пожилых давление аугментации главным образом определяется более ранним возвращением отраженной волны, то есть большей СРПВ [8]. Инвазивные [10] и неинвазивные [8,11] исследования продемонстрировали, что давление отраженной волны вместе с гетерогенностью жесткости стенки на протяжении сосудистого русла [6] ответственны за рост систолического и пульсового давления от центральных к периферическим областям артериальной системы. Этот феномен, описанный в 1939 г. [12], известен как амплификация – результат раннего слияния отраженной волны с систолическим компонентом прямой волны за счет близкого расположения точек отражения. Клиническое значение амплификации заключается в том, что периферическое давление может не отражать реального давления в восходящей аорте, особенно у молодых людей. По данным исследования АССТ амплификация, выраженная как отношение плечевое/центрального АД, варьирует от 1,7 у людей моложе 20 лет до 1,2 у пациентов старше 80 лет. Когда используются абсолютные значения (различия между САД в плечевой артерии и аорте), амплификация варьирует от 20 до 7 мм рт.ст., соответственно [8]. Повышение центрального систолического давления с возрастом связано с сопутствующим увеличением жесткости аорты и повышением СРПВ, что приводит к уменьшению аортально-плечевой амплификации ввиду того, что перифери-

ческие артерии почти не подвержены возрастным изменениям из-за меньшей пропорции эластических волокон в их стенке [8,13]. Таким образом, центральное АД является интегральным показателем и отражает состояние всего сосудистого русла и более точно описывает нагрузку на ЛЖ [14].

Концепция прямых и отраженных волн, распространяющихся вдоль артериального русла, является общепринятой, но не единственной [15,16]. Используя так называемую «концепцию резервуара», авторы демонстрируют, что аортальное давление – это сочетание функции резервуара проксимального отдела аорты и колебания формы волны аортального потока, который в свою очередь связан с сокращением и расслаблением ЛЖ [15]. Используя данную модель на сердце собаки, они обнаружили, что «давление отраженных волн», как это ни парадоксально, распространяется в прямом направлении, и, таким образом, теория распространения волн была поставлена под сомнение. Эти концепции широко обсуждаются [16], ее недостатком считается, что она основывается на модели, представляющей артериальное русло как единую трубку. Большинство исследований поддерживает концепцию распространения волн вперед и назад по артериальному дереву, однако, требуются дальнейшие исследования.

Артериальный и желудочковый эластансы

Левожелудочно-артериальное взаимодействие изучалось многими авторами [17–19]. Относительно простая модель для анализа ЛЖАВ была предложена Sugaawa с соавт. в 1980 г. [20]. В этой модели ЛЖ представлен как эластическая полость, которая в течение сердечного цикла повышает свою жесткость до максимума к концу систолы [21]. При постоянной инотропии конечно-систолические точки ЛЖ петли «давление-объем», зарегистрированные в течение острого изменения преднагрузки или постнагрузки, описывают отношение конечно-систолического давления и объема. При этих условиях левожелудочковый эластанс (E_{es}) может быть определен количественно с помощью наклонной прямой, которая соединяет точки конечно-систолического давления петель «давление-объем» (рис. 1). E_{es} рассматривается как независимый от нагрузки индекс сокращения ЛЖ, но при этом E_{es} зависит от геометрических и биохимических свойств, которые лежат в основе жесткости ЛЖ. Чем больше масса ЛЖ, тем меньше внутренние размеры (концентрическая геометрия), что повышает E_{es} [22,23], ключевым геометрическим фактором «жесткости» является соотношение толщины стенки и внутреннего диаметра ЛЖ.

Артериальная нагрузка может быть так же оценена с точки зрения эффективной артериальной жесткости

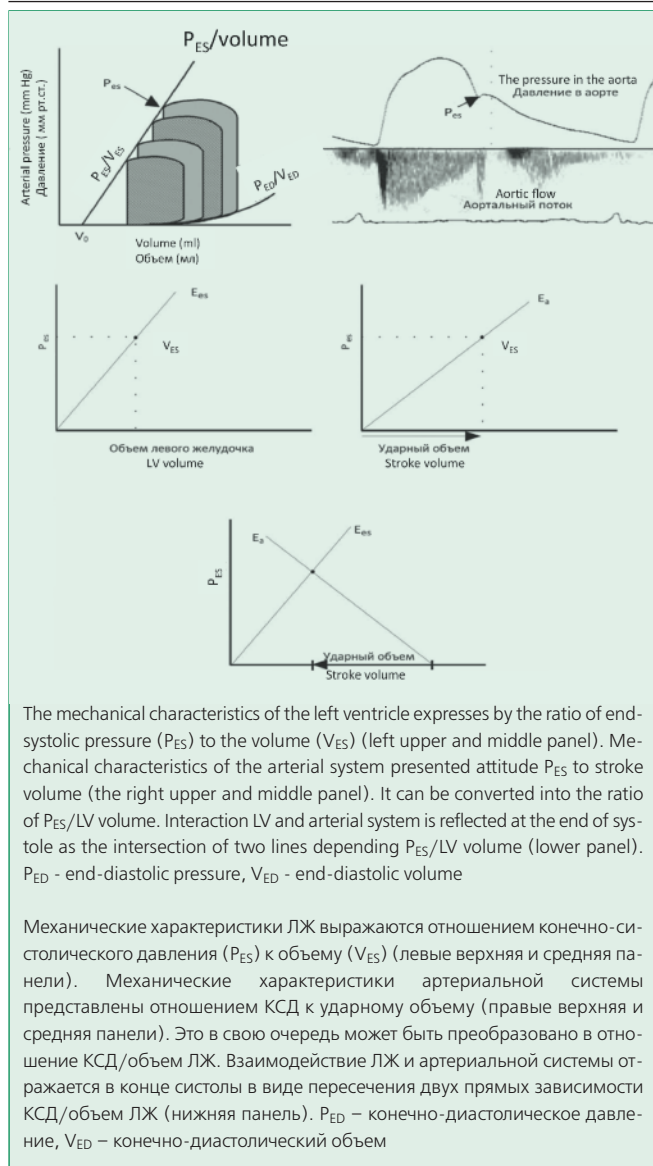


Figure 1. Schematic representation of the concept analysis of left ventricular-arterial interaction

Рисунок 1. Схематическое изображение концепции анализа левожелудочково-артериального взаимодействия

(E_a), и определяется как наклонная прямая отношения конечно систолического давления к ударному объему [20,24]. E_a является интегральным показателем и отражает статический и пульсатильный компоненты артериальной нагрузки и считается надежным индексом входного импеданса аорты, отражающего результирующее сосудистое сопротивление [25]. Сложные и разнообразие взаимосвязи между ударным объемом, общим периферическим сопротивлением сосудистым (ОПСС), аортальной жесткостью, отраженной волной и ЧСС и эффективным артериальным эластансом могут приводить к тому, что при высоком уровне АД могут быть зарегистрированы нормальные значения E_a [26]. Объяснено это может быть нивелированием вклада повышенных ОПСС и аортальной жесткости в E_a из-за на-

блюдаемого при АГ «геометрического фактора» в виде расширения корня аорты [27]. Поскольку ударный объем зависит от размеров тела, E_a также имеет прямую связь с антропометрическими характеристиками, поэтому для сравнения гетерогенных популяций необходимо индексировать E_a к площади поверхности тела [28].

Левожелудочково-артериальное взаимодействие может быть описано как отношение артериального и желудочкового эластансов [24], при этом ударный объем для заданного конечного диастолического объема ЛЖ может быть получен как пересечение двух прямых (рис. 1) [29].

С использованием этой модели было продемонстрировано, что ЛЖ производит максимальную внешнюю работу при заданной нагрузке, когда артериальный и желудочковый эластансы равны [24]. Если мы примем во внимание эффективность работы, выраженную отношением работы, произведенной сердцем во время сердечного выброса, к потреблению кислорода миокардом, то максимальная внешняя работа ЛЖ не будет соответствовать максимальной эффективности в условиях данной нагрузки [30]. У здоровых людей желудочковый эластанс почти в два раза больше, чем артериальный, что обеспечивает максимальную механическую эффективность работы ЛЖ по изгнанию крови [29]. У пациентов с умеренной сердечной недостаточностью, с фракцией выброса 40-59%, желудочковый эластанс почти равен артериальному, обеспечивая максимальный ударный объем от заданного конечного диастолического объема. У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и фракцией выброса меньше 40%, E_{es} составляет половину E_a , что в результате повышает потенциальную энергию и снижает эффективность работы ЛЖ (рис. 2). «Оптимальное» левожелудочково-артериальное взаимодействие в норме (обычно) направлено на повышение механической эффективности ЛЖ, тогда как у пациентов с умеренной сердечной недостаточностью желудочковые и артериальные компоненты функционируют с целью максимизировать внешнюю работу ЛЖ за счет механической эффективности [29, 30].

Такая модель применяется для оценки ЛЖАВ у здоровых людей [22, 31], у пожилых, и при патологических состояниях, таких как сердечная недостаточность [32,33], заболевания клапанов сердца [34], ишемическая болезнь сердца (ИБС) [35] и АГ [26,36]. Рекомендуемым диапазоном значений индекса ЛЖАВ, рассчитанного как E_a/E_{es} , является 0,5-1,0. Повышение этого индекса типично для сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса, снижение – для сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. При АГ снижение E_a/E_{es} является бессимптомным.

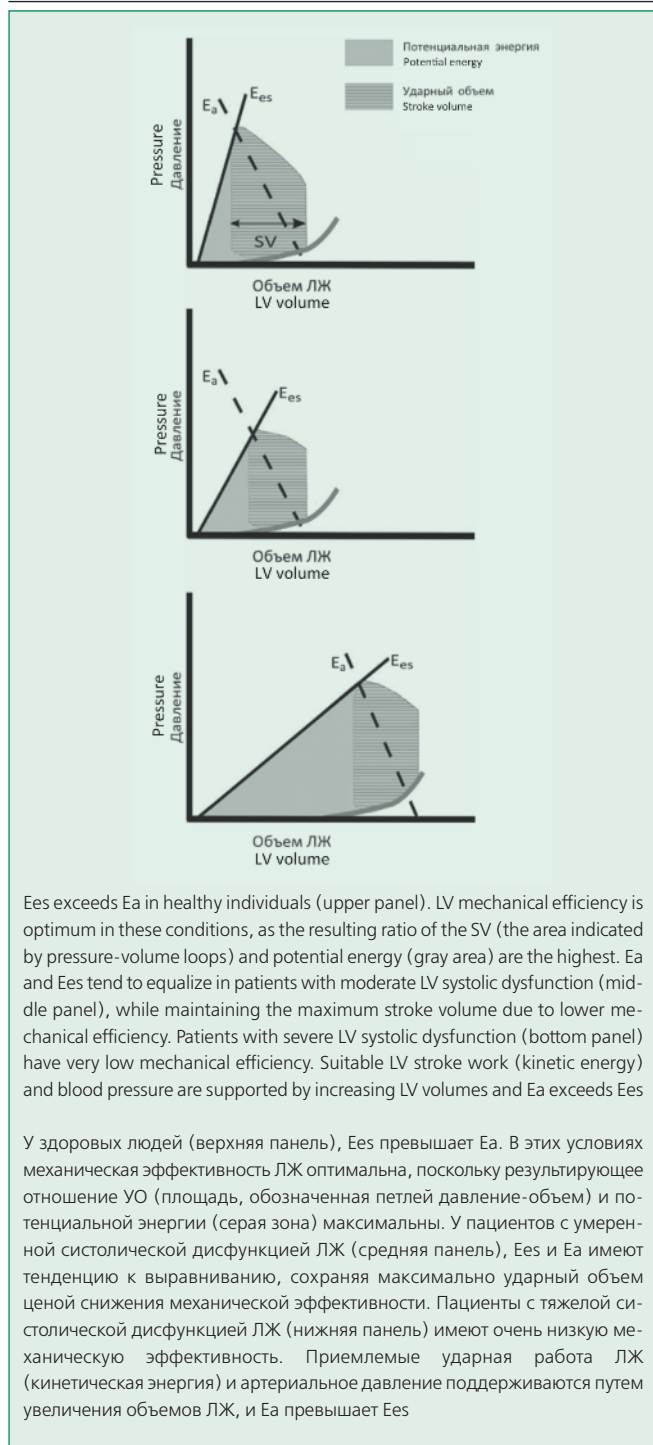


Figure 2. Left ventricular-arterial interaction in different conditions

Рисунок 2. Левожелудочково-артериальное взаимодействие в разных условиях

Давление отраженной волны и артериальная нагрузка

Форма волны давления, регистрируемая на центральных артериях, отражает работу сердца как насоса и артериальные характеристики (артериальную нагрузку). Амплитуда отраженной волны, оцененная как индекс аугментации, связана с аортальным импедан-

сом. Таким образом, увеличение амплитуды отраженных волн или их более раннее возвращение в аорту увеличивают нагрузку на ЛЖ и указывают на субоптимальное левожелудочково-артериальное взаимодействие. Изменение условий нагрузки из-за раннего отражения волн увеличивает потребление кислорода миокардом, в то время как сопутствующее снижение диастолического АД снижает коронарную перфузию [37]. Эта неблагоприятная комбинация способствует ишемии миокарда [38]. Раннее возвращение отраженных волн в центральные артерии может быть расценено как диссинхронизация работы внутриаортальной баллонной помпы, которая приводит к увеличению постнагрузки на ЛЖ и потребности миокарда в кислороде, одновременно приводя к снижению диастолического АД в восходящей аорте и, как следствие, перфузии миокарда.

Клинический вклад отраженных волн не ограничивается нагрузкой на ЛЖ и коронарной перфузией. На амплификацию может влиять АГ и связанные с ней изменения артерий.

Пациенты с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, такими как АГ, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, курение, или с уже имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями, характеризуются меньшей амплификацией независимо от возраста, пола, роста и ЧСС [8]. Кроме физических изменений в артериальной стенке, которые могут быть следствием воздействия этих факторов риска, острое повышение среднего АД может повышать артериальную жесткость и давление отраженной волны, и приводить к резкому снижению амплификации [39]. Накапливаются данные о различии антигипертензивных препаратов в отношении амплификации. Разница между плечевым и центральным пульсовым давлением может быть причиной того, что у ранее нелеченых пациентов с АГ регресс индекса массы миокарда ЛЖ через год лечения терапии был независимо взаимосвязан с увеличением амплификации, но не с уменьшением пульсового давления в плечевой артерии [40].

Влияние артериальной нагрузки на структуру и функции ЛЖ при АГ

Артериальная нагрузка влияет на структурное состояние ЛЖ, модулируя его адаптивный ответ. Имеются данные о разнообразии вариантов адаптации ЛЖ к АГ и их зависимости от характеристик гемодинамической нагрузки [1,2]. Так, концентрическое ремоделирование ЛЖ отражает состояние с низкой нагрузкой объемом [с низким ударным объемом (УО)], тогда как объемная перегрузка обычно ассоциируется с развитием эксцентрической гипертрофии. Более того, если концентрическая геометрия ЛЖ ассоциируется с высоким пе-

риферическим сопротивлением, то при эксцентрической гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) периферическое сопротивление существенно не повышено [1].

Пулсатильная нагрузка, оцененная по амплитуде отраженной волны (индекс аугментации или давление аугментации) – дополнительный стимул для развития ГЛЖ независимо от АД и периферического сосудистого сопротивления [41]. Эти данные подтверждаются в эксперименте с изменением артериальной нагрузки путем перевязки аорты у крыс на двух различных уровнях [42]. У крыс с аортой, перевязанной на дистальном уровне, кроме повышения давления в ЛЖ наблюдался выраженный прирост отражающего компонента аортального импеданса и значительное увеличение массы ЛЖ. У животных с перевязанным проксимальным участком аорты наблюдалось заметное повышение характеристического импеданса при сопоставимом подъеме АД, а повышения массы ЛЖ не отмечалось [42]. Это исследование подтверждает роль отраженных волн в качестве независимого стимула для развития ГЛЖ и предполагает, что артериальная жесткость как таковая не имеет большого влияния на массу миокарда ЛЖ. Клинические данные показывают, что у пациентов с АГ повышенная артериальная жесткость, оцененная по индексу “ β ” сонной артерии, не ассоциирована с повышением массы ЛЖ, но прямо взаимосвязана с относительной толщиной стенки ЛЖ. Более того, имеются данные небольшого исследования о том, что снижение массы миокарда ЛЖ на фоне антигипертензивной терапии, по крайней мере, частично связано с модификацией амплитуды и времени отраженной волны [43].

Пациенты с АГ и высоким эффективным артериальным эластансом имеют почти в три раза большую (30 против 9%) распространенность концентрического ремоделирования миокарда ЛЖ, чем пациенты с АГ и нормальным артериальным эластансом [26]. Повышение эффективного артериального эластанса связано не только с относительно небольшим размером полости ЛЖ, но и с большей относительной толщиной стенки в общей популяции [38]. Необходимы дальнейшие исследования в более широких группах наблюдения, чтобы подтвердить эти данные.

Диастолическая функция

Изменение артериальной нагрузки может оказывать существенное влияние на диастолическую функцию ЛЖ. Экспериментальные данные указывают на то, что функциональное взаимодействие между ЛЖ и артериальной системой происходит не только в систолу, но и в диастолу. Это, вероятно, связано, главным образом, с воздействием отраженных волн на процессы релаксации миокардиальных волокон и на коронарную перфузию [44].

Данные нескольких исследований в разных популяциях указывают на взаимосвязь между диастолической функцией ЛЖ и амплитудой и временем отраженных волн [44]. Следовательно, уменьшение амплитуды волны Е и изменение отношения Е/А, которое обычно наблюдается при трансмитральном доплеровском исследовании, при АГ может быть отражением физиологической реакции миокардиальных волокон на резкую перегрузку вследствие раннего возврата отраженной волны (расслабление миокарда, зависящее от нагрузки). При оценке диастолической функции по тканевой доплерографии Е’ также обратно зависит от артериальной нагрузки, и эта ассоциация наиболее отчетлива для конечной систолической нагрузки, которая опосредуется преимущественно систолическим отражением волн [45]. Эти данные указывают на то, что изменения трансмитрального потока, которые обычно наблюдаются у пожилых людей и при АГ (обе группы характеризуются повышением отраженной волны и поздним систолическим пиком), не обязательно являются следствием структурной жесткости миокарда, а могут быть функциональными, и, таким образом, потенциально обратимыми. Аналогичным образом, более высокая распространенность диастолической дисфункции и сердечной недостаточности с сохранной ФВ у женщин может быть связана как с увеличением отраженной волны, так и с более высокой артериальной жесткостью [46].

Поэтому терапия, направленная на уменьшение поздней-систолической сосудистой нагрузки и артериальной жесткости, может быть полезна для лечения пациентов с диастолической дисфункцией или сердечной недостаточностью с сохранной ФВ.

Систолическая функция

Эффекты отраженной волны на систолическую функцию ЛЖ изучены в основном на животных. Эти исследования продемонстрировали, что повышение пульсатильной нагрузки из-за раннего возвращения отраженных волн значительно снижает эффективность сокращения миокарда. В эксперименте на собаках было показано, что повышение пульсатильной нагрузки с использованием шунта Дакрона приводило к умеренному снижению ФВ (с 50 до 43%), при этом энергетические затраты на поддержание заданного УО, оцененные по потреблению кислорода, увеличивались на 20-40%. Эти данные были подтверждены [47] в другом исследовании, где было показано, что ранний возврат отраженной волны связан со снижением потока и внешней работы сердца.

Сократительная функция ЛЖ, оцененная по фракции укорочения, была снижена у больных АГ с концентрической ГЛЖ. Кроме того, у пациентов с АГ и повышенным артериальным эластансом, у которых часто

встречается концентрическая ГЛЖ и концентрическое ремоделирование ЛЖ, также было выявлено значимое уменьшение фракции укорочения [26]. Тем не менее, насосная функция ЛЖ, оцененная по ФВ и фракции укорочения эндокарда, была сохранена [26]. В другом исследовании [27] у пациентов с АГ и ГЛЖ было выявлено увеличение пикового ЛЖ эластанса в абсолютном выражении, однако после коррекции по массе ЛЖ он оказался значительно снижен. Эти данные позволяют предположить, что, несмотря на снижение сократимости, повышение массы миокарда ЛЖ и желудочкового эластанса уравнивают повышенную артериальную нагрузку и поддерживают соотношение Ea/Ees в пределах нормы. Соответственно, Borlaug с соавт. [48] показали, что после коррекции по конечному систолическому напряжению, у больных с неосложненной АГ фракция укорочения нормальна или даже увеличена, что обеспечивает нормальное левожелудочково-артериальное взаимодействие в условиях повышенной постнагрузки. Другие исследования также подтверждают наличие нормального ЛЖАВ в популяциях больных АГ с высокой распространенностью ГЛЖ. Таким образом, концентрическая гипертрофия ЛЖ может представлять адаптивный механизм, повышающий Ees для сохранения нормального ЛЖАВ. Аналогичный механизм имеет место у пожилых людей, у которых, несмотря на повышение Ea , ЛЖАВ может быть нормальным [49,50]. В этом случае компенсаторному повышению Ees способствует ассоциированное с возрастом концентрическое ремоделирование миокарда [1,50].

При изучении ЛЖАВ у 110 нелеченных больных с АГ 1-2 степени, I-II стадии (средний возраст 54 ± 7 лет, 66% мужчины) нами не выявлено ассоциаций с индексом массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и ММЛЖ, при этом у 57% пациентов имела ГЛЖ, а у 83% пациентов без ГЛЖ выявлялось концентрическое ремоделирование ЛЖ. Ea был достоверно выше в группе пациентов без ГЛЖ (1,85 против 2,1 мм рт.ст.хмл/м², $p \leq 0,05$), но в обеих группах его значения были в пределах нормы. Ees был повышен в обеих группах и достоверно не различался у пациентов с и без ГЛЖ (соответственно, 4,1 и 4,2 мм рт.ст.хмл/м²). Снижение $Ea/Ees < 0,5$, указывающее на нарушение ЛЖАВ, было выявлено у 65% с ГЛЖ и 59% без ГЛЖ. Возможно, отсутствие различий связано с большой пропорцией пациентов с концентрическим ремоделированием в группе без ГЛЖ.

Изменение ЛЖАВ и последующее сочетание сниженной сократимости и диастолической дисфункции может представлять патофизиологическую основу для прогрессирования СН с сохранной фракцией выброса, которая широко распространена при АГ.

Таким образом, даже если отношение Ea/Ees у этих пациентов может быть нормальным в покое, нарушение

левожелудочково-артериального взаимодействия может быть выявлено в течение нагрузки [45].

При изучении ответа параметров ЛЖАВ на изометрическую физическую нагрузку у 72 нелеченных пациентов с АГ выявлена гетерогенная реакция: у 46% пациентов значение Ea/Ees не изменилось при незначительном изменении эластансов; у 37% пациентов индекс Ea/Ees вырос за счет разнонаправленной реакции Ea (незначительный прирост) и Ees (значительное снижение); 17% пациентов отреагировали уменьшением индекса ЛЖАВ за счет повышения Ees при неизменном Ea . Важно отметить, что у пациентов с исходно нормальным Ea/Ees (35%) значения индекса либо не изменялись, либо снижались. В группе с исходно нарушенным низким Ea/Ees (65%) гетерогенность ответа была выше, при этом у 26% он повышался, достигая нормальных значений. Пациенты с «нормализацией» Ea/Ees характеризовались исходно наиболее высоким Ees , который снижался в ответ на нагрузку, что дает возможность считать такой тип реакции аномальным, поскольку утрачена возможность к дальнейшему повышению Ees в ответ на нагрузку.

В целом эти данные свидетельствуют о том, что в условиях, характеризующихся измененным Ea (АГ, старение, развитие гипертрофии ЛЖ и/или концентрического ремоделирования), сердце сохраняет насосную функцию ЛЖ (фракция выброса) и, повышая левожелудочковый эластанс, оптимизирует левожелудочково-артериальное взаимодействие ($Ea/Ees \leq 1$). Это происходит при меньших энергетических затратах, чем в условиях негипертрофированного сердца, при котором внешняя работа достигается за счет повышения сократимости, что является более энергетически затратным [36]. Однако это неблагоприятно в долгосрочной перспективе, так как способствует развитию сердечной недостаточности (СН) с сохранной ФВ.

Роль антигипертензивной терапии

Поскольку АГ ассоциирована с высоким риском сердечно-сосудистых событий, снижение артериального давления уменьшает этот риск. Это отчасти связано с замедлением прогрессирования повреждения органов-мишеней, но также может быть связано с улучшением левожелудочково-артериального взаимодействия. Снижение АД, независимо от использования лекарственных средств, снижает эффективный артериальный эластанс и индекс ЛЖАВ, позволяя улучшать механическую эффективность и уменьшать потребность миокарда в кислороде [51, 52]. Разные классы антигипертензивных средств действуют по-разному на отраженную волну и модули импеданса: после кратковременного использования вазодилататоры – блокаторы кальциевых каналов и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) улучшают все гемо-

динамические изменения, тогда как бета-адреноблокаторы (ББ) имеют неблагоприятный эффект. Более того, благоприятный эффект иАПФ по сравнению с ББ сохраняется длительное время, и связан с уменьшением отраженной волны. Это потенциально связано с обратным ремоделированием мелких артерий и ведет к снижению коэффициентов отражения [39]. Класс-специфическое влияние препаратов на центральную гемодинамику (с особым вниманием к ББ) может объяснить, по крайней мере, частично, разницу эффектов препаратов на смертность, а также структуру левого желудочка, что наблюдалось в исследованиях CAFE [53], REASON [54] и LIFE [55]. Поэтому ББ могут быть неоптимальными в качестве первой линии терапии при АГ, особенно у пациентов с повышенным пульсовым давлением. Следует также учитывать, что, по сравнению с бета-блокаторами, сосудорасширяющие препараты оказывают благоприятный эффект на амплификацию. Это означает, что одновременно со снижением плечевого пульсового давления они снижают центральное пульсовое давление больше, чем ББ [39].

При изучении влияния краткосрочной монотерапии бисопрололом с переходом на комбинированную терапию бисопрололом/амлодипином на характеристики центральной пульсовой волны и параметры ЛЖАВ у 28 пациентов с АГ нами было подтверждено, что монотерапия бета-блокатором приводит к менее выраженному снижению центрального САД по сравнению с периферическим, к повышению индекса аугментации. Переход на фиксированную комбинацию с амлодипином нивелирует эти изменения, эффективно снижая центральное САД и СРПВ. Анализ параметров ЛЖАВ показал, что монотерапия бисопрололом снижала E_{es} , не изменяя E_a . Переход на комбинацию с амлодипином привел к снижению E_a . Таким образом, фиксированная комбинация бисопролол/амлодипин не ухудшает

ЛЖАВ, поддерживая функционирование системы сердца и сосудов в оптимальном энергетическом режиме.

Снижение жесткости артерий может быть терапевтической мишенью, что снизит пульсатильную нагрузку на сосуды. Было продемонстрировано, что диуретики и иАПФ снижают толщину артериальной стенки и улучшают артериальный комплаенс посредством сокращения «рабочей» жесткости. Этот механизм может быть обоснованно применен ко всем антигипертензивным препаратам. Найдены новые фармакологические подходы по сокращению артериальной жесткости [56,57] и улучшению ЛЖАВ, но они все еще остаются недоступны в клинической практике.

Закключение

Изучение левожелудочково-артериального взаимодействия имеет важное значение для понимания широких аспектов АГ – от адаптации ЛЖ до терапевтических стратегий. Старая концепция, что АГ воздействует на ЛЖ только как перегрузка давлением, подверглась кардинальному пересмотру. Большое внимание уделяется роли пульсатильного компонента артериальной нагрузки и отраженной волны как модуляторов АГ-индуцированного изменения структуры и функции ЛЖ. Терапевтические стратегии должны учитывать влияние препаратов на различные компоненты артериальной нагрузки, чтобы способствовать регрессу гипертрофии левого желудочка и улучшать систолическую и диастолическую функции.

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Kobalava ZD. Ventricular-arterial interaction: influence of age, hypertension, and a role in the pathogenesis of heart failure. In: Kobalava ZD, Kotovskaya YV, Akhmetov RE, Goncharov IS. Hypertension in the XXI century: achievements, problems, prospects. Moscow: Bionika Media; 2013: 193-208. In Russian (Кобалава Ж.Д. Желудочно-артериальное взаимодействие: влияние возраста, артериальной гипертензии и роль в патогенезе сердечной недостаточности. В: Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Ахметов Р.Е., Гончаров И.С. Артериальная гипертензия в XXI веке: достижения, проблемы, перспективы. Москва: Бионика Медия; 2013: 193-208).
2. Mikhailov GV, Orlova YA, Ageev FT. Cardiovascular pairing: clinical significance, methods of assessment and the possibility of drug correction. Serdechnaya Nedostatochnost 2012; 13 (2): 111-7. In Russian (Михайлов Г.В., Орлова Я.А., Агеев Ф.Т. Сердечно-сосудистое сопряжение: клиническое значение, методы оценки и возможности медикаментозной коррекции. Сердечная Недостаточность 2012; 13(2):111-7).
3. Saba PS, Cameli M, Casalnuovo G, et al. Ventricular-vascular coupling in hypertension: methodological considerations and clinical implications. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2014; 15(11):773-87.
4. Westerhof N, Sipkema P, van den Bos GC, Elzinga G. Forward and backward waves in the arterial system. Cardiovasc Res 1972; 6:648-56.
5. Burattini R, Knowlton GG, Campbell KB. Two arterial effective reflecting sites may appear as one to the heart. Circ Res 1991; 68:85-99.
6. Avolio AP, Chen SG, Wang RP, et al. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. Circulation 1983; 68:50-8.
7. O'Rourke M. Arterial function in health and disease. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1982.
8. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the AngloCardiff Collaborative Trial (ACCT). J Am Coll Cardiol 2005; 46: 1753-60.
9. Baksi AJ, Treibel TA, Davies JE, et al. A meta-analysis of the mechanism of blood pressure change with aging. J Am Coll Cardiol 2009; 54:2087-92.
10. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries. London: Edward Arnold; 1990.
11. Kelly R, Karamanoglu M, Gibbs H, et al. Noninvasive carotid artery pressure wave registration as an indicator of ascending aortic pressure. J Vasc Med Biol 1989; 1:241-7.
12. Hamilton WF, Dow P. An experimental study of the standing waves in the pulse propagated through the aorta. Am J Physiol 1939; 125:48-59.
13. O'Rourke MF, Kelly RP, Avolio AP. The arterial pulse. Philadelphia: Lea & Febiger; 1992.
14. Nichols WW, O'Rourke MF, Avolio AP, et al. Effects of age on ventricular-vascular coupling. Am J Cardiol 1985; 55:1179-84.
15. Tyberg JV, Bouwmeester JC, Shrive NG, Wang JJ. Cross Talk opposing view: forward and backward pressure waves in the arterial system do not represent reality. J Physiol 2013; 591:1171-3.
16. Westerhof N, Westerhof BE. CrossTalk proposal: Forward and backward pressure waves in the arterial system do represent reality. J Physiol 2013; 591(5):1167-9.
17. Rogoza AN, Heymets GI, Pevzner A., et al. Key factors circulatory instability in the orthostatic test: the possibility of objective analysis. Izvestiya YuFU. Tekhnicheskie nauki 2000; 4: 112-5. In Russian (Рогоза А.Н., Хейметс Г.И., Певзнер А.В., и др. Ключевые факторы неустойчивости системы кровообращения при ортостатических пробах возможности объективного анализа. Известия ЮФУ. Технические науки 2000;4:112-5).
18. Legkonogov AV, Kubyshkin VF, Heymets GI, et al. Echocardiographic evaluation of the pumping function of the heart by means of post-exercise performance. Kardiologiya 1992; 6: 68-70. In Russian (Лерконогов А.В., Кубышкин В.Ф., Хейметс Г.И., и др. Эхокардиографическая оценка насосной функции сердца с помощью постнагрузочных характеристик. Кардиология 1992; 6: 68-70).
19. Rahimov SE, Sakharov MP, Trubetskoy AV, Ponomarev YA. Ways to assess the contractility of the heart and heart muscle. Vestnik AMN SSSR 1988; 5: 59-67. In Russian (Рахимов С.Э., Сахаров М.П., Трубейской А.В., Пономарев Ю.А. Пути оценки сократительной способности сердца и сердечной мышцы. Вестник АМН СССР 1988; 5: 59-67).
20. Sunagawa K, Maughan WL, Burkhoff D, Sagawa K. Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. Am J Physiol 1983; 245:H773-80.
21. Suga H. Theoretical analysis of a left-ventricular pumping model based on the systolic time-varying pressure-volume ratio. IEEE Trans Biomed Eng 1971; 18:47-55.
22. Chantler PD, Lakatta EG, Najjar SS. Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise. J Appl Physiol 2008; 105:1342-51.
23. Sunagawa K, Maughan WL, Sagawa K. Optimal arterial resistance for the maximal stroke work studied in isolated canine left ventricle. Circ Res 1985; 56:586-95.
24. Kelly RP, Ting CT, Yang TM, et al. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. Circulation 1992; 86:513-21.
25. Saba PS, Ganau A, Devereux RB, et al. Impact of arterial elastance as a measure of vascular load on left ventricular geometry in hypertension. J Hypertens 1999; 17:1007-15.
26. Mitchell GF. Arterial stiffness and wave reflection in hypertension: pathophysiologic and therapeutic implications. Curr Hypertens Rep 2004; 6:436-41.
27. Saba PS, Roman MJ, Ganau A, et al. Relationship of effective arterial elastance to demographic and arterial characteristics in normotensive and hypertensive adults. J Hypertens 1995; 13:971-7.
28. Sasayama S, Asanoh H. Coupling between the heart and arterial system in heart failure. Am J Med 1991; 90:145-185.
29. Little WC, Pu M. Left ventricular-arterial coupling. J Am Soc Echocardiogr 2009; 22:1246-8.
30. Starling MR. Left ventricular-arterial coupling relations in the normal human heart. Am Heart J 1993; 125:1659-66.
31. Hayward CS, Kalnins WV, Kelly RP. Gender-related differences in left ventricular chamber function. Cardiovasc Res 2001; 49:340-50.
32. Nikolaeva OA, Zhironov IV, Uskash TM, Tereshchenko SN. Cardiovascular pairing: modern methods of assessment, predictive value and clinical applications in acute decompensation of chronic heart failure. Meditsinskiy Vestnik Severnogo Kavkaza 2015; 10 (4): 12-8. In Russian (Николаева О.А., Жиронов И.В., Ускаш Т.М., Терещенко С.Н. Сердечно-сосудистое сопряжение: современные методы оценки, прогностическая значимость и возможности клинического применения при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Медицинский вестник северного Кавказа 2015; 10(4):12-8).
33. Devlin WH, Petrusa J, Briesmiester K, Montgomery D, Starling MR. Impact of vascular adaptation to chronic aortic regurgitation on left ventricular performance. Circulation 1999; 99:1027-33.
34. Dikur ON, Poltavskaya MG, Giverts IJ, et al. Ventricular-arterial pairing with chronic heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction. Kardiologiya i Serdechno-sosudistaya Khirurgiya 2014; 4 (7): 59-68. In Russian (Дикур О.Н., Полтавская М.Г., Гиверц И.Ю., и др. Желудочно-артериальное сопряжение при хронической сердечной недостаточности с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка. Кардиология и Сердечно-сосудистая Хирургия 2014; 4(7):59-68).
35. Rinder MR, Miller TR, Ehsani AA. Effects of endurance exercise training on left ventricular systolic performance and ventriculoarterial coupling in patients with coronary artery disease. Am Heart J 1999; 138:169-74.
36. Nitenberg A, Antony I, Loiseau A. Left ventricular contractile performance, ventriculoarterial coupling, and left ventricular efficiency in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. Am J Hypertens 1998; 11:1188-98.
37. Nichols WW, O'Rourke MF. Wave reflection and myocardial oxygen supply and demand. In: Nichols W, O'Rourke M, Vlachopoulos C. McDonald's blood flow in the arteries. theoretical, experimental and clinical principles. London: Edward Arnold; 1998: 218-9.
38. Pedrinelli R, Ballo P, Fiorentini C, et al. Hypertension and stable coronary artery disease. J Cardiovasc Med 2013; 14:545-52.
39. Avolio AP, Van Bortel LM, Boutouyrie P, et al. Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' opinion and review of the data. Hypertension 2009; 54:375-83.
40. Hashimoto J, Imai Y, O'Rourke MF. Indices of pulse wave analysis are better predictors of left ventricular mass reduction than cuff pressure. Am J Hypertens 2007; 20:378-84.
41. Iketani T, Iketani Y, Takazawa K, Yamashina A. The influence of the peripheral reflection wave on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. Hypertens Res 2000; 23:451-8.
42. Kobayashi S, Yano M, Kohno M, et al. Influence of aortic impedance on the development of pressure-overload left ventricular hypertrophy in rats. Circulation 1996; 94:3362-8.
43. Hashimoto J, Westerhof BE, Westerhof N, et al. Different role of wave reflection magnitude and timing on left ventricular mass reduction during antihypertensive treatment. J Hypertens 2008; 26:1017-24.
44. Chung CS, Strunc A, Oliver R, Kovač SJ. Diastolic ventricular-vascular stiffness and relaxation relation: elucidation of coupling via pressure phase plane-derived indexes. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006; 291:H2415-H2423.
45. Borlaug BA, Melenovsky V, Redfield MM, et al. Impact of arterial load and loading sequence on left ventricular tissue velocities in humans. J Am Coll Cardiol 2007; 50:1570-7.
46. Canepa M, Alghatirif M, Strait JB, et al. Early contribution of arterial wave reflection to left ventricular relaxation abnormalities in a communitydwelling population of normotensive and untreated hypertensive men and women. J Hum Hypertens 2014; 28:85-91.
47. Zannoli R, Schiereck P, Celletti F, et al. Effects of wave reflection timing on left ventricular mechanics. J Biomech 1999; 32:249-54.
48. Borlaug BA, Lam CSP, Roger VL, et al. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol 2009; 54:410-8.
49. Fox JM, Maurer MS. Ventriculoarterial coupling in systolic and diastolic heart failure. Curr Heart Fail Rep 2005; 2:204-11.
50. Chen CH, Nakayama M, Nevo E, et al. Coupled systolic-ventricular and vascular stiffening with age: implications for pressure regulation and cardiac reserve in the elderly. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 1221-7.
51. Lam CSP, Shah AM, Borlaug BA, et al. Effect of antihypertensive therapy on ventricular-arterial mechanics, coupling, and efficiency. Eur Heart J 2013; 34:676-83.
52. Osranek M, Eisenach JH, Khandheria BK, et al. Arterioventricular coupling and ventricular efficiency after antihypertensive therapy: a noninvasive prospective study. Hypertension 2008; 51:275-81.
53. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation 2006; 113:1213-25.
54. de Luca N, Asmar RG, London GM, et al., REASON Project Investigators. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. J Hypertens 2004; 22:1623-30.
55. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359:995-1003.
56. Mitchell GF, Izzo JL Jr, Lacourcière Y, et al. Omapatrilat reduces pulse pressure and proximal aortic stiffness in patients with systolic hypertension: results of the conduit hemodynamics of omapatrilat international research study. Circulation 2002; 105:2955-61.
57. Kass DA, Shapiro EP, Kawaguchi M, et al. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker. Circulation 2001; 104:1464-70.

Поступила: 21.04.2016
Принята в печать: 17.06.2016

ПРОБЛЕМА НАЗНАЧЕНИЯ СТАТИНОВ БОЛЬНЫМ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И СОПУТСТВУЮЩИМИ БОЛЕЗНЯМИ ПЕЧЕНИ. ЧТО ПРЕПЯТСТВУЕТ ПРЕОДОЛЕНИЮ СТАТИНОФОБИИ?

С.Н. Бельдиев*

Тверской государственный медицинский университет. 170100, Тверь, ул. Советская, 4

Согласно результатам недавно проведенного исследования достаточно часто, а в ряде случаев и необоснованно российские врачи считают невозможным назначение статинов пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующими хроническими болезнями печени.

Анализ отечественных публикаций последних лет позволяет выделить следующие факторы, которые могут препятствовать преодолению статинофобии: 1) фрагментарное и противоречивое изложение проблемы «Статины и печень» в российских клинических рекомендациях по ведению больных с высоким сердечно-сосудистым риском; 2) распространенное мнение об изолированном повышении трансаминаз в ответ на прием статинов как о показателе «цитолитического синдрома»; 3) неоправданно завышенная оценка гипополипидемической эффективности комбинированной терапии малыми дозами статинов и урсодезоксихолевой кислоты; 4) представление о недопустимости применения статинов у пациентов с уровнем сывороточных трансаминаз более трех верхних границ нормы.

Для преодоления указанных недостатков и заблуждений представляется целесообразным создание национальных клинических рекомендаций по применению статинов у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с сопутствующими заболеваниями печени и/или с повышенным уровнем трансаминаз.

Ключевые слова: статины, дислипидемия, высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, нарушение функции печени, урсодезоксихолевая кислота, безопасность терапии.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(3):325-330

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-325-330>

The problem of statin use in patients with cardiovascular diseases and concomitant liver diseases. What prevents overcoming statinophobia?

S.N. Bel'diev*

Tver State Medical University. Sovetskaja ul. 4, Tver, 170100 Russia

According to a recent study, Russian physicians often and sometimes unreasonably find it impossible to use statins in patients with cardiovascular diseases and concomitant chronic liver diseases.

Analysis of domestic publications of recent years reveals the following factors which can impede overcoming statinophobia: 1) fragmentary and contradictory statement of the problem "Statins and liver" in Russian clinical guidelines for management of patients with high cardiovascular risk; 2) common perception that isolated transaminase increase in response to statin therapy is an indicator of "cytolysis" or "cytolytic syndrome"; 3) unreasonably overestimated lipid-lowering activity of combination therapy with low doses of statins and ursodeoxycholic acid; 4) view of the inadmissibility of statin use in patients with transaminase levels more than three upper limit of normal.

To overcome these shortcomings and mistakes it seems appropriate to issue national clinical guidelines on statin use in high cardiovascular risk patients with underlying liver disease and/or with elevated transaminases.

Keywords: statins, dyslipidemia, high risk of cardiovascular disease, liver diseases, ursodeoxycholic acid, the safety of therapy.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(3):325-330

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-325-330>

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

Введение

Во втором номере журнала «Рациональная фармакотерапия в кардиологии» за 2015 г. опубликована статья С.Ю. Марцевича и соавт. «Проблема назначения статинов больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующими болезнями печени. Что о ней думают практические врачи?» [1]. Проведя одномоментное анкетирование случайной выборки врачей, авторы установили, что 22,9% опрошенных полностью исключают возможность назначения статинов пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), если у них выявлены сопутствующие заболевания печени, а 70% считают возможным назначение статинов пациентам с заболеваниями печени только при определенных условиях. Из этих 70% только треть, преимущественно

терапевты, готовы назначить статины при допустимом исходном изменении трансаминаз [<3 -х верхних границ нормы (ВГН)], а почти половина рассматривает возможность назначения статинов при сопутствующих заболеваниях печени только в случае нормального уровня трансаминаз сыворотки крови [1]. Причем из тех же 70% врачей почти каждый третий считает допустимым применение статинов у пациентов с ССЗ и сопутствующими болезнями печени только при условии одновременного приема гепатопротекторов [1].

Обсуждая результаты опроса, авторы статьи отмечают, что современные клинические рекомендации и официальные инструкции по применению статинов не считают статины противопоказанными при хронически протекающих заболеваниях печени, если только при этом не наблюдается существенного повышения уровня трансаминаз, превышающего ВГН более чем в 3 раза [1]. Кроме того, как подчеркивают авторы, в настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что у пациентов

Сведения об авторе:

Бельдиев Сергей Николаевич – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ФДПО ТГМУ

с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений умеренное повышение активности ферментов печени не должно служить барьером для назначения статинов даже в высоких дозах [1]. Обращает внимание, что эти положения подкреплены в статье ссылками на зарубежные литературные источники: клинические рекомендации, подготовленные Национальной липидной ассоциацией США (National Lipid Association – NLA; 2006) [2, 3], и опубликованную в 2013 г. работу с анализом данных исследования IDEAL [4].

В этой связи можно предположить, что опрошенные врачи в большинстве своем не знакомы с указанными источниками и, отвечая на вопросы анкеты, скорее всего, опирались на отечественные публикации. Последнее же, с нашей точки зрения, весьма противоречиво освещают проблему назначения статинов больным с ССЗ и сопутствующими болезнями печени.

Неоднозначность отечественных клинических рекомендаций

В Национальных рекомендациях по эффективности и безопасности лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике ССЗ (2011) в разделе «Контроль безопасности длительной гиполипидемической терапии» говорится: «По заключению экспертов NLA при исходно повышенной активности печеночных тестов, а также при хронических заболеваниях печени, включая неалкогольный стеатогепатит, статины могут применяться без повышенного риска повреждения печени. Лишь декомпенсированный цирроз, острая печеночная недостаточность и активные заболевания печени (гепатиты) являются абсолютным противопоказанием для лечения статинами. Если появились признаки активного заболевания печени (симптомы желтухи, усталость, недомогание, летаргия), статины нужно отменить» [5]. Казалось бы, все однозначно. Вместе с тем, ранее приводится таблица «Основные классы гиполипидемических препаратов», из которой следует, что при острых или хронических заболеваниях печени статины противопоказаны [5]. Причем в таблице не поясняется, о каких формах острых или хронических заболеваний печени идет речь, вследствие чего можно ошибочно предположить, что любые заболевания печени являются противопоказанием к применению статинов. Остается надеяться, что читатель обратит внимание не только на таблицу, выделенную цветом и полужирным шрифтом, но и на фрагмент с заключением экспертов NLA, никак не выделенный в тексте, и к тому же расположенный в другом разделе рекомендаций.

В рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (V пересмотр; 2012) отмечается: «Статины противопоказаны при заболеваниях печени

в активной фазе, гиперферментемии любой этиологии (повышение активности АСТ и АЛТ >3 ВГН)... С осторожностью нужно назначать статины лицам с заболеваниями печени в анамнезе, жировым гепатозом с умеренной гиперферментемией» [6]. На первый взгляд, все понятно: при умеренной гиперферментемии (АЛТ/АСТ <3 ВГН) больным с хроническими болезнями печени статины назначать можно и даже нужно, хотя и с осторожностью. Вместе с тем, несколько ранее, в подразделе «Статины и печень» указано: «Пациентам с хроническими болезнями печени, неалкогольным стеатогепатитом или жировым гепатозом с нормальным уровнем печеночных ферментов терапия статинами не противопоказана» [6]. Фраза «с нормальным уровнем печеночных ферментов» выделена в тексте рекомендаций полужирным шрифтом, что выглядит как предостережение: терапия статинами не противопоказана только тем пациентам с хроническими болезнями печени, у которых уровень печеночных ферментов нормальный.

Миф о статиновом цитолизе

В рекомендациях NLA подчеркивается, что возникающее при терапии статинами изолированное (без сопутствующего подъема уровня билирубина) повышение трансаминаз не является показателем повреждения печени, так как при этом не обнаруживаются гистологические признаки острого или хронического поражения печени [2]. В отличие от американских рекомендаций, в российских Национальных рекомендациях по эффективности и безопасности лекарственной терапии (2011) используются менее четкие формулировки. Так, в разделе «Контроль безопасности длительной гиполипидемической терапии» отмечается: «Повышение уровня билирубина – более объективный показатель повреждения печени при терапии статинами, чем гиперферментемия» [5]. И далее: «Повышение уровня билирубина более важно при оценке медикаментозного повреждения печени, чем активность АЛТ, АСТ» [5]. При таком построении предложений остается впечатление, что изолированное повышение активности АЛТ/АСТ все-таки является показателем медикаментозного повреждения печени при терапии статинами, пусть и не столь объективным и важным, как повышение билирубина.

Обращает также внимание, что в российских рекомендациях использован термин «повреждение» печени, который, на наш взгляд, адресован скорее западному, чем отечественному врачу. В США и ряде других зарубежных стран повышение активности трансаминаз традиционно рассматривается как лабораторный маркер так называемого «повреждения» (англ. «damage», «injury») гепатоцитов [7–9]. Более привычный для российского врача термин «цитоллиз» в англоязычных пуб-

ликациях практически не встречается, а в тех редких случаях, когда он используется, речь опять-таки идет о «гепатоцеллюлярном или цитолитическом повреждении» («hepatocellular or cytolytic injury») [10]. Чтобы подчеркнуть различие между «повреждением» гепатоцитов и бессимптомным изолированным повышением трансаминаз в ответ на прием статинов, некоторые зарубежные авторы даже используют отдельный термин – «трансаминит» [11-13]. С формальной точки зрения, термин неудачен, так как дословно означает «воспаление трансаминаз» [14]. Тем не менее, он продолжает применяться, так как выполняет важную практическую функцию, напоминая врачу о том, что бессимптомное повышение трансаминаз без сопутствующего подъема уровня билирубина – это «трансаминит», а не «повреждение» печеночных клеток статинами.

В отечественных публикациях изолированное повышение трансаминаз в ответ на прием статинов нередко рассматривается как проявление «цитоллиза» или «цитолитического синдрома» [15, 16]. Причем даже в тех случаях, когда используется термин «трансаминит», последний фактически приравнивается к «цитоллизу» [17]. Как свидетельствует наш опыт преподавания и практической работы, врачи тоже достаточно часто трактуют изолированное повышение трансаминаз в ответ на прием статинов как «цитоллиз» или как «показатель цитолитического синдрома». На наш взгляд, Национальные рекомендации по эффективности и безопасности лекарственной терапии (2011) не устраняют это заблуждение, так как не содержат прямого указания на то, что вызываемое статинами бессимптомное повышение трансаминаз без сопутствующего подъема уровня билирубина не является признаком цитоллиза. Более того, рекомендации могут даже косвенно поддерживать представление о «цитолитическом» действии статинов, так как предлагают у пациентов со «скомпрометированной» печенью (сопутствующими заболеваниями печени и умеренной гиперферментемией) наряду со статинами использовать гепатопротекторы, в том числе урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) [5]. В многочисленных работах, посвященных совместному применению статинов и УДХК, подчеркивается не только ее гиполипидемическое, но и цитопротективное действие [18-22]. В результате у врачей закрепляется мнение о том, что без «цитопротекции» статины, вызывающие «цитоллиз», представляют определенную угрозу для клеток печени вообще, и для клеток «скомпрометированной» печени в особенности.

Незабываемое исследование Кабесаса Хелаберта

В российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пересмотр,

2009 г.) в подразделе «Комбинированная терапия статинами и УДХК у пациентов с гиперхолестеринемией и хроническими заболеваниями печени» отмечается:

«Данные многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по применению УДХК у больных с первичной и вторичной дислипидемиями подтвердили хорошую переносимость и безопасность комбинированной терапии.

При комбинированной терапии симвастатином 20 мг/сут и УДХК 300 мг/сут в течение 4 мес, по сравнению с монотерапией симвастатином в дозе 40 мг/сут было достигнуто более выраженное снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП: $118,8 \pm 8,6$ мг/дл и $154,8 \pm 12,2$ мг/дл соответственно; $p=0,0034$). Сходные данные по снижению уровня ХС ЛПНП были получены в этом же исследовании в группе пациентов, принимавших аторвастатин в дозе 20 мг/сут и УДХК в дозе 300 мг/сут, по сравнению с монотерапией аторвастатином в дозе 40 мг/сут ($94,6 \pm 6,1$ мг/дл и $138,7 \pm 9,0$ мг/дл, соответственно; $p=0,0037$).

Исследования, в которых изучалась комбинированная терапия статинов с УДХК, немногочисленны, поэтому данные, полученные в них, не могут быть экстраполированы на всех больных с первичной гиперхолестеринемией. Вместе с тем, вполне оправдано добавлять УДХК к терапии статинами у больных с хроническими заболеваниями печени» [23].

При ознакомлении с приведенным текстом читатель может прийти к заключению, что процитированное во втором абзаце исследование принадлежит к числу многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых и поэтому полученные в нем данные обладают достаточно высоким уровнем доказательности. Читатель также может сделать вывод, что добавление УДХК к терапии статинами у больных с хроническими заболеваниями печени не только оправдано, но и более эффективно для достижения целевого уровня ХС ЛПНП, чем удвоение доз статинов. Ведь согласно результатам исследования, у пациентов, принимавших аторвастатин 20 мг/сут и УДХК 300 мг/сут достигнутые значения ХС ЛПНП составили в среднем 94,6 мг/дл ($2,45$ ммоль/л), а это – целевой уровень для больных с высоким сердечно-сосудистым риском ($<2,5$ ммоль/л). В то же время у пациентов, принимавших аторвастатин 40 мг/сут, достигнутые показатели ХС ЛПНП оставались существенно выше целевого уровня (в среднем $138,7$ мг/дл= $3,59$ ммоль/л).

При обращении непосредственно к статье, в которой описаны результаты исследования [24], выясняется, что исследование – одноцентровое (выполнено на базе больницы Сант-Пау, Барселона, Испания), небольшое по объему (включено 48 амбулаторных больных, распределенных на 4 группы по 12 человек), без

плацебо-контроля и, судя по всему, без адекватной рандомизации. В пользу последнего предположения свидетельствует тот факт, что автор статьи, Кабесас Хелаберт (Cabezas Gelabert), не уточняет, как осуществлялась рандомизация, и не приводит исходные показатели в группах наблюдения, ограничиваясь заверением, что исходно не было выявлено значимых различий между группами по уровню ХС ЛПНП и других показателей липидного спектра. Вместе с тем автор статьи сообщает, что в группе «аторвастатин 20 мг+УДХК 300 мг» за 4 мес лечения уровень ХС ЛПНП снизился на $36,35 \pm 4,8$ мг/дл, а в группе «аторвастатин 40 мг» – на $32,3 \pm 3,6$ мг/дл [24]. Сложив средние величины приведенных показателей со средними показателями ХС ЛПНП, достигнутыми в конце исследования, получаем, что уже исходно ХС ЛПНП в группе «аторвастатин 20 мг+УДХК 300 мг» был ниже ($36,35 + 94,6 = 131$ мг/дл = $3,39$ ммоль/л), чем в группе «аторвастатин 40 мг» ($32,3 + 138,7 = 171$ мг/дл = $4,43$ ммоль/л). Следовательно, вопреки заверению автора, группы с самого начала существенно отличались друг от друга по уровню липидов, а возможно, и по другим параметрам (например, возраст, масса тела, сопутствующие заболевания и т.д.).

На первый взгляд, все сказанное не отменяет того факта, что в группе «аторвастатин 20 мг+УДХК 300 мг» за 4 мес терапии ХС ЛПНП снизился несколько больше (на $36,35 \pm 4,8$ мг/дл), чем в группе «аторвастатин 40 мг» (на $32,3 \pm 3,6$ мг/дл), из чего следует, что УДХК в дозе 300 мг, как минимум, не уступает по гиполипидемической эффективности аторвастатину в дозе 20 мг. Однако даже этот факт вызывает сомнение, так как в полном тексте статьи и в резюме имеется несоответствие. В тексте утверждается, что у пациентов, не достигших на аторвастатине 20 мг/сут целевого уровня ХС ЛПНП, к аторвастатину 20 мг/сут добавлялась УДХК 300 мг/сут, либо доза аторвастатина доводилась до 40 мг/сут [24]. В резюме же сообщается, что добавление аторвастатина 20 мг/сут к УДХК 300 мг/сут было более эффективно для снижения ХС ЛПНП, чем монотерапия аторвастатином 40 мг/сут [24]. В итоге остается неясным, что к чему добавлял автор, и не включались ли в группу «аторвастатин 20 мг+УДХК 300 мг» пациенты, получавшие до этого УДХК, а не аторвастатин.

Учитывая изложенное, неудивительно, что в американских, европейских и даже в испанских рекомендациях по ведению дислипидемии исследование Кабесаса Хелаберта не упоминается [25–27]. В последних российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена (V пересмотр; 2012), в отличие от рекомендаций IV пересмотра, это исследование тоже не упоминается [6]. Однако ссылка на IV пересмотр остается в ныне действующих Национальных рекомендациях по эффективности и без-

опасности лекарственной терапии (2011), в том самом месте, где говорится про «скомпрометированную» печень и УДХК [5]. Кроме того, ссылка на IV пересмотр приводится в ряде опубликованных уже после 2012 г. работ, посвященных совместному применению статинов и УДХК [28, 29]. В результате создается впечатление, что IV пересмотр все еще актуален. Главная же проблема состоит в том, что фрагмент с результатами исследования Кабесаса Хелаберта (уже со ссылкой на само исследование) из года в год продолжает цитироваться в отечественных журналах, методических руководствах для врачей и в материалах образовательных мероприятий [18–20, 22, 30–32]. Тем самым врачам вновь и вновь напоминают о том, что пациентам с ССЗ и сопутствующими болезнями печени предпочтительно назначать не монотерапию высокими дозами статинов, а небольшие дозы статинов в комбинации с почти символическими дозами УДХК, после чего можно месяцами выжидать, пока не разовьется обещанный гиполипидемический эффект.

Представление о недопустимости применения статинов при повышении трансаминаз >3 ВГН

Согласно российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена (V пересмотр; 2012), «статины противопоказаны при заболеваниях печени в активной фазе, гиперферментемии любой этиологии (повышение активности АСТ и АЛТ > 3 ВГН)» [6]. В рекомендациях отмечается также: «Если активность АСТ/АЛТ > 3 ВГН – статины нужно отменить. Если активность АСТ/АЛТ ≤ 3 ВГН – лечение можно продолжить с периодическим (один раз в 3 мес) контролем ферментов... При повышении активности трансаминаз печени > 3 ВГН необходимо повторить анализ крови еще раз. Кроме того, необходимо исключить другие причины гиперферментемии» [6]. Перечень причин, которые необходимо исключить, в рекомендациях 2012 г. не приводится, но он есть в Национальных рекомендациях по эффективности и безопасности лекарственной терапии 2011 г.: «Прием алкоголя накануне, холелитиаз, хронический гепатит или другие первичные и вторичные заболевания печени» [5].

В приведенных положениях обращает внимание следующее:

Во-первых, в перечне отсутствуют внепеченочные причины повышения трансаминаз, например, транзиторный подъем при инфаркте миокарда или после интенсивной физической нагрузки. При этом некорректный термин «трансаминазы печени» (вместо «трансаминазы сыворотки крови») может способствовать тому, что такие причины не будут учтены врачом при уточнении этиологии гиперферментемии.

Во-вторых, даже при выявлении тех или иных причин повышения АЛТ/АСТ > 3 ВГН тактика терапии статинами не меняется. Ведь статины, согласно российским рекомендациям, противопоказаны при гиперферментемии любой этиологии. Характерно, что в рекомендациях NLA (2006) предлагается более гибкий подход [3]. По мнению экспертов NLA, если у пациента, принимающего статин, при рутинном обследовании обнаруживается бессимптомное изолированное повышение трансаминаз > 3 ВГН, анализ крови следует повторить. Если активность трансаминаз вновь окажется > 3 ВГН, необходимо исключить другие причины гиперферментемии. При этом решение о продолжении терапии статином, снижении его дозы или прекращении приема должно приниматься на основе клинической оценки [3].

В-третьих, в современных рекомендациях по лекарственным поражениям печени показаниями для отмены подозреваемого препарата считаются: 1) АЛТ/АСТ > 8 ВГН хотя бы в одном анализе; 2) АЛТ/АСТ > 5 ВГН на протяжении > 2 нед; 3) АЛТ/АСТ > 3 ВГН в сочетании с общим билирубином > 2 ВГН или международным нормализованным отношением > 1,5; 4) АЛТ/АСТ > 3 ВГН в сочетании с клиническими признаками поражения печени или лекарственной болезни (слабость, тошнота, рвота, боль в правом верхнем квадранте живота, желтуха, лихорадка, сыпь и/или эозинофилия > 5%) [33-35]. Очевидно, что бессимптомное изолированное повышение АЛТ/АСТ > 3 ВГН в данном списке отсутствует. В этой связи непонятно, почему критерий для отмены статинов должен быть более строгим, чем для других лекарственных препаратов.

И наконец, рекомендация отменять статины при повышении АЛТ/АСТ > 3 ВГН не учитывает исходный уровень трансаминаз. Возникает парадоксальная ситуация. Например, если у пациента с исходным уровнем АЛТ 25 МЕ/л (при норме до 40 МЕ/л) активность АЛТ на фоне терапии статином повысится до 100 МЕ/л, т.е. четырехкратно, то прием статина можно продолжать, т.к. АЛТ остается при этом < 3 ВГН (< 120 МЕ/л). В то же время, если у пациента уровень АЛТ уже исходно составляет 100 МЕ/л и на фоне терапии статином повышается до 125 МЕ/л, т.е. всего лишь на четверть, то статин нужно отменить, т.к. уровень АЛТ вышел за пределы допустимого. При столь жестком ограничении не исключено, что в том случае, когда активность трансаминаз еще до назначения статина близка к 3 ВГН, врач вообще не рискнет назначить статин даже в низкой, не говоря уже о высокой дозе. Выходом из данной ситуации мог бы стать пересмотр существующих ограничений. Например, так, как это сделано в рекомендациях, подготовленных в 2015 г. Международной группой экспертов по липидам [36]. Согласно этим рекомендациям, у пациентов с исходно повышенным уровнем трансаминаз прием ста-

тина следует прекратить, если на фоне лечения активность АЛТ или АСТ возрастает в 2 и более раза по отношению к исходному уровню [36]. Соответственно, у пациента с исходным уровнем АЛТ 100 МЕ/л становится допустимым бессимптомное повышение активности АЛТ не до величины ≤ 120 МЕ/л, а до величины < 200 МЕ/л, что может существенно облегчить врачу принятие решения о назначении статина.

Закключение

Проведенные в последние годы в России исследования показывают, что реальная практика назначения статинов часто не соответствует современным клиническим рекомендациям [37-40]. Среди причин данного несоответствия исследователи выделяют недостаточную осведомленность врачей, особенно врачей первичного звена, в содержании рекомендаций [38]. Вместе с тем отмечается, что даже при условии знакомства с рекомендациями врач может игнорировать их по целому ряду обстоятельств. Причем одним из таких обстоятельств может оказаться «непоследовательность одних и тех же или разных клинических рекомендаций, иногда противоречащих друг другу и заставляющих врача сомневаться в их совершенстве» [37].

Именно такая ситуация складывается, на наш взгляд, вокруг проблемы назначения статинов больным с ССЗ и сопутствующими болезнями печени. Рекомендации NLA, как 2006 г., так и обновленный вариант (2014) [41], малоизвестны отечественным практическим врачам, а в российских рекомендациях проблема «Статины и печень» представлена слишком кратко и к тому же фрагментарно. При этом, как показывают приведенные выше примеры, фрагменты даже одних и тех же рекомендаций недостаточно согласованы друг с другом. В результате врач, опираясь на тот или иной произвольно выбранный фрагмент, может отыскать обоснование для любой тактики применения статинов, вплоть до полного отказа от их назначения при наличии у пациента сопутствующего заболевания печени.

Учитывая изложенное, представляется целесообразным создание национальных рекомендаций, более подробно освещающих проблему «Статины и печень» и содержащих пошаговый алгоритм действий врача в случае обнаружения у пациента повышенного уровня сывороточных трансаминаз. Выпуск такого рода рекомендаций мог бы способствовать уменьшению распространенности и выраженности статинофобии как у врачей, так и у пациентов.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. Authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

- Martsevich S.Y., Lerman O.V., Kutishenko N.P., Suvorov A.Y. The problem of statin use in patients with cardiovascular diseases and concomitant liver diseases. What do practicing physicians think about it? *Ration Pharmacother Cardiol* 2015;11(2):167-9. In Russian (Марцевич С.Ю., Лерман О.В., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю. Проблема назначения статинов больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующими болезнями печени. Что о ней думают практические врачи? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2015;11(2):167-9).
- Cohen D.E., Anania F.A., Chalasani N.; National Lipid Association Statin Safety Task Force Liver Expert Panel. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):77C-81C.
- McKenney J.M., Davidson M.H., Jacobson T.A., Guyton J.R.; National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):89C-94C.
- Tikkanen M.J., Fayyad R., Faergeman O., et al.; IDEAL Investigators. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on cardiovascular outcomes in coronary heart disease patients with mild-to-moderate baseline elevations in alanine aminotransferase levels. *Int J Cardiol* 2013;168(4):3846-52.
- National guidelines for the efficacy and safety of drug therapy for primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Available at: <http://scardio.ru/content/images/recommendation/effektivnost.pdf>. Accessed by May 08, 2016. In Russian (Национальные рекомендации по эффективности и безопасности лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Доступно на: <http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/effektivnost.pdf>. Дата доступа: 08.05.2016).
- Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, V revision. Moscow 2012. Available at: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf. Accessed by May 08, 2016. In Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр. М., 2012. Доступно на: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf. Дата доступа 08.05.2016).
- Fauci A.S., Braunwald E., Kasper D.L., et al.; eds. *Harrison's principles of internal medicine*, 17th ed. McGraw-Hill Medical; 2008. pp. 1923-26.
- Dooley J.S., Lok A.S.F., Burroughs A.K., Heathcote E.J.; eds. *Sherlock's diseases of the liver and biliary system*, 12th ed. Wiley-Blackwell; 2011. pp. 20-35.
- Aragon G., Younossi Z.M. When and how to evaluate mildly elevated liver enzymes in apparently healthy patients. *Cleve Clin J Med* 2010;77(3):195-204.
- Navarro V.J., Senior J.R. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006;354(7):731-9.
- Dujovne C.A. Side effects of statins: hepatitis versus «transaminitis» – myositis versus CPKitis. *Am J Cardiol* 2002;89:1411-3.
- Calderon R.M., Cubeddu L.X., Goldberg R.B., Schiff E.R. Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: a therapeutic dilemma. *Mayo Clin Proc* 2010;85(4):349-56.
- Jose J. Statins and its hepatic effects: newer data, implications, and changing recommendations. *J Pharm Bioallied Sci* 2016;8(1):23-8.
- Stellpflug S.J. Transaminitis: the lab test that has inflammation. *J Med Toxicol* 2011;7(3):252-3.
- Bakulin I.G., Sandler Yu.G. Hypolipidemic therapy and the liver. *Russian Medical News* 2012;17(1):43-51. In Russian (Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г. Гиполипидемическая терапия и печень. Российские Медицинские Вести 2012;17(1):43-51).
- Titov V.N. The basic principles of primary prevention of atherosclerosis. *Klinicheskaja Medicina* 2014;12:19-29. In Russian (Титов В.Н. Основы первичной профилактики атеросклероза. Клиническая Медицина 2014;12:19-29).
- Manyakin I.S., Basova E.A., Sturov N.V., Kobylanu G.N. Safety of statins in internal medicine practice. *Zemskij Vrach* 2012;3(14):20-2. In Russian (Манякин И.С., Басова Е.А., Стуров Н.В., Кобыляну Г.Н. Безопасность статинов в клинике внутренних болезней. Земский Врач 2012;3(14):20-2).
- Grigorieva I.N., Pozdnyakov Y.M. Statins and ursodeoxycholic acid: cooperation or neutrality? *Ration Pharmacother Cardiol* 2009;5(6):51-4. In Russian (Григорьева И.Н., Поздняков Ю.М. Статины и урсодезоксихолевая кислота: сотрудничество или нейтралитет? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2009;5(6):51-4).
- Tolpygina S.N. Advantages and drawbacks of combined hypolipidemic therapy. *Rossiyskie Meditsinskie Vesti* 2010;15(3):79-91. In Russian (Толпыгина С.Н. Преимущества и проблемы комбинированной гиполипидемической терапии. Российские Медицинские Вести 2010;15(3):79-91).
- Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Buyeverova E.L. What should gastroenterologist know on statins? *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Hepatologii* 2014;1:3-15. In Russian (Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Бувеев Е.Л. Что гастроэнтеролог должен знать о статинах? Клинические Перспективы Гастроэнтерологии, Гепатологии 2014;1:3-15).
- Galeeva Z.M., Gimaletdinova I.A., Amirov N.B. Nonalcoholic fatty liver disease and atherogenic dyslipidemia. What problems cardiologist? *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Mediciny* 2014;7(1):55-9. In Russian (Галеева З.М., Гималетдинова И.А., Амиров Н.Б. Неалкогольная жировая болезнь печени и атерогенная дислипидемия. Какие проблемы возникают у кардиолога? Вестник Современной Клинической Медицины 2014;7(1):55-9).
- Drapkina O.M., Buyeverova E.L. Ursodeoxycholic acid: A therapeutic niche in an in-ternist's practice. *Ter Arkhiv* 2015;4:84-90. In Russian (Драпкина О.М., Бувеев Е.Л. Ур-содезоксихолевая кислота: терапевтическая ниша в практике интерниста. Терапевтический Архив 2015;4:84-90).
- The national guidelines for the diagnosis and correction of lipid ex-change for the prevention and treatment of atherosclerosis (IV revision). *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2009; 6 suppl 3:1-58. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пересмотр). Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2009; 6 Приложение 3: 1-58).
- Cabezas Gelabert R. Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: a prospective clinical trial [Article in Spanish]. *Rev Clin Esp* 2004;204(12):632-5.
- 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt B):2889-934.
- 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.
- Millán J.; Grupo Multidisciplinario para el Estudio del Riesgo Cardiovascular. Treatment of dislipemia in patients with metabolic syndrome or diabetes mellitus [Article in Spanish]. *Med Clin (Barc)* 2007;128(20):786-94.
- Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Drozdova L.Y., et al. Study of ursodeoxycholic acid influence on efficacy and safety of statin therapy in patients with diseases of the liver, gall bladder and/or biliary tract (The RAKURS study). *Ration Pharmacother Cardiol* 2014;10(2):147-52. In Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю. и др. Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчно-го пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование РАКУРС). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(2):147-52).
- Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Drozdova L.Y., et al. Ursodeoxycholic acid-enhanced efficiency and safety of statin therapy in patients with liver, gallbladder, and/or biliary tract diseases: The RACURS study. *Ter Arkhiv* 2014;12:48-52. In Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю. и др. Исследование РАКУРС: повышение эффективности и безопасности терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с помощью урсодезоксихолевой кислоты. Терапевтический Архив 2014;12:48-52).
- Korneyeva O.N., Drapkina O.M. How to avoid statin hepatotoxicity in patients with obesity and liver disease? Focus on the combination of ursodeoxycholic acid and atorvastatin. *Cardiovascular therapy and prevention* 2012;11(6):81-4. In Russian (Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Как избежать гепатотоксичности при назначении статинов у пациентов с ожирением и сопутствующей патологией печени? Фокус на комбинацию урсодезоксихолевой кислоты и аторвастатина. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2012;11(6):81-4).
- Komissarenko I.A., Levchenko S.V. Correction of dyslipidemia in the practice of the therapist: a guide. Moscow: Prima Print; 2014. In Russian (Комиссаренко И.А., Левченко С.В. Коррекция дислипидемии в практике терапевта: методическое руководство. Москва: Прима Принт; 2014).
- Liver and atherosclerosis. XXI joint Russian gastroenterological week. Satellite symposium of PROMED.CS Praha a.s. *Effektivnaya farmakoterapiya. Gastroenterologiya* 2015;51(4):14-20. Russian (Печень и атеросклероз. XXI объединенная российская гастроэнтерологическая неделя. Сателлитный симпозиум компании PROMED.CS Praha a.s. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология 2015;51(4):14-20).
- Tajiri K., Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol* 2008;14(44):6774-85.
- Food and Drug Administration. Guidance for industry drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. July 2009. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/./Guidances/UCM174090.pdf>. Accessed by May 08, 2016.
- Galimova S.F. Drug-induced liver injuries (Part 2). *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii* 2014;1:21-8. In Russian (Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (Часть 2-я). Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии 2014;1:21-8).
- Banach M., Rizzo M., Toth P.P., et al. Statin intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci* 2015;11(1):1-23.
- Martsevich S.Y., Gaisenk O.V., Tripkosh S.G., et al. Real practice of statins use and its dependence on follow-up in the specialized medical center in patients with high cardiovascular risk (according to the PROFILE register). *Ration Pharmacother Cardiol* 2013;9(4):362-7. In Russian (Марцевич С.Ю., Гайсенко О.В., 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., Yakushin S.S., et al. Diagnosis and treatment of patients with severe hypercholesterolemia in real outpatient practice (according to the RECVASA registry). *Ration Pharmacother Cardiol* 2014;10(6):612-6. In 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).
- Tolpygina S.N., Polyanskaya Y.N., Martsevich S.Y. Hypolipidemic therapy in patients with chronic ischemic heart disease in 2004-2010 according to the PROGNOS IBS register. *Ration Pharmacother Cardiol* 2015;11(2):153-8. In Russian (Толпыгина С.Н., Полянская Ю.Н., Марцевич С.Ю. Гиполипидемическая терапия у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в 2004-2010 гг. по данным регистра «ПРОГНОЗ ИБС». Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2015;11(2):153-8).
- Akhmedzhanov N.M., Nebieridze D.V., Safaryan A.S., et al. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO study): Part I. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(3):253-60. In Russian (Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С. и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): Часть I. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2015;11(3):253-60).
- Bays H., Cohen D.E., Chalasani N., Harrison S.A.; The National Lipid Association's Statin Safety Task Force. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014;8(3 Suppl):S47-57.

Поступила: 09.05.2016
Принята в печать: 19.05.2016

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

А.В. Кускаева*, С.Ю. Никулина, А.А. Чернова, Н.В. Аксютин

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

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее частое нарушение ритма сердца. Считается, что именно первичная форма ФП в большинстве случаев является генетически детерминированной, но и при вторичной форме ФП нельзя исключить генетический компонент. ФП является гетерогенным заболеванием и многими авторами была доказана ее связь с другими генетическими заболеваниями сердца. В большинстве случаев возникновению ФП способствуют определенные сочетания полиморфизмов различных генов. Особенно актуально изучение генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), так как роль этой системы в патогенезе ФП изучается в настоящее время особенно интенсивно. Эти исследования имеют большой практический интерес, поскольку выявлен ассоциативный эффект ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина II в профилактике ФП. Блокаторы РААС способны не только снизить риск развития впервые выявленной ФП у пациентов, как с гипертонической болезнью, так и без нее, но также и предотвратить рецидив ФП. Кроме того, экспериментальные исследования показали, что блокаторы РААС предотвращают ремоделирование не только левого желудочка, но и левого предсердия, что указывает, в том числе, и на патогенез ФП. Поэтому скрининг генов подверженности, изучение их полиморфизма становится в настоящее время важным направлением в исследовании ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, гены-кандидаты, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, I/D полиморфизм гена ACE, A1166C полиморфизм гена AGTR1, T174M и M235T полиморфизмы гена AGT.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(3):331–336

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-331-336>

Genetic predictors of atrial fibrillation

A.V. Kuskaeva*, S.Yu. Nikulina, A.A. Chernova, N.V. Aksyutina

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

Atrial fibrillation (AF) is the most common heart rhythm disturbance. It is believed that the primary form of AF is genetically determined in most cases, but the genetic component cannot be excluded in the secondary form of AF. AF is a heterogeneous disease and many authors proved its relationship with other genetic heart disease. In most cases, certain combinations of polymorphisms of different genes promote the development of AF. The study of genes of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is especially important, because the role of this system in AF pathogenesis is currently studied most intensively. These studies are of great practical interest, as associative effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists in the prevention of AF is revealed. RAAS blockers are able not only to reduce the risk of new-onset AF in hypertensive and normotensive patients but also prevent recurrence of AF. Furthermore, experimental studies showed that RAAS blockers prevent not only the remodeling of the left ventricle, and also the left atrium, pointing to the pathogenesis of AF. So, screening for susceptibility genes and the study of their polymorphism is currently an important focus in the study of AF.

Ключевые слова: atrial fibrillation, candidate gene, renin-angiotensin-aldosterone system, ACE gene I/D polymorphisms, AGTR1 gene A1166C polymorphism, AGT gene T174M and M235T polymorphisms.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(3):331–336

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-331-336>

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

Введение

Нарушение ритма сердца является одной из распространенных проблем в кардиологии. ФП – наиболее часто встречаемая из них. Считается, что именно первичная форма ФП в большинстве случаев является генетически детерминированной, но и при вторичной форме ФП нельзя исключить генетический компонент. Частота встречаемости данной патологии составляет 1–1,5% в общей популяции и увеличивается с возрастом, а в группе лиц старше 65 лет она достигает 6% [1].

ФП является гетерогенным заболеванием, и многими авторами была доказана ее связь с другими генетическими заболеваниями сердца, такими как синдром удли-

ненного/укороченного интервала QT (LQT/SQT), синдром Бругада, кардиомиопатия, внезапная сердечная смерть (ВСС), синдром слабости синусового узла (СССУ), синдром синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW) [2].

ФП может встречаться как изолированно, так и при целом ряде заболеваний: пороках сердца, ишемической болезни сердца (ИБС), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), пролапсе митрального клапана (ПМК), артериальной гипертензии (АГ), заболеваниях эндокринной системы, амилоидозе, хроническом легочном сердце, хроническом алкоголизме, опухолях сердца. В ряде случаев она является осложнением кардиохирургического или торакального вмешательства. Ее возникновению могут способствовать анемия и нарушение электролитного состава крови, в частности, гипокалиемия [2].

В 30% случаев причину возникновения ФП выявить не удастся, и такую форму называют идиопатической [3].

Идиопатическая ФП диагностируется у пациентов моложе 60 лет при отсутствии у них клинических или эхокардиографических признаков сердечно-сосудистых и легочных заболеваний, а также таких состояний, как ги-

Сведения об авторах:

Кускаева Алина Владимировна – заочный аспирант, кафедра внутренних болезней № 1 КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Никулина Светлана Юрьевна – д.м.н., профессор, заведующая той же кафедрой, проректор по учебной работе КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Чернова Анна Александровна – д.м.н., доцент той же кафедры, руководитель Российско-итальянской лаборатории медицинской генетики КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Аксютин Наталья Валерьевна – д.м.н., доцент той же кафедры

пертиреоидизм или сердечные аномалии (например, увеличение размеров левого предсердия) [3]. Идиопатическая ФП составляет приблизительно 2,7% от всех случаев ФП [4]. У пациентов с первичной ФП имеет место патологический предсердный субстрат. Нарушения проводимости, зависящие от направления, могут объяснять повышенную аритмогенность эктопических триггеров из левого предсердия [5]. В недавних исследованиях была показана роль новых факторов риска для первичной ФП, таких как воспаление, фиброз, оксидативный стресс, усиленное занятие спортом [6].

В соответствии с недавно опубликованными исследованиями нельзя исключить, что идиопатическая ФП может являться моногенным синдромом с низкой пенетрантностью и менделевским типом наследования [7].

Часто такие больные имеют семейный анамнез, что позволяет предположить генетическую предрасположенность к развитию ФП [8]. Однако доподлинная частота встречаемости семейной формы ФП неизвестна, т.к. распространенность ФП среди молодых людей (моложе 50 лет) составляет 0,1%, а ее клинические проявления ничем не отличаются от ФП, обусловленной различной кардиальной патологией [9,10]. Риск наследования ФП увеличивается у лиц, имеющих хотя бы одного родителя с ФП в анамнезе [11,12].

В настоящее время молекулярные исследования ФП сосредоточены в основном в 2 направлениях: 1) выявление генов, мутации в которых приводят к возникновению аритмии (наследование таких аритмий осуществляется по классическому менделевскому типу), 2) изучение полиморфизма различных генов, так называемых генов-кандидатов. Скрининг таких генов, изучение их полиморфизма – важнейшее направление современной генетики. Цель этих исследований идентифицировать не только триггерные факторы, ответственные за возникновение острых форм ФП, но и факторы, ответственные за ее хронизацию [13].

Молекулярные механизмы фибрилляции предсердий

Первое описание семейной ФП было сделано L. Wolff в 1943 г. [14]. Им впервые был задокументирован ауто-сомно-доминантный тип наследования в семьях с первичной ФП. В 1963 г. W. Gould опубликовал данные с 1920 по 1956 гг. с наследуемой ФП в семьях [15]. В этом же году W. Phair описал семью, в которой 3 ее члена имели доброкачественные формы ФП [16]. Наибольшее количество сообщений о наследственном генезе ФП приходится на конец XX века. Так, рядом ученых описывались семейные случаи возникновения данного заболевания [17,18].

Семейная форма ФП в большинстве случаев наследуется ауто-сомно-доминантным путем. Это означает, что дефектный ген расположен в аутосоме, при этом на-

Table 1. Loci responsible for the development of AF
Таблица 1. Локусы, ответственные за развитие ФП

Хромосома, локус	Гены-кандидаты	Однонуклеотидный полиморфизм
Семейная ФП		
6q14-16	ATFB2	-
4q25	ATFB5	rs2200733
16q22	ZFHX3	rs2106261
12p12	SOX5	rs11047543
5p15	-	-
11p15	KCNQ1	R14C, S140G
3p21	SCN5A	-
12p13	KCNA5	E375X
11q13-14	KCNE3	R53H
21q22	KCNE2	R27C
17q23-24	KCNJ2	V93I
1p35-36	NPPA	-
5p13	NUP155	R391H
7q35-36	KCNH2	N588K, K897T
Несемейная ФП		
21q22	KCNE1	A112G
12p13	GNB3	C825T
3p21	SCN5A	A1867G, H558R
11q22	Sarcoplipin	G-65A
17q23	ACE	I/D
1q42	AGT	G-6A, A-20C, G-152A, G-217A, T174M, M235T
3q24	AGTR1	A1166C
1q21	Cx40	P88S, M163V, G38D, A96S
7q36	eNOS	G864T, E298D
16q12	MMP-2	C-1306T
1q31-32	IL-10	A-592C

личие дефектного гена лишь у одного из родителей приводит к наследованию аритмии [2].

В 1997 г. R. Brugada с соавт. обследовали 3 испанские семьи и выявили участок хромосомы, расположенный на коротком плече хромосомы 10p22-24, который был ответственен за развитие ФП. Локус находился между D10S1694 и D10S1786. Среди генов-кандидатов ФП были предложены следующие гены: β_1 -адренорецепторы (ADRB1) и α_2 -адренорецепторы (ADRA2), влияющие на функцию проводимости и автоматизма сердца [19].

В 2003 г. P. Ellinor с соавт. обследовали 34 члена одной семьи, доказали в ней менделевский тип наследования ФП и идентифицировали локус хромосомы 6q14-16 [20]. С тех пор уже выявлены многие другие локусы, ответственные за развитие ФП [20,21,23-31] (табл. 1).

Гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

В большинстве случаев возникновению ФП способствуют определенные сочетания полиморфизмов

различных генов (генов-кандидатов). Особенно актуально изучение генов РААС, так как роль этой системы в патогенезе ФП изучается в настоящее время особенно интенсивно. Эти исследования имеют большой практический интерес, поскольку выявлен ассоциативный эффект ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) в профилактике ФП. Исследование полиморфизма генов РААС позволит заблаговременно обнаруживать группы лиц повышенного риска возникновения ФП для осуществления первичной и вторичной профилактики. Последние данные показывают, что активация РААС играет важную роль в развитии и сохранении ФП [32-35].

Ген ACE локализован на 17q23.3. Наиболее изученным является его I/D полиморфизм: наличие или отсутствие в 16 интроне последовательности из 287 пар нуклеотидов. Лица с гомозиготным вариантом генотипа по D или I аллелю имеют повышенный или пониженный уровень АПФ в крови, соответственно, а гетерозиготы имеют средний уровень фермента [36]. Больные с ФП, которые имеют гетерозиготный вариант генотипа, чаще подвержены развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как АГ, инфаркт миокарда (ИМ), гипертрофическая кардиомиопатия [37-39].

Ген AGT кодирует белок ангиотензиноген (предшественник ангиотензина). Данный белок экспрессируется в печени и расщепляется под действием фермента ренина в ответ на снижение артериального давления. Полученный продукт, ангиотензин I, затем расщепляется АПФ до физиологически активного фермента ангиотензина II. Дальнейшая деградация ангиотензина II может приводить к образованию еще меньших пептидов: ангиотензина III (7 аминокислот) и ангиотензина IV (6 аминокислот), которые обладают сниженными по сравнению с ангиотензином II активностями. Этот белок участвует в поддержании артериального давления, в патогенезе АГ и преэклампсии. Мутации в данном гене связаны с предрасположенностью к АГ, к дискенизии почечных канальцев и могут вызывать тяжелые нарушения в их развитии. Дефекты в этом гене могут быть также связаны с ненаследственной фибрилляцией предсердий. Выявлена важная роль генов AGT и AGTR1 в возникновении возрастной сосудистой дисфункции; AGT играет важную роль при поражении почек, вызывая системную или клубочковую гипертензию [40]. Ген AGT был картирован на длинном плече 1-й хромосомы в 42-43 локусах (1q42-43). Обнаружено более 16 точечных мутаций гена AGT, большая часть которых приводит к аминокислотным заменам. Наиболее исследованы аллельные варианты мутаций, связанные с заменами: метионина на треонин в 235 кодоне (Met235RThr, T>C) и треонина на метионин в 174 кодоне (Thr174Met, C>T). При варианте Met235Thr (за-

мена метеонина на треонин в 235 позиции) определяется повышенный уровень ангиотензиногена в плазме крови, что вызывает гиперактивность РААС, и увеличивает риск ССЗ. При исследовании M235T полиморфизма было обнаружено, что наличие одного или двух T аллелей приводит к существенному повышению содержания ангиотензина II в плазме крови, в отношении же полиморфизма Thr174Met наоборот, наличие C аллеля ведет к повышенному уровню ангиотензина II [41].

Ген AGTR1 картирован на длинном плече 3 хромосомы в 24 локусе (3q24). Наиболее изученным является его A/C полиморфизм в 3' – нетранспируемой области, представляющий собой замену аденина на цитозин в 1166 позиции (A1166C) [42].

Ravn L.S. с соавт. в своей работе предположили, что полиморфизм генов ACE и AGT может приводить к развитию ФП. Ими было обследовано 9235 пациентов из общей популяции Дании и генотипирован ряд полиморфизмов: A-20C, G-6A, T174M и M235T гена AGT, I/D полиморфизм гена ACE, и было выявлено, что полиморфизм A-20C отдельно и в сочетании с I/D полиморфизмом гена ACE повышает риск развития ФП [43].

Toral N.P. с соавт. изучали взаимосвязь между полиморфизмом генов РААС и развитием ФП. Были генотипированы следующие полиморфизмы: I/D полиморфизм гена ACE; M235T, A-20C и G-6A полиморфизмы гена AGTR. Ими было обследовано 150 человек с ФП, 100 человек с недокументированными эпизодами ФП и 100 относительно здоровых людей группы контроля. По результатам исследования были сделаны выводы, что пациенты с наличием мутации в генах РААС могут быть склонны к развитию ФП. По их мнению, именно генетическая предрасположенность может лежать в основе приобретенной формы ФП [44].

Tsai C.T. с соавт. использовали в своей работе регрессионный анализ к изучению генов системы РААС. Ими было обследовано в общей сложности 1236 пациентов (227 лиц с ФП и 1009 пациентов с нормальным синусовым ритмом в качестве группы контроля). Они генотипировали следующие гены: I/D полиморфизм гена ACE; T174M, M235T, G-6A, A-20C, G-152A и G-217A полиморфизмы гена AGT; A1166C полиморфизм гена AGTR1. Результаты данного исследования показывают важность мультилокусного и мультигенного подхода при определении риска развития таких мультифакторных заболеваний, как ФП [45].

Liu T. с соавт. в 2009 г. изучали I/D полиморфизм гена ACE в китайской популяции и пришли к выводу, что имеется значительная связь между данным полиморфизмом и развитием ФП у лиц с артериальной гипертензией [36].

Yashu W. с соавт. исследовали полиморфизмы rs4340 и rs4343 гена ACE и установили, что полимор-

физм rs4343 только коррелирует с развитием ФП, но GG и AG вариант полиморфизма rs4340 может быть фактором риска развития ФП, а его гомозиготный вариант AA – протективным фактором. Также они установили взаимосвязь между полиморфизмом A9570G гена ACE2 и развитием ФП в группе мужчин, а в группе женщин данной взаимосвязи определено не было. В общей группе больных с ФП, которая составила 305 пациентов, значительной корреляции между ФП и I/D полиморфизмом гена ACE, а также полиморфизмом A9570G гена ACE2 выявлено не было [46].

Huang M. С соавт. исследовали I/D полиморфизм гена ACE в связи с развитием ФП и выявили, что он может выступать независимым предиктором развития ФП у пациентов с гипертонической болезнью. По результатам многомерного статистического анализа, поправок на возраст и размер левого предсердия по данным Эхо-КГ было установлено, что генотип DD гена ACE является независимым фактором риска развития ФП у пациентов с гипертонической болезнью [47].

Gensini F. С соавт. в своей работе показали взаимосвязь генотипа DD гена ACE как предрасполагающего фактора в развитии ФП [48].

Jiang M.H. с соавт. провели исследование полиморфизма rs4343 (2350 G/A) гена ACE у пациентов с АГ в китайской популяции. Было установлено, что 2350 G/A полиморфизм связан с ФП, и что А аллель определяет повышенный риск развития ФП у данной группы больных [49].

Watanabe H. С соавт. исследовали 3 различных когорты пациентов: 69 пациентов с пароксизмальной идиопатической ФП; 151 пациент со структурными сердечными заболеваниями, без ФП в анамнезе; 161 относительно здоровых людей без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. Ими был генотипирован I/D полиморфизм гена ACE в когорте пациентов с идиопатической ФП, он был связан с интервалом PR и сердечной блокадой. Согласно модели многофакторной линейной регрессии пациентов с идиопатической ФП и сердечными заболеваниями, аллель D был связан с удлинением интервала PR. Продолжительность зубца Р в когортах пациентов с идиопатической ФП и сердечными заболеваниями носила похожие тенденции – удлинение интервала PR при I/D генотипе гена ACE. У пациентов с идиопатической ФП и сердечными заболеваниями аллель D гена ACE ассоциировался с электрическим ремоделированием, в отличие от контрольной группы. Активность АПФ, по-видимому, играет роль в сердечном ремоделировании после развития ФП и сердечного заболевания [50].

Fatini C. С соавт. изучали роль I/D полиморфизма гена ACE в развитии первичной и вторичной неклапанной ФП. Ими было обследовано 510 пациентов с доку-

ментально подтвержденной ФП. Из них 106 пациентов имели первичную ФП, а 404 пациента – вторичную ФП. А также было обследовано 520 пациентов без сердечно-сосудистой патологии в анамнезе в качестве группы контроля. В ходе исследования было выявлено существенное различие в частоте аллеля между первичной и вторичной ФП. Аллель D гена ACE был связан с предрасположенностью к развитию первичной ФП [51].

Darbar D. с соавт. в своей работе выявили преобладание D аллеля I/D полиморфизма гена ACE у пациентов с первичной ФП, что еще раз доказывает роль РААС в патофизиологии ФП [52].

В последнее время большое внимание уделяется РААС в развитии ФП. Ma R. с соавт. в своем мета-анализе исследовали взаимосвязь I/D полиморфизма гена ACE в ассоциации с ФП. Они проследили связь этнической принадлежности и I/D полиморфизмом гена ACE и пришли к выводу, что лица с DD генотипом гена ACE более подвержены риску развития ФП [53].

Xiao P. с соавт. в 2009 г. с помощью мета-анализа установили связь между I/D полиморфизмом гена ACE и риском развития ФП [54].

Ueberham L. с соавт. выявили связь между DD полиморфизмом гена ACE и рецидивом ФП после катетерной аблации (КА) и прогнозированием ответа на терапию ФП [55].

Zhang X.L. с соавт. изучали роль I/D полиморфизма гена ACE и T344C полиморфизма гена альдостеронсинтазы CYP11B2 с риском рецидива ФП после КА. В ходе исследования было обследовано 193 пациента с первичной ФП, перенесших КА, и 297 пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. По результатам исследования было установлено, что DD генотип гена ACE связан с увеличением числа рецидивов ФП после КА. В тоже время никакой корреляции между T344C полиморфизма гена CYP11B2 и первичной ФП установлено не было [56].

Hou S. с соавт. исследовали полиморфизмы G-44A гена GJA5 (Cx-40) and A1166C гена AGTR1. В ходе своей работы они выявили, что аллель А полиморфизма G-44A гена GJA5 и аллель С полиморфизма A1166C гена AGTR1 значительно увеличивают риск развития ФП у пациентов в популяции Шанхая [57]. Wang Q.S. с соавт. указали на то, что полиморфизм M235T в гене AGT может предрасполагать к развитию ФП в китайской популяции [58]. Wang Q. с соавт. исследовали полиморфизм M235T гена AGT у пациентов с ФП, перенесших КА, и пришли к выводу, что аллель М может быть связан с повышенным риском рецидива ФП после КА [59]. Wang H. с соавт. с помощью мета-анализа установили, что полиморфизм M235T гена AGT может быть связан с повышенным риском развития ФП в азиатской популяции [60].

Блокаторы РААС способны не только снизить риск развития впервые выявленной ФП у пациентов как с АГ, так и без нее, но также и предотвратить рецидив ФП [61-63]. Кроме того, экспериментальные исследования показали, что блокаторы РААС предотвращают ремоделирование не только левого желудочка, но и левого предсердия, что указывает, в том числе, и на патогенез первичной ФП [64,65].

В некоторых случаях наследственная ФП может являться следствием мутаций в генах, кодирующих ионные каналы кардиомиоцитов, с последующим нарушением продолжительности и конфигурации потенциала действия. Такие заболевания относят в настоящее время к каналопатиям или электрическим болезням миокарда [13].

Заключение

Скрининг генов подверженности, изучение их полиморфизма становится в настоящее время важным направлением в исследовании ФП. Пациенты, имеющие определенный генетический вариант или полиморфизм генов могут быть более склонны к развитию ФП.

Лучшее понимание молекулярных и электрофизиологических механизмов, которые лежат в основе развития ФП в семьях и среди населения в целом, будет способствовать появлению новых подходов в диагностике, лечении и профилактике заболевания.

References / Литература

1. Feinberg W.M., Blackshear J.L., Laupacis A. et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. Arch Intern Med 1995;155(5):469-73
2. Skuratova MA, Duplyakov DV, Zemlyanova ME. Genetic aspects of the development of atrial fibrillation. Vestnik Aritmologii 2011; 63: 66-70. In Russian (Скуратова М.А., Дупляков Д.В., Землянова М.Е. Генетические аспекты развития фибрилляции предсердий. Вестник Аритмологии 2011;63: 66-70).
3. Kopecky S.L., Gersh B.J., McGoon M.D. et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. N Engl J Med 1987;317(11):669-74
4. Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation - executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation). J Am Coll Cardiol 2006;48:854.
5. Wong C.X., Stiles M.K., John B. et al. Direction-dependent conduction in lone atrial fibrillation. Heart Rhythm 2010;7(9):1192-9
6. Parvez B., Darbar D. Lone AF - etiologic factors and genetic insights into pathophysiology. J Atr Fibrillation 2010;1(12):675-84.
7. Calkins H., Brugada J., Cappato R. et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design. Heart Rhythm 2012;4(9):632-17
8. Marcus G.M., Smith L.M., Vittinghoff E. et al. A first-degree family history in lone atrial fibrillation patients. Heart Rhythm 2008;5(6):826-30
9. Johnson J.N., Tester D.J., Perry J. et al. Prevalence of early-onset atrial fibrillation in congenital long QT syndrome. Heart Rhythm 2008; 5(5):704-9.
10. Chen L.Y., Herron K.J., Tai B.C., Olson T.M. Lone atrial fibrillation: influence of familial disease on gender predilection. J Cardiovasc Electrophysiol 2008; 19(8):802-6.
11. Arnar D.O., Thorvaldsson S., Manolio T.A. et al. Familial aggregation of atrial fibrillation in Iceland. Eur Heart J 2006;27(6):708-12.
12. Ellinor P.T., Yoerger D.M., Ruskin J.N., MacRae C.A. Familial aggregation in lone atrial fibrillation. Hum Genet 2005; 118(2):179-84.
13. Shulman VA, Nikulina SY, Isachenko OO, et al. Genetic aspects of atrial fibrillation. Vestnik Aritmologii 2007; 46: 57-60. In Russian (Шульман В.А., Никулина С.Ю., Исаченко О.О. и др. Генетические аспекты фибрилляции предсердий. Вестник Аритмологии 2007;46:57-60).
14. Wolff L. Familial auricular fibrillation. N Engl J Med 1943;229:396-7.

Молекулярная диагностика позволит выявить:

1. Группы лиц на доклиническом уровне, имеющие генетический субстрат для развития семейных форм ФП
2. Функциональные полиморфизмы генов кандидатов в развитии ФП
3. Осуществлять индивидуальную профилактику на основе полученных мутаций

Актуальность исследования в значительной степени обусловлена необходимостью раннего выявления подверженности развитию ФП в семьях с наследственной отягощенностью по данной патологии и подсчетом генетического риска заболевания, разработки принципов диспансеризации и своевременного лечения. Выявление мутаций в генах сердечных ионных каналов может рассматриваться как независимый генетический фактор риска развития нарушений сердечного ритма. Результаты ранней диагностики в семьях с ФП позволяют спланировать методы профилактики и определить как можно более раннюю тактику лечения таких больных.

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

15. Gould W.L. Auricular fibrillation; report on a study of a familial tendency, 1920-1956. AMA Arch Intern Med 1957;100(6): 916-26.
16. Phair W.B. Familial atrial fibrillation. Can Med Assoc J 1963; 89:1274-6.
17. Gyllor A., Korsch E. Familial manifestation of idiopathic atrial flutter. Monatsschr Kinderheilkd 1992;140(1):47-50.
18. Tikanoja T., Kirkinen P., Nikolaev K. et al. Familial atrial fibrillation with fetal onset. Jpn Heart J 1998;79(2):195-7.
19. Brugada R., Tapscott T., Czernuszewicz G.Z. et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. N Engl J Med 1997;336(13):905-11.
20. Ellinor P.T., Shin J.T., Moore R.K. et al. Locus for atrial fibrillation maps to chromosome 6q14-16. Circulation 2003;107(23):2880-3.
21. Hodgson-Zingman D.M., Karst M.L., Zingman L.V. et al. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. N Engl J Med 2008;359(2):58-165.
22. Kääb S., Darbar D., Van Noord C. et al. Large scale replication and meta-analysis of variants on chromosome 4q25 associated with atrial fibrillation. Eur Heart J 2009;30(7):813-19.
23. Gudbjartsson D.F., Arnar D.O., Helgadóttir A. et al. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. Nature 2007;448(7151):353-7.
24. Oberti C., Wang L., Li L. et al. Genome-wide linkage scan identifies a novel genetic locus on chromosome 5p13 for neonatal atrial fibrillation associated with sudden death and variable cardiomyopathy. Circulation 2004;110(25):3753-9.
25. Darbar D., Hardy A., Haines J.L., Roden D.M. Prolonged signal-averaged P-wave duration as an intermediate phenotype for familial atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2008;51(11):1083-9.
26. Tsai C.T., Lai L.P., Hwang J.J. et al. Molecular genetics of atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2008;52(4):241-50.
27. Volders P.G., Zhu Q., Timmermans C. et al. Mapping a novel locus for familial atrial fibrillation on chromosome 10p11-q21. Heart Rhythm 2007;4(4):469-75.
28. Chen Y.H., Xu S.J., Bendahhou S. et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial. Science 2003;299(5604):251-4.
29. Benjamin E.J., Rice K.M., Arking D.E. et al. Variants in ZFHX3 are associated with atrial fibrillation in individuals of European ancestry. Nat Genet 2009;41(8):879-81.
30. Gudbjartsson D.F., Holm H., Gretarsdóttir S. et al. A sequence variant in ZFHX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. Nat Genet 2009;41(8):876-8.
31. Plaster N.M., Tawil R., Tristani-Firouzi M. et al. Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. Cell 2001;105:511-9.
32. Ehrlich J.R., Hohnloser S.H., Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. Eur Heart J 2006;27(5):512-8.

33. Irvanian S., Dudley S.C. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm* 2008; 5(6):12-7.
34. Novo G., Gutilla D., Fazio G. et al. The role of the renin-angiotensin system in atrial fibrillation and the therapeutic effects of ACE-Is and ARBS. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66(3):345-51.
35. Ehrlich J.R., Hohnloser S.H., Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. *Eur Heart J* 2006;27(5):512-8.
36. Liu T., Korantzopoulos P., Xu G. et al. Association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace* 2011.13(3):346-54.
37. Sayed-Tabatabaei F.A., Oostra B.A., Isaacs A. et al. ACE polymorphisms. *Circulation Res* 2006;98(9):1123-33.
38. Zintzaras E., Raman G., Kitsios G., Lau J. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphic variant as a marker of coronary artery disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2008;168(10):1077-89.
39. Rudnicki M., Mayer G. Significance of genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular and renal disease. *Pharmacogenomics* 2009;10(3):463-76.
40. Danser A.H., Derckx F.H., Hense H.W. et al. Angiotensinogen (M235T) and angiotensin-converting enzyme (I/D) polymorphisms in association with plasma renin and prorenin levels. *J Hypertens* 1998;16(12 Pt2):1879-83.
41. Jones A., Dhamrait S.S., Payne J.R. et al. Genetic variants of angiotensin II receptors and cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension* 2003;42(4):500-6.
42. Silvestrova G.A., Golubeva A.A., Pogoda T.V. et al. Polymorphic gene markers of the renin-angiotensin-aldosterone system and gene NO-synthase in the diagnosis of hypertension in men of the Central region of Russia. *Arterial'naya Gipertenziya* 2008; 5: 40-5. In Russian (Сильвестрова Г.А., Голубева А.А., Погода Т.В. и др. Полиморфные маркеры генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и гена NO-синтазы в диагностике артериальной гипертензии у мужчин Центрального региона России. *Артериальная Гипертензия* 2008;5:40-5).
43. Ravn L.S., Benn M., Nordestgaard B.G. et al. Angiotensinogen and ACE gene polymorphisms and risk of atrial fibrillation in the general population. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18(6):525-33.
44. Topal N.P., Ozben B., Hancer V.S. et al. Polymorphisms of the angiotensin converting enzyme and angiotensinogen gene in patients with atrial fibrillation. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2011;12(4):549-56.
45. Tsai C.T., Hwang J.J., Chiang F.T. et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and atrial fibrillation: a regression approach for the detection of gene-gene interactions in a large hospitalized population. *Cardiology* 2008;111(1):1-7.
46. Yashu W., Ying L., Jinqi F. et al. Association study of the angiotensin converting enzyme (ACE) gene rs4340 and rs4343 polymorphism with atrial fibrillation. *Heart* 2011;97(21):56-7.
47. Huang M., Gai X., Yang X. et al. Functional polymorphisms in ACE and CYP11B2 genes and atrial fibrillation in patients with hypertensive heart disease. *Clin Chem Lab Med* 2009;47(1):32-7.
48. Gensini F., Padeletti L., Fatini C. et al. Angiotensin-converting enzyme and endothelial nitric oxide synthase polymorphisms in patients with atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26(1 Pt2):295-8.
49. Jiang M.H., Su Y.M., Tang J.Z. et al. F\OneClickSearch.do Angiotensin-converting enzyme gene 2350 G/A polymorphism and susceptibility to atrial fibrillation in Han Chinese patients with essential hypertension. *Clinics* 2013;68(11):1428-32.
50. Watanabe H., Kaiser D.W., Makino S. et al. ACE I/D polymorphism associated with abnormal atrial and atrioventricular conduction in lone atrial fibrillation and structural heart disease: Implications for electrical remodeling. *Heart Rhythm* 2009;6(9):1327-32.
51. Fatini C., Sticchi E., Gensini F. et al. Lone and secondary nonvalvular atrial fibrillation: role of a genetic susceptibility. *Int J Cardiol* 2007;120(1):59-65.
52. Darbar D., Motsinger A.A., Ritchie M.D. et al. Polymorphism modulates symptomatic response to antiarrhythmic drug therapy in patients with lone atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007;4(6):743-9.
53. Ma R., Li X., Su G. et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphisms associated with risk of atrial fibrillation: A meta-analysis of 23 case-control studies. *Journal Of The Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2015;16(4):793-800.
54. Xiao P., Ling Z., Woo K. et al. Renin-angiotensin system-related gene polymorphisms are associated with risk of atrial fibrillation. *Am Heart J* 2010;160(3):496-505.
55. Ueberham L., Bollmann A., Shoemaker M.B. et al. ACE I/D polymorphism and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology* 2013;6(4):732-7.
56. Zhang X.L., Wu L.Q., Liu X. et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D and CYP11B2 gene 344T/C polymorphisms with lone atrial fibrillation and its recurrence after catheter ablation. *Exp Ther Med* 2012;4(4):741-7.
57. Hou S., Lu Y., Huang D. et al. Association of atrial fibrillation with gene polymorphisms of connexin 40 and angiotensin II receptor type 1 in Chongming adults of Shanghai. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(7):11803-10.
58. Wang Q.S., Li Y.G., Chen X.D. et al. Angiotensinogen polymorphisms and acquired atrial fibrillation in Chinese. *J Electrocardiol* 2010;43(4):373-7.
59. Wang Q., Hu X., Li S. et al. Association of the angiotensinogen M235T polymorphism with recurrence after catheter ablation of acquired atrial fibrillation. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015;16(4):888-97.
60. Wang H., Teng Y., Wang K. et al. The M235T polymorphism in the angiotensinogen gene and atrial fibrillation: A meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015;16(3):647-52.
61. Belluzzi F., Sernesi L., Preti P. et al. Prevention of recurrent lone atrial fibrillation by the angiotensin II converting enzyme inhibitor ramipril in normotensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(1):24-9.
62. Tayebjee M.H., Creta A., Moder S. et al. Impact of angiotensin-converting enzyme-inhibitors and angiotensin receptor blockers on long-term outcome of catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace* 2010;12(11):1537-42.
63. Klemm H.U., Heitzer T., Ruprecht U. et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on the long-term outcome after pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *Cardiology* 2010;117(1):14-20.
64. Kumagai K., Nakashima H., Urata H. et al. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(12):2197-204.
65. Nakashima H., Kumagai K., Urata H. et al. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* 2000;101(22):2612-7.

Поступила: 04.05.2016
Принята в печать: 02.06.2016

УСОВЕРШЕНСТВОВАННАЯ ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЭМБОЛИЯМИ: РОЛЬ ПРИМЕНЕНИЯ РИВАРОКСАБАНА НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ТЕРАПИИ

С.Р. Гиляревский*

Российская медицинская академия последипломного образования

123995, Москва, Баррикадная, 2/1

Венозные тромбозы (ВТЭ) являются одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний и могут приводить к смертельному исходу или развитию осложнений и инвалидности. Рассматриваются современные подходы к определению тактики лечения больных с ВТЭ. Освещается роль тромболитической терапии, а также выбор антикоагулянтов, в том числе новых пероральных антикоагулянтов (НОАК). Подробно рассматриваются результаты исследования EINSTEIN-PE – единственного специально запланированного и проведенного исследования НОАК у пациентов с тромбозом легочной артерии, подтвердившего обоснованность тактики монотерапии ривароксabanом.

Ключевые слова: венозные тромбозы, тромбоз легочной артерии, новые пероральные антикоагулянты, ривароксaban.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(3):337–343

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-337-343>

The advanced tactics of the management of patients with venous thromboembolism: the role of rivaroxaban at various stages of treatment

S.R. Gilyarevskiy*

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

Venous thromboembolism (VTE) is one of the most common cardiovascular disease, and can lead to death or the development of complications and disability. Modern approaches to the determination of the treatment strategy in patients with VTE are considered. The role of thrombolytic therapy is highlighted, as well as the choice of anticoagulants, including new oral anticoagulants (NOAC). EINSTEIN-PE is the only, specially planned and performed study of the NOAC in patients with pulmonary embolism that confirmed the validity of monotherapy tactics with rivaroxaban in patients with VTE. The results of this study are considered in detail.

Keywords: venous thromboembolism, pulmonary embolism, new oral anticoagulants, rivaroxaban.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(3):337–343

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-337-343>

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

Введение

Термином венозные тромбозы (ВТЭ) объединяют тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА). В целом, ВТЭ занимают третье место среди наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний: ежегодная частота развития ВТЭ достигает 100–200 случаев на 100 000 населения [1, 2]. ВТЭ в острой фазе могут приводить к смертельному исходу, а у выживших больных к развитию осложнений и инвалидности [3–6]. Однако при правильной тактике лечения во многих случаях можно предотвратить развитие таких неблагоприятных исходов.

Острая ТЭЛА представляет собой наиболее тяжелое проявление ВТЭ. Поскольку в большинстве случаев ТЭЛА развивается вследствие ТГВ, информация об эпидемиологии, факторах риска и естественном течении ТЭЛА была получена в ходе выполнения исследований, в которые были включены больные с венозными тромбозами в целом.

Точные данные об эпидемиологии ТЭЛА получить трудно в связи с тем, что нередко заболевание не про-

является клинически или диагноз устанавливается «случайно» в ходе обследования по поводу других заболеваний [2]. Следует, однако, напомнить, что в некоторых случаях внезапная смерть может становиться первым клиническим проявлением ТЭЛА [7, 8]. ТЭЛА во многих странах становится одной из частых причин смерти, развития осложнений и госпитализаций. Так, было подсчитано, что в 2004 г. в 6 странах Европейского союза с общей численностью населения 454,4 млн человек 31 700 смертей было обусловлено ВТЭ [2]. Причем, лишь в 34% случаев смерть была обусловлена остро развившейся ТЭЛА, в то время как в 59% больных умерли от осложнений ТЭЛА, которая не была ранее своевременно диагностирована, и лишь у 7% больных, которые умерли в ранние сроки после развития заболевания, правильный диагноз ТЭЛА был установлен до смерти.

Результаты анализа регистров и баз данных выписанных больных с ТЭЛА и в целом с ВТЭ, которых не отбирали по определенным критериям, свидетельствуют о том, что смертность в течение 30 дней после развития заболевания достигает 9–11%, а в течение 3 мес – 8,6–17% [9–11].

В связи с этим представляется важным применение эффективных диагностических алгоритмов и методов лечения.

Сведения об авторе:

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

Современные подходы к определению оптимальной тактики лечения больных с венозными тромбозами

В настоящее время существуют валидизированные алгоритмы, которые позволяют оптимизировать подходы к ведению пациентов с ВТЭ, а именно: ускорить диагностику и назначить наиболее подходящее лечение, а также уменьшить количество диагностических процедур. В основе алгоритмов – стратификация рисков на основе оценки клинического состояния пациента и расчет вероятности наличия ТГВ или ТЭЛА.

Клинические рекомендации по тактике ведения больных с ВТЭ Европейского общества кардиологов, которые были опубликованы в 2014 г. [12], предлагают подходы, которые позволяют существенно усовершенствовать тактику диагностики ТЭЛА, а также упрощают терапию у многих больных. Несмотря на преимущества в реальной клинической практике, предоставляемые возможности используются далеко не всегда.

В чем, вкратце, состоит подход к ведению пациентов с ТЭЛА? При обследовании больного с предполагаемым диагнозом “тромбоз легочной артерии” врач должен ответить на два главных вопроса, которые определяют как тактику дальнейшего обследования, так и тактику терапии.

Во-первых, следует оценить вероятность развития у больного ТЭЛА. Очевидно, что сделать это можно на основании «клинического здравого смысла». Если, например, у больного с предшествующим отеком и болезненностью одной ноги через некоторое время развилось предобморочное состояние, вслед за которым стала отмечаться сильная одышка, а при обследовании регистрировалось увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) более 100 уд/мин, то вероятность ТЭЛА очень высока. Поэтому, при такой высокой вероятности ТЭЛА для подтверждения диагноза необходимо применить метод визуализации сосудов легких. «Золотым стандартом» обследования в таких случаях считают выполнение компьютерной томографии (КТ)-ангиографии незамедлительно (возможна эхокардиография при недоступности КТ).

Напротив, если больной обращается с жалобами на одышку, но у него отсутствуют нарушения гемодинамики, а частота сердечных сокращений 70 уд/мин в отсутствие клинических признаков тромбоза глубоких вен или каких-либо других факторов риска развития ВТЭ, то вероятность ТЭЛА низкая. В таких случаях целесообразно определение концентрации D-димера в крови. В случае отрицательного результата можно, не выполняя каких-либо дополнительных диагностических вмешательств, не проводить терапию ТЭЛА. В случае положительного теста на D-димер придется применять дополнительные методы диагностики: КТ-ангиография (эхокардиография).

В помощь врачу разработаны и валидизированы шкалы и схемы, которые позволяют выбрать оптимальную тактику ведения пациента. Наиболее часто рекомендуют использование шкал Wells и модифицированной жевневской шкалы. В такие шкалы включены пункты, позволяющие оценить клинические характеристики в баллах, сумма которых отражает вероятность наличия ТЭЛА.

Второй вопрос, на который должен ответить врач, состоит в том, насколько высок риск смерти больного с ТЭЛА. Очевидно, что если у больного имеются признаки кардиогенного шока или стойкой артериальной гипотонии (снижение систолического артериального давления (АД) < 90 мм рт.ст. или снижение на > 40 мм рт.ст. в течение более чем 15 минут, если такое снижение АД не обусловлено вновь развившейся аритмией, гиповолемией или сепсисом) риск смерти больного с ТЭЛА после развития заболевания считается высоким. У пациентов с ТЭЛА без шока и гипотензии для оценки риска смерти в течение 30 дней применяют специальную шкалу sPESI (Simplified Pulmonary embolism severity index), в которой учитываются такие параметры, как возраст (в годах), наличие рака, хронической сердечной недостаточности, хронической болезни легких, ЧСС более 110 уд/мин, систолического АД менее 100 мм рт.ст., насыщение артериальной крови кислородом менее 90%. Суммируя баллы по каждому параметру, получают общую оценку вероятности 30-ти дневной смерти. У больных с артериальной гипотонией или кардиогенным шоком нет необходимости в оценке риска смерти по шкале sPESI, потому что вне зависимости от суммы баллов риск будет высоким. Более дифференцированную оценку риска смерти у больных с ТЭЛА выполняют с учетом дополнительных показателей, таких как наличие или отсутствие признаков дисфункции правого желудочка и/или наличие или отсутствие повышения маркеров повреждения миокарда в крови (например, тропонина). Средне-низкий риск устанавливается в тех случаях, когда при сохранении стабильной гемодинамики имеются либо признаки дисфункции правого желудочка, либо повышение концентрации биомаркеров повреждения миокарда в крови. Средне-высоким риск считается в тех случаях, когда при стабильной гемодинамике имеются как признаки дисфункции ПЖ, так и повышение концентрации биомаркеров повреждения миокарда в крови. Несмотря на возможность субъективной оценки вероятности ТЭЛА, считается, что использование специальных шкал и алгоритмов повышает точность определения вероятности наличия ТЭЛА и упрощает подход к ведению пациентов.

Для диагностики тромбоза глубоких вен также может применяться шкала, позволяющая определить вероятность ТГВ нижних конечностей по клиническим данным – индекс Wells. Шкала похожа на ту, что исполь-

зуется при стратификации риска ТЭЛА: каждому клиническому признаку соответствует балл, сумма которых определяет вероятность наличия ТГВ нижних конечностей. Если есть какие-либо признаки, позволяющие предположить наличие ТГВ, то дальнейшая диагностика включает в себя измерение уровня D-димера в крови. Высокая клиническая вероятность ТГВ и повышенный уровень D-димера свидетельствуют о необходимости проведения ультразвукового исследования. В случае если у пациента нормальный уровень D-димера и низкая вероятность ТГВ – проведения ультразвукового исследования можно избежать. Данная диагностическая тактика позволяет уменьшить частоту применения дополнительных инструментальных методов исследования, а также снижается частота ложно-положительных и ложно-отрицательных диагнозов вследствие чрезмерного применения ультразвуковой диагностики.

Таким образом, следуя определенной диагностической логике, возможно избежать выполнения лишних инструментальных и лабораторных исследований.

Роль тромболитической терапии при современном лечении больных с ВТЭ

Следует отметить, что в соответствии с современными рекомендациями лишь у относительно небольшого числа больных с ВТЭ в момент обращения за медицинской помощью имеются показания для выполнения тромболитической терапии (ТЛТ). По данным обсервационных исследований число таких больных, у разных авторов, составляет от 4,2 до 18,5% [11–14]. Причем попытки расширить показания к применению ТЛТ у больных с ТЭЛА оказались безуспешными. В ходе выполнения рандомизированного клинического исследования (РКИ) РЕИТНО (Pulmonary Embolism Thrombolysis) [15] оценивали клиническую эффективность и безопасность однократного болюсного введения фибринолитического препарата тенектеплазы в дополнение к стандартной антикоагулянтной терапии гепарином у больных с острой ТЭЛА и нормальным уровнем АД, у которых имеется средний риск развития неблагоприятного исхода. Последний устанавливали на основании наличия признаков дисфункции правого желудочка (по данным эхокардиографии или мультиспиральной КТ грудной клетки), а также признаков повреждения миокарда по данным повышенного уровня тропонина I или тропонина T в крови. Результаты исследования свидетельствовали о том, что у больных с ТЭЛА и средним риском развития неблагоприятных исходов фибринолитическая терапия предупреждает развитие нарушений гемодинамики, но сопровождается увеличением риска развития тяжелых кровотечений и инсульта. В целом результаты исследования РЕИТНО подтверждают мнение о необходимости под-

робной стратификации риска у всех больных с ТЭЛА и средним риском смерти, а также о необходимости тщательного наблюдения за ними. Результаты исследования также свидетельствуют об относительной безопасности отказа от ТЛТ до тех пор, пока не разовьются нарушения гемодинамики. Таким образом, по мнению C.G. Elliott [16], в целом риск развития неблагоприятного исхода у больных со средним риском его развития может становиться минимальным при использовании тактики, включающей начальное применение антикоагулянтной терапии, с использованием ТЛТ только в тех случаях, когда в ходе наблюдения возникает потребность для ее выполнения по жизненным показаниям в связи с развитием нарушений гемодинамики. Следует отметить, что такая тактика закреплена в последнем варианте рекомендаций по ведению больных с острой ТЭЛА [12].

Согласно национальным рекомендациям по лечению пациентов при ТГВ также не рекомендуется широкое применение регионарной тромболитической терапии (исключение: ТЛТ при первичном тромбозе подключичной вены).

Выбор оптимальной тактики терапии антикоагулянтами при лечении больных с венозными тромбозами

Таким образом, очевидно, что у большинства больных с ТЭЛА и практически у всех больных с ТГВ применение антикоагулянтов остается основой терапии. В течение длительного периода стандартная тактика применения антикоагулянтов у больных с ВТЭ включала парентеральное введение антикоагулянтов, таких как эноксапарин, в течение не менее 5 дней, и прием варфарина, который начинается в течение этого периода и продолжается не менее 3 мес [17]. Несмотря на эффективность, такой режим терапии имеет определенные недостатки, поскольку применение эноксапарина обуславливает необходимость ежедневных подкожных инъекций, а при использовании варфарина требуются контроль параметров свертывания крови и подбор дозы. С появлением новых пероральных антикоагулянтов (НОАК), не относящихся к антагонистам витамина K (ABK), появилась возможность упростить тактику лечения больных с ВТЭ. Такая усовершенствованная тактика позволяет либо после завершения терапии низкомолекулярным гепарином (НМГ) переводить больного на прием НОАК (дабигатрана или эдоксабана), либо использование НОАК в виде как начальной, так и поддерживающей терапии (при использовании ривароксабана или апиксабана). Такая тактика, при которой НОАК используется в качестве начальной и поддерживающей терапии, позволяет исключить период одновременного действия двух антикоагулянтов, что обуславливает снижение риска развития кровотечений.

Первые доказательства эффективности и безопасности применения одного перорального антикоагулянта как в остром периоде, так и для дальнейшей профилактики рецидивов были получены в ходе выполнения двух РКИ III фазы EINSTEIN-DVT (применение ривароксабана у пациентов с ТГВ) [18] и EINSTEIN-PE (исследование ривароксабана у пациентов с ТЭЛА), включившие в общей сложности 8281 пациента [19].

Результаты данных РКИ свидетельствовали о том, что у больных с ВТЭ (тромбоз глубоких вен и/или эмболия легочной артерии) применение ривароксабана в качестве монотерапии было не менее эффективно по сравнению с применением НМГ/варфарина при сходной безопасности (частота развития массивного или клинически значимого немассивного кровотечения). Более того, в ходе выполнения исследования EINSTEIN-PE [19], а также по результатам объединенного анализа двух исследований применение ривароксабана по сравнению со стандартной тактикой лечения сопровождалось статистически значимо более низкой частотой развития массивных кровотечений (снижение относительного риска в 2 раза). Остановимся несколько подробнее на исследовании EINSTEIN-PE, поскольку это единственное отдельное, специально запланированное и проведенное исследование НОАК у пациентов с ТЭЛА (n=4832).

В исследование включали больных с подтвержденной ТЭЛА с клиническими проявлениями как в сочетании с ТГВ, так и в его отсутствие. Критерии исключения были следующими: применение НМГ, фондапаринукса или нефракционированного гепарина в терапевтических дозах в течение более 48 час или в случае приема более одной дозы АВК до рандомизации; выполнение тромбэктомии; имплантация фильтра в нижнюю полую вену или применение фибринолитического средства по поводу данного эпизода ТЭЛА; наличие любых противопоказаний к применению эноксапарина, варфарина или аценокумарола, которые указаны в инструкции по применению препарата.

Больных распределяли в группы приема ривароксабана по 15 мг 2 р/сут в течение первых 3 нед с последующим приемом по 20 мг 1 р/сут. У больных, распределенных в группу стандартной терапии (СТ), применяли эноксапарин в дозе 1,0 мг на 1 кг массы тела 2 р/сут либо варфарин, либо аценокумарол, прием которых начинался в течение 48 час после рандомизации. Применение эноксапарина прекращали при достижении уровня международного нормализованного отношения (МНО) 2,0 или более по данным анализов, выполненных в течение 2 последовательных дней (продолжительность применения эноксапарина составляла не менее 5 дней). Дозу АВК подбирали с целью достижения МНО в диапазоне от 2,0 до 3,0. МНО оценивали не реже 1 раза в мес.

Эффективность терапии оценивали с помощью основного показателя: частоты развития рецидива ВТЭ с клиническими проявлениями, включая как смертельную, так и несмертельную ТЭЛА или ТГВ. Безопасность терапии оценивали с помощью главного показателя безопасности: комбинированного показателя частоты развития клинически значимых кровотечений, включая массивные или клинически значимые немассивные кровотечения.

С марта 2007 г. по март 2011 г. в 263 исследовательских центрах, расположенных в 38 странах, в исследование были включены 4832 больных: в группу ривароксабана и группу стандартной терапии, 2419 и 2413 больных, соответственно.

В группе СТ медиана продолжительности применения эноксапарина достигала 8 дней (межквартильный диапазон — от 6 до 11 дней), а МНО к моменту прекращения применения эноксапарина у 83% больных составляло 2,0 или более. В группе СТ продолжительность периода, в течение которого МНО находилось в терапевтическом диапазоне (от 2,0 до 3,0), достигала 62,7% от общей продолжительности наблюдения, а продолжительность периода, в течение которого МНО составляло более 3,0 и менее 2,0, — 15,5 и 21,8%, соответственно. В группе ривароксабана степень соблюдения предписанного режима терапии более 80% отмечалась у 94,2% больных.

Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной показатель эффективности (частота развития рецидива ВТЭ с клиническими проявлениями, включая как смертельную, так и несмертельную ТЭЛА или ТГВ) в группе ривароксабана и группе СТ развивались у 2,1 и 1,8% больных, соответственно [отношение риска 1,12 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,75 до 1,68; $p=0,003$ для односторонней границы не менее высокой эффективности применения ривароксабана по сравнению со стандартной терапией, равной 2,0, и $p=0,57$ для анализа, выполненного с целью определения преимуществ применения ривароксабана по сравнению со СТ]. К 21-му дню наблюдения, т.е. в конце периода приема ривароксабана, 2 р/сут, неблагоприятные исходы, включенные в основной показатель, в группе ривароксабана и группе СТ развивались у 0,7 и 0,9% больных, соответственно.

Неблагоприятные исходы, включенные в главный комбинированный показатель безопасности (частоты развития клинически значимых кровотечений), в группе ривароксабана и группе СТ развивались у 10,3 и 11,4% больных соответственно (отношение риска 0,90 при 95% ДИ от 0,76 до 1,07; $p=0,23$). Массивные кровотечения в группе ривароксабана развивались в 2 раза реже по сравнению с группой СТ: частота развития таких кровотечений достигала у 1,1 и 2,2% больных, соответственно (отношение риска 0,49 при 95% ДИ от 0,31 до 0,79; $p=0,003$).

Таким образом, в ходе выполнения исследования EINSTEIN-PE впервые было доказано, что прием ривароксабана не менее эффективен, чем СТ, как в качестве начальной тактики, так и при длительном лечении больных с ТЭЛА и характеризуется благоприятным соотношением между риском и пользой терапии.

Следует обсудить несколько аспектов данного исследования. Его авторы считают, что включенные в исследование больные отражают достаточно широкий круг больных с ТЭЛА, сопровождающейся клиническими проявлениями, за исключением больных, у которых предполагается применение фибринолитической терапии. В целом у 1173 (почти 25%) больных, включенных в исследование, заболевание соответствовало анатомическим критериям распространенной ТЭЛА, а у 608 (13%) – критериям ограниченной ТЭЛА. Более того, примерно у 25% больных имелся сопутствующий ТГВ с клиническими проявлениями. Исходные характеристики больных, включая наличие факторов риска, были сходными с таковыми в ранее выполненных клинических исследованиях терапии у больных с ТЭЛА. В соответствии с существующей практикой продолжительность лечения больных достигала 3, 6 или 12 мес, причем у большинства больных терапия применялась в течение 6 мес или более.

Авторы исследования проанализировали факторы, которые могли повлиять на полученные результаты. В частности, качество СТ было приемлемым с точки зрения существующей клинической практики в отношении продолжительности периода, в течение которого МНО находилось в терапевтическом диапазоне – 62,7% от общей продолжительности наблюдения. Продолжительность периода, в течение которого МНО превышало 3,0, составлял лишь 15,5% от общей продолжительности наблюдения. Такие результаты в лучшую сторону отличаются от данных, полученных в ходе выполнения других современных исследований, включавших больных с ВТЭ [20–22]. Степень соблюдения предписанного режима приема ривароксабана была высокой у 94% больных. Число больных, контакт с которыми был потерян, было незначительным.

Может вызывать возражения предложение применять одинаковую дозу ривароксабана у всех больных с ТЭЛА без оценки лабораторных показателей. В связи с этим был выполнен анализ в нескольких подгруппах больных для оценки как эффективности, так и безопасности исследуемой терапии. Частота развития повторных ВТЭ и кровотечений была сходной при использовании ривароксабана и СТ, независимо от возраста, пола, наличия или отсутствия ожирения, сохранности функции почек или распространенности ТЭЛА.

Решение о проведении начальной терапии с использованием интенсивного режима приема ривароксабана (15 мг 2 р/сут) в течение первых 3 нед было

обусловлено двумя причинами. Результаты ранее выполненных исследований свидетельствовали о том, что отсутствие достаточно интенсивной начальной терапии приводило к неприемлемо высокой частоте развития рецидивов ВТЭ [23–26]. Кроме того, в ходе выполнения исследования II фазы применение ривароксабана 2 р/сут сопровождалось более ранним достижением равновесной концентрации, а также более высокой концентрацией в крови в конце действия препарата и более выраженным обратным развитием тромба через 3 нед терапии по сравнению с приемом ривароксабана 1 р/сут [27, 28]. Следует отметить, что в ходе выполнения исследования EINSTEIN-PE кривые Каплана-Мейера в данном исследовании в группе ривароксабана и группе СТ были сходными при использовании такого режима терапии.

Тем не менее, предполагая возможность возражений по поводу применения ривароксабана в качестве начальной терапии, которые могли быть обусловлены сомнениями в сходной со СТ динамикой обратного развития тромбов, а также в связи с недостатком информации о динамике растворения тромбов у больных с острой ТЭЛА на фоне применения антикоагулянтов, было выполнено обсервационное исследование, которое включало первых 400 больных, рандомизированных в исследование EINSTEIN-PE в группу ривароксабана или группу СТ, у которых диагноз ТЭЛА был подтвержден с помощью КТ или перфузионной сцинтиграфии легких высокого разрешения [29]. Из 400 больных у 347 больных в течение примерно 21 дня после рандомизации были получены приемлемые результаты повторного КТ ($n=264$) или сцинтиграфии легких ($n=83$). В подгруппе больных, у которых выполнялось КТ, ривароксабан и стандартная терапия применялась у 49 и 51% больных; в подгруппе выполнения сцинтиграфии легких ривароксабан и СТ применялась у 46 и 54% больных, соответственно ($p=0,6$). Исходные характеристики больных, применявших ривароксабан и СТ, были сходными. По данным первого обследования с помощью КТ или сцинтиграфии легких средняя обструкция просвета сосуда в среднем достигала $21 \pm 13\%$ (в отсутствие различий между методами визуализации; $p=0,09$). Через 3 нед относительное уменьшение обструкции сосуда достигало $71 \pm 13\%$ по данным КТ и $62 \pm 36\%$ – по данным сцинтиграфии. Полное растворение тромба отмечалось в целом у 44% больных по данным КТ и у 31% – больных по данным сцинтиграфии. Следует отметить отсутствие статистически значимых различий по относительному уменьшению обструкции сосуда и частоте полного растворения тромба между больными, применявшими ривароксабан и СТ. Таким образом, были получены доказательства одинакового влияния приема ривароксабана и применения СТ на динамику обструкции сосудов легких и

вероятность полного растворения тромба. Таким образом, оба подхода к применению антикоагулянтной терапии были эффективными. Через 3 нед в целом полное или частичное растворение тромба отмечено у 41 и 47% больных, соответственно, а отсутствие динамики отмечалось лишь в 12% случаев. Ни в одном случае не отмечалось увеличение выраженности обструкции сосудов легких, а среднее относительное уменьшение выраженности обструкции достигало 71% [29].

Одним из опасений при использовании более высокой интенсивности начальной терапии ривароксабаном было возможное увеличение риска развития кровотечения. Однако в начальный период частота развития кровотечений оказалась сходной в обеих группах, а частота развития тяжелых кровотечений была ниже в группе ривароксабана. Более того, в ходе всего периода наблюдения в группе ривароксабана по сравнению с группой СТ была меньше частота развития внутричерепных кровоизлияний или опасных для жизни кровоизлияний в других областях.

До рандомизации у большинства больных применялся НМГ, использование которого практически неизбежно во всех клинических исследованиях, включающих больных с тромбозами, поскольку такая терапия соответствует современной тактике ведения больных вплоть до подтверждения диагноза. Примерно у 60% больных, включенных в исследование EINSTEIN-PE, продолжительность применения НМГ ограничивалась 1 днем, и менее чем у 2% больных НМГ до включения в исследование применялся более 2 дней. Авторы предполагали, что такое кратковременное применение НМГ вряд ли могло повлиять на частоту развития изучаемых клинических исходов.

Для более точного ответа на вопрос о влиянии предшествующего включению в исследования EINSTEIN DVT и EINSTEIN-PE кратковременного применения НМГ на его результаты был выполнен специальный анализ [30]. Из 8281 рандомизированных больных у 6937 (83,8%) больных до включения в исследование вводился гепарин (продолжительность периода между применением гепарина и рандомизацией в группе ривароксабана и группе СТ составляла $1,04 \pm 0,74$ и $1,03 \pm 0,42$ дня, соответственно). Результаты анализа данных 1344 (16,2%) больных, которым гепарин до включения в исследование не вводился, свидетельствовали о том, что частота развития повторных ВТЭ была сходной в группе ривароксабана и группе СТ: такая частота достигала 2,3 и 1,9%, соответственно (стандартизованное отношение риска 1,11 при 95% ДИ от 0,52 до 2,37). Более того, анализ данных больных, которым до рандомизации вводили гепарин, также свидетельствовал о сходной частоте развития повторных ВТЭ в группе ривароксабана и группе СТ: такая частота составляла 1,5 и 2%, соответственно (стандартизованное

отношение риска 0,74 при 95% ДИ от 0,52 до 1,06; $p=0,32$ для взаимодействия). Частота развития тяжелых и нетяжелых клинических значимых кровотечений при использовании ривароксабана статистически не отличалась от таковой при применении СТ как в случае введения гепарина до рандомизации (у 3% больных как при применении ривароксабана, так и СТ; стандартизованное отношение риска 0,98 при 95% от 0,75 до 1,29), так и в отсутствие введения гепарина до включения в исследование (у 3,7 и 4,4% больных, соответственно; стандартизованное отношение риска 0,81 при 95% ДИ от 0,46 до 1,4; $p=0,32$ для взаимодействия). Таким образом, несмотря на то, что большей части больных, включенных в исследования EINSTEIN-PE, до рандомизации вводился гепарин, не выявлено существенных различий в клинических эффектах ривароксабана и СТ как при использовании гепарина до начала исследования, так и в его отсутствие.

Таким образом, результаты исследования EINSTEIN-PE, включавшего больных с ТЭЛА, а также данные, полученные в ходе выполненного исследования, включавшего больных с ТГВ [21], подтверждают обоснованность тактики монотерапии ривароксабаном у больных с ВТЭ, т.е. использование ривароксабана по 15 мг 2 р/сут в течение первых 3 нед в качестве начальной терапии и длительно по 20 мг 1 р/сут с целью профилактики развития повторных ВТЭ. Следует напомнить и о возможности применения указанной тактики лечения ривароксабаном, если на начальных этапах терапии (обычно, на догоспитальном этапе) больным был введен НМГ, но, к сожалению, в реальной клинической практике врачи редко используют возможность применения ривароксабана в качестве базовой начальной терапии и на этапе стационарного лечения, а если назначают ривароксaban, то рекомендуют его применять для длительной профилактики после завершения курса СТ. Одна из задач данной статьи состоит в том, чтобы напомнить о возможностях начальной терапии ривароксабаном по 15 мг 2 р/сут в течение 21 дня, с последующим переходом на длительный прием поддерживающей терапии ривароксабаном по 20 мг 1 р/сут с целью профилактики рецидива ВТЭ. Такой подход не только не менее эффективен по сравнению с использованием эноксапарина и варфарина, но у больных с ТЭЛА приводит к снижению частоты развития массивных кровотечений, отрицательные клинические последствия которых трудно переоценить.

Ривароксaban представляет собой прямой ингибитор фактора Ха и одобрен к применению в разных странах мира по следующим показаниям: 1) лечение тромбоза глубоких вен и тромбозов легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА; 2) профилактика инсульта и системной тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного про-

исхождения; 3) профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях; 4) профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиенопиридинами – клопидогрелем или тиклопидином [31, 32].

Заключение

Диагностика и лечение пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями зачастую представляет непростую задачу для клинициста. В настоящее время существует возможность применения усовершенствованных подходов к лечению пациентов с ТГВ и ТЭЛА. С одной стороны, использование современных диагностических алгоритмов и шкал позволяет сделать подход к диагностике эффективнее, что, в том числе,

может принести экономическую пользу лечебному учреждению. С другой стороны, это применение современных препаратов, которые упрощают подход к терапии пациентов. Среди новых пероральных антикоагулянтов ривароксабан был первым одобренным к применению у больных с ВТЭ с первого дня лечения. Кроме того, возможность применения ривароксабана по 20 мг 1 р/сут на этапе длительной профилактической терапии после перенесенной ТЭЛА удобна для больных и обуславливает высокую степень соблюдения предписанного режима лечения и профилактики повторных ВТЭ [33]. Таким образом, в настоящее время врач имеет возможность вместо традиционных решений выбрать новую усовершенствованную тактику ведения пациентов с венозными тромбоэмболиями.

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

Disclosures. Author have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Heit J.A. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:370-2.
2. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A., et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98:756-64.
3. Klok F.A., van Kralingen K.W., van Dijk A.P., et al. Quality of life in long-term survivors of acute pulmonary embolism. *Chest* 2010;138:1432-40.
4. Bonderman D., Wilkens H., Wakounig S., et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;33:325-31.
5. Condliffe R., Kiely D.G., Gibbs J.S., et al. Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;33:332-338.
6. Faniok J., Piazza G., Zayarny M., Goldhaber S.Z. Long-term complications of medical patients with hospital-acquired venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2009;102:688-93.
7. Stein P.D., Henry J.W. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108:978-81.
8. Heit J.A. III, Silverstein M.D., Mohr D.N., et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:809-815.
9. Aujesky D., Obrosky D.S., Stone R.A., et al. A prediction rule to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2006;166:2:169-75.
10. Laporte S., Mismetti P., Décosus H., et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008;117:1711-6.
11. Goldhaber S.Z., Visani L., De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353(9162):1386-9.
12. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033-69.
13. Otero R., Trujillo-Santos J., Cayuela A., et al. Haemodynamically unstable pulmonary embolism in the RIETE Registry: systolic blood pressure or shock index? *Eur Respir J* 2007;30:1111-6.
14. Kukla P., Bryniarski L., Długopolski R., et al. Acute pulmonary embolism registry in the Małopolska region - clinical course. *Kardiologia* 2009;67:735-41.
15. Meyer G., Vicaut E., Danays T., et al. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2014;370:1402-11.
16. Elliott C.G. Fibrinolysis of pulmonary emboli - steer closer to Scylla. *N Engl J Med* 2014;370:1457-8.
17. Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J., et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141 Suppl:e419S-e494S.
18. Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B., et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.
19. Büller H.R., Prins M.H., Lensin A.W., et al. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97.
20. Büller H.R., Gallus A.S., Pillion G., et al. Enoxaparin followed by once-weekly idraparinux versus enoxaparin plus warfarin for patients with acute symptomatic pulmonary embolism: a randomised, double-blind, double-dummy, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379:123-9.
21. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.
22. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.
23. Barritt D.W., Jordan S.C. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet* 1960;1:1309-12.
24. The van Gogh Investigators. Idraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease. *N Engl J Med* 2007;357:1094-104.
25. Brandjes D.P.M., Heijboer H., Büller H.R., et al. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992;327:1485-9.
26. Fiessinger J.N., Huisman M.V., Davidson B.L., et al. Ximelagatran vs low-molecular weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:681-9.
27. Mueck W., Lensing A.W., Agnelli G., et al. Rivaroxaban: population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:675-86.
28. Agnelli G., Gallus A., Goldhaber S.Z., et al. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in Patients with Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis) study. *Circulation* 2007;116:180-7.
29. van Es J., Douma R.A., Kamphuisen P.W., et al. Clot resolution after 3 weeks of anticoagulant treatment for pulmonary embolism: comparison of computed tomography and perfusion scintigraphy. *J Thromb Haemost* 2013;11:679-85.
30. Prandoni P., Prins M.H., Cohen A.T., et al. Use of prestudy heparin did not influence the efficacy and safety of rivaroxaban in patients treated for symptomatic venous thromboembolism in the EINSTEIN DVT and EINSTEIN-PE studies. *Acad Emerg Med* 2015;22:142-9.
31. Bayer Pharma AG. Xarelto (rivaroxaban) Summary of Product Characteristics. 2014. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf. Accessed November 17, 2014.
32. Janssen Pharmaceuticals Inc. Xarelto (rivaroxaban) Prescribing Information. 2014. Available at: http://www.xareltohcp.com/sites/default/files/pdf/xarelto_0.pdf. Accessed November 17, 2014.
33. Weitz J.I., Connolly S.J., Patel I., et al. Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2010;104:633-41.

Поступила: 21.06.2016

Принята в печать: 21.06.2016

МЕМБРАННЫЙ РЕЦЕПТОР ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ TGR5 – НОВАЯ МИШЕНЬ В ИЗУЧЕНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ, ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

О. М. Драпкина *, Е.И. Фомичева

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

TGR5 представляют собой G-белок-связанные мембранные рецепторы желчных кислот, широко экспрессируемые в тканях животных и человека. Именно тканевая локализация TGR5 определяет биологические эффекты активации этих рецепторов. Настоящий обзор посвящен роли TGR5 в качестве новой фармакологической мишени при лечении больных с метаболическим синдромом, сахарным диабетом, ожирением, атеросклерозом, заболеваниями печени и онкологическими процессами.

Ключевые слова: TGR5, желчные кислоты, метаболические расстройства, ожирение, воспаление, канцерогенез.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(3):344-350

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-344-350>

Membrane bile acid receptor TGR5 – a new target in the study of metabolic, inflammatory and neoplastic diseases

O.M. Drapkina*, E.I. Fomicheva

State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

TGR5 are G-protein-linked, membrane bile acids receptors that widely express in tissues of animals and humans. Namely tissue localization of TGR5 determines biological effects of activation of these receptors. This review focuses on the role of TGR5 as a new pharmacological target for the treatment of patients with metabolic syndrome, diabetes, obesity, atherosclerosis, liver disease and cancer processes.

Keywords: TGR5, bile acids, metabolic disorders, obesity, inflammation, carcinogenesis.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(3):344-350

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-344-350>

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

Введение

История применения желчных кислот (ЖК) в лечебных целях насчитывает не одно столетие. Задолго до эры доказательной медицины эти вещества нашли широкое применение в китайской медицине, где желчь медведей и панд использовалась в качестве жаропонижающего, противовоспалительного и литолитического средства.

Длительное время желчные кислоты рассматривались лишь как вещества, которые регулируют процесс пищеварения, участвуя в переваривании и абсорбции пищевых жиров и жирорастворимых витаминов. Однако более углубленное изучение физиологических механизмов действия позволило им выйти за рамки просто поверхностно-активных веществ.

Структурное и функциональное разнообразие содержащихся в животном организме ЖК позволяет им участвовать не только в процессах переваривания и всасывания пищевых жиров, но и проявлять гормоноподобные эффекты, связанные с активацией мембранных и ядерных рецепторов.

Новая эра в изучении эффектов желчных кислот

Роль желчных кислот вышла далеко за рамки поверхностно-активных веществ пищеварительного тракта после открытия в 1999 г. ядерных фарнезоидных X-рецепторов (FXR), естественными лигандами которых явились желчные кислоты. Дальнейшее изучение роли желчных кислот позволило получить более чем неожиданные результаты. Так, было установлено что желчные кислоты, связываясь с FXR, играют роль «метаболических интеграторов» в контроле уровня жиров и глюкозы, а также регулируют энергетический метаболизм, модулируя генную экспрессию. Через три года после открытия FXR, Maruyama и др. описали G-белковый рецептор клеточной мембраны (GPCR), который также активировался с помощью ЖК. Этот рецептор получил название мембранного рецептора желчных кислот (M-BAR) [1], или TGR5 [2], он же GP-BAR1 [3, 4].

Maruyama и др. [1] клонировали TGR5 в человеческих эмбриональных почечных клетках 293 (HEK 293) и охарактеризовали различную аффинность

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, первый зам. директора по научной и лечебной работе ГНИЦ ПМ

Фомичева Екатерина Игоревна – клиническийординатор ГНИЦ ПМ

отдельных желчных кислот к этим рецепторам. Полученные данные были подтверждены исследованиями клеток яичника китайского хомячка (CHO), трансформированными с геном-репортером, ответственным за синтез циклического аденозин монофосфата (цАМФ) и люциферазы [2]. Среди тысяч исследованных соединений только желчные кислоты вызвали определенную активацию люциферазы за счет увеличения синтеза цАМФ.

Используя базу данных GenBank, Maruyama и Kawata определили последовательность аминокислот, кодирующую ген TGR5 [1, 2]. Последовательность содержит 993 пары оснований, кодирующих белок из 330 аминокислот. У человека ген TGR5 локализуется на хромосоме 2q35, и последовательность комплементарной ДНК практически полностью гомологична (>80%) таковой у коров, кроликов и некоторых видов грызунов, что показывает высокую структурную консервативность среди млекопитающих [2].

Кристаллическая модель рецептора в настоящее время еще не представлена, однако в 2010 г. была представлена 3D модель структуры связывающего домена TGR5 (рис. 1). Рецептор включает семь трансмембранных спиралей, три внеклеточные петли, способствующие связыванию лиганда, и три внут-

риклеточные петли, участвующие в опосредованной передаче сигнала внутрь клетки по течению сигнальных молекул [5].

Исследования по картированию экспрессии гена TGR5 показали широкое распределение рецепторов в тканях животных и человека (табл. 1), в том числе в висцеральных органах [3, 6], головном и спинном мозге [3, 6, 7, 8], клетках эндокринных желез, адипоцитах, а также иммунных органах, таких как селезенка и лимфатические узлы [2]. Кроме того, экспрессия гена TGR5 обнаружена в ганглиях нервной системы желудочно-кишечного тракта мышей [9].

Как упоминалось ранее, желчные кислоты являются лигандами для TGR5, но обладают далеко не одинаковым сродством к данному виду рецепторов. Так, конъюгация желчных кислот с глицином имеет низкое влияние на их TGR5 – агонистическую активность, а конъюгация с таурином существенно ее повышает. Основываясь на определении внутриклеточного уровня цАМФ, установлена последовательность желчных кислот в соответствии с их потенциалом аффинности к TGR5: литохолевая кислота>дезоксихолевая кислота>хенодезоксихолевая кислота>холевая кислота [1, 2]. А вот данных о наличии селективных антагонистов TGR5 пока нет.

Внутриклеточный каскад реакций, запускаемый активацией TGR5, коротко можно описать следующим образом. При связывании желчных кислот с TGR5 происходит формирование комплекса лиганд-белок и высвобождение субъединицы G-альфа, активирующей аденилатциклазу, которая в свою очередь увеличивает синтез цАМФ [10].

Обращаясь к данным о широком распространении TGR5, интересно отметить, что целенаправленное разрушение TGR5 в штамме лабораторных мышей C57BL/6 не приводит к нарушению органогенеза и снижению фертильности [3, 6]. В то же время в печени увеличивается экспрессия цитохромов и белков, вовлеченных в синтез и транспорт желчных кислот, однако концентрация желчных кислот в крови не повышается, что наталкивает на мысль о наличии других гомеостатических механизмов у TGR5-негативных мышей [3, 6]. С другой стороны, TGR5-негативные мыши имеют нарушение архитектоники эпителиоцитов кишечника, что приводит к значительному увеличению кишечной проницаемости, связанной с избыточной экспрессией основных белков плотных контактов в эпителиальных клетках ободочной кишки [11]. Также примечательными являются данные о гендерных различиях, связанных с регуляцией метаболических процессов через TGR5. Так отмечается значительное повышение массы тела при высокожировой диете у женских особей, TGR5-негативных [6, 12].

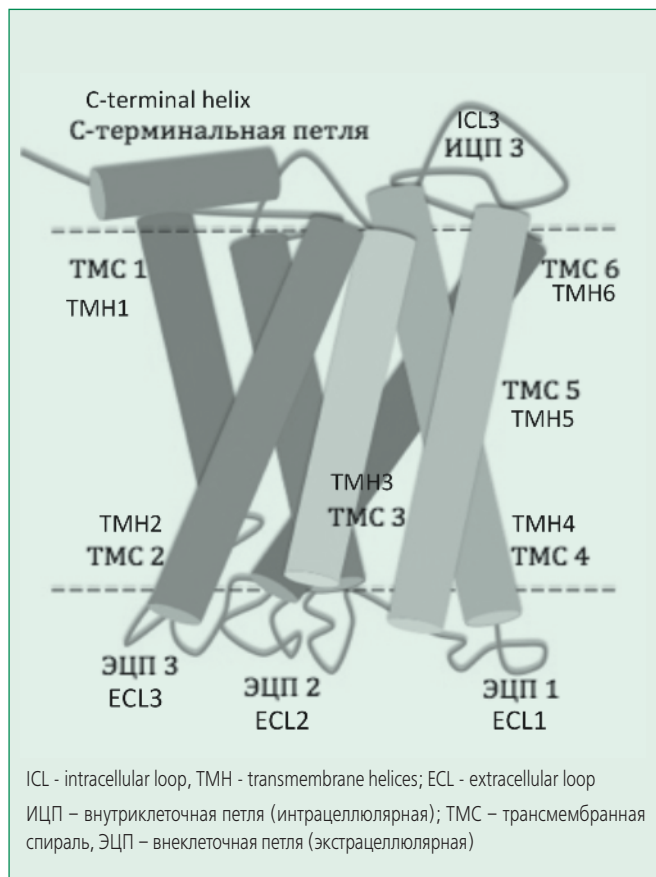


Figure 1. 3D structure of TGR5

Рисунок 1. 3D модель структуры связывающего домена TGR5 рецептора

Table 1. Comparison of TGR5 mRNA expression in human tissues [adapted from 2]

Таблица 1. Сравнение экспрессии мРНК TGR5 в тканях человека [адаптировано по 2].

Ткань/орган	Экспрессия мРНК TGR5 (Копий $\times 10^{-2}$ /нг поли(А) ⁺ РНК)	Ткань/орган	Экспрессия мРНК TGR5 (Копий $\times 10^{-2}$ /нг поли(А) ⁺ РНК)
Плацента	14,6	Сердце	1,8
Селезенка	13	Трахея	1,8
Легкие	7,2	Лимфатические узлы	1,6
Желудок	5,2	Яички/яичники	1,4
Молочные железы	5,2	Простата	1,0
Печень плода	5,0	Спинной мозг	0,8
Печень	4,2	Поджелудочная железа	0,8
Тонкая кишка	4,2	Диафрагма	0,8
Жировая ткань	4,2	Гиппокамп	0,6
Матка	4,2	Слюнные железы	0,6
Костный мозг	3,2	Скелетные мышцы	0,6
Почки плода	2,6	Головной мозг	0,4
Почки	2,4	Мозжечок	0,4
Гипофиз	2,2	Гипоталамус	0,4
Надпочечники	2,2	Тимус	0,4
Прямая кишка	2,0	Мозг плода	0,4

Биологические эффекты активации TGR5 и перспективы их изучения

Биологическая роль активации TGR5 включает в себя большой спектр эффектов, среди которых можно выделить противовоспалительный, антиатерогенный, метаболический, антисклерозирующий эффекты, а также участие в процессах канцерогенеза, пролиферации и апоптоза, регуляции моторики желудочно-кишечного тракта.

Противовоспалительный эффект

В качестве материала для изучения противовоспалительных эффектов активации TGR5 использовались моноциты человека [2]. Установлено, что TGR5 экспрессируются на моноцитах в начальной стадии их дифференцировки в дендритные клетки, которые выступают в роли регуляторов приобретенного и врожденного иммунитета [16]. Полученные данные указывают на то, что TGR5 принимают участие в осуществлении ранее известного иммуносупрессивного действия желчных кислот на клетки иммунной системы [13].

Кроме того, известно, что в ответ на стимуляцию липополисахаридом (ЛПС) клетки Купфера синтезируют ряд провоспалительных цитокинов [14]. Абсолютно противоположный эффект, заключающийся в снижении уровня таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин-1 альфа (ИЛ-1 α), ИЛ-1 β , ИЛ-6 и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа), наблюдается при активации TGR5 той же локализации. Важно также отметить, что синтез провоспалительных цитокинов в от-

вет на стимуляцию ЛПС выше в макрофагах TGR5-негативных мышей, чем у TGR5-позитивных, что подтверждает роль активации TGR5 в снижении воспалительного ответа на грамотрицательные бактерии [15].

Активное участие в развитии воспалительных процессов также принимают TGR5, локализованные в желудочно-кишечном тракте. Как уже упоминалось, TGR5-негативные мыши имеют аномальную морфологию эпителия толстой кишки с измененной молекулярной архитектурой эпителиальных плотных контактов, что приводит к увеличению проницаемости стенки кишечника и повышению риска развития тяжелого колита.

В то же время Cipriani и др. в своих наблюдениях показали, что экспрессия TGR5 увеличивается в ответ на воспаление у биологических моделей с колитом и у пациентов с болезнью Крона [11].

Таким образом, имеется два независимых механизма участия TGR5 в воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК). Первый из них заключается в органической несостоятельности эпителиальных контактов и представляет собой первопричину ВЗК. А второй, напротив, является следствием воспалительных реакций и проявляется увеличением экспрессии этих рецепторов, что может играть диагностический интерес при ВЗК.

Антиатерогенный эффект

Образование атеросклеротических бляшек связано с местной воспалительной реакцией и ремоделированием сосудов, что вызвано отложением липидов плаз-

мы в интима артерий. Состав атеросклеротической бляшки зависит от тесного взаимодействия между эндотелием и моноцитами. Выделяя провоспалительные факторы, эндотелий индуцирует дифференцировку моноцитов в макрофаги, тем самым облегчая накопление липидов в цитоплазме макрофагов и приводя к формированию пенистых макрофагов – основных участников процесса атерогенеза. Антиатеросклеротическое действие активации TGR5 в первую очередь проявляется уменьшением величины атеросклеротических бляшек. Во-первых, это обусловлено уменьшением количества эндотелиальных макрофагов, а во-вторых, снижением активности воспалительного процесса внутри самой атеросклеротической бляшки [15]. Примечательно, что более выраженное влияние на процесс формирования атеросклеротических изменений при активации TGR5 отмечается у TGR5-позитивных мышей, лишенных рецепторов к липопротеинам низкой плотности (LDLR-негативные мыши), в то время как у мышей LDLR/TGR5-негативных этот эффект менее заметен [15]. Кроме того, в экспериментальных исследованиях на эндотелиальных клетках активация TGR5 увеличивает производство оксида азота (NO), который является одной из ключевых антиатерогенных молекул [17].

Также имеются интересные данные экспериментальных исследований о различии профиля желчных кислот в сыворотке крови у больных с коронарным атеросклерозом и без него. Так, при атеросклеротическом поражении отмечается снижение концентрации литохолевой кислоты (ЛХК), одного из наиболее мощных активаторов TGR5. Вполне возможно, что недостаток ЛХК может уменьшать противовоспалительную TGR5-сигнализацию на макрофаги. Однако данная концепция требует дальнейшего изучения [18].

Метаболические эффекты

Имеющиеся в настоящее время данные указывают на агонизм желчных кислот по отношению к TGR5 в качестве ключевого регулятора основного обмена [24, 25].

Watanabe и др. в наблюдениях на мышах установили, что активация TGR5 увеличивает расход энергии и потребление кислорода, тем самым предотвращая ожирение и снижая резистентность к инсулину [19]. В адипоцитах бурой жировой ткани и миоцитах скелетных мышц, желчные кислоты, взаимодействуя с TGR5, активируют фермент йодтиронин дейодиназу 2 типа, которая участвует в превращении неактивной формы Т4 (тиронина) в активную – Т3 (трийодтиронин), основной регулятор клеточного основного обмена [19].

Экспериментальные исследования также указывают на TGR5 в качестве мишени для лечения сахарного диабета. Стимуляция TGR5 индуцирует секрецию глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) энтерохромфинными клетками кишечника, в ответ на что уве-

личивается выработка инсулина бета-клетками поджелудочной железы [20]. Подтверждением тому стало клиническое исследование на здоровых добровольцах, которым в форме ректальных клизм вводили таурохолат натрия (агонист TGR5), что приводило к быстрому увеличению концентрации циркулирующего ГПП-1 [21, 22]. Другой агонист TGR5 – олеаноловая кислота – повышает толерантность к глюкозе у мышей с ожирением и сахарным диабетом [23].

Таким образом, воздействие на TGR5 различной локализации активирует ряд механизмов гомеостаза энергетического обмена. В первую очередь, это позволяет корректировать метаболизм глюкозы и открывает новые перспективы в лечении сахарного диабета и ожирения.

Канцерогенез, апоптоз и пролиферация

Хорошо известно, что желчные кислоты принимают участие в процессе канцерогенеза толстой кишки [26, 27]. В то же время при развитии дуоденогастрального рефлюкса, желчные кислоты, попадая в желудок и пищевод, увеличивают риск возникновения карциномы пищевода и желудка [24, 28–30]. Активация TGR5 способна индуцировать метаплазию эпителия, выявляемую при таком предраковом процессе, как пищевод Барретта [28, 31]. Недавнее клиническое исследование по изучению выживаемости пациентов с аденокарциномой желудка, проанализированное с помощью кривых Каплана-Мейера, показало, что чем больше иммунореактивность TGR5 в биоптатах аденокарциномы, тем хуже выживаемость [32]. Приведенные данные свидетельствуют о негативном влиянии TGR5 – опосредованных механизмов на процессы канцерогенеза верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

В то же время активация TGR5, локализованных в гепатобилиарной системе, оказывает противоопухолевое действие в отношении формирования гепатоцеллюлярной карциномы. Этот механизм обусловлен ингибированием транскрипционного фактора STAT 3, регулирующего пути, участвующие в онкогенезе, которые включают прогрессию клеточного цикла опухоли, апоптоз, ангиогенез, метастазирование [33]. Важно также отметить, что у TGR5-негативных мышей гепатоцеллюлярная карцинома встречается чаще, чем у мышей дикого типа. Это также обусловлено процессами STAT 3 фосфорилирования, которое у TGR5-негативных мышей в 2 раза выше. Полученные экспериментальные данные на мышах могут найти отражение и в изучении канцерогенеза человека, так как хроническая активация STAT3-фосфорилирования часто обнаруживается в опухолевых клетках печени человека [34].

Также установлено, что желчные кислоты оказывают антиапоптотическое действие в холангиоцитах [35, 36]. В синусоидальных клетках печени активация TGR5

увеличивает фосфорилирование рецептора апоптоза CD95, тем самым предотвращая CD95-зависимый апоптоз синусоидальных клеток [37, 38].

Дальнейшее изучение протективной роли TGR5 локализованных в гепатобилиарной системе представляет собой перспективное направление по разработке эффективных методов борьбы с развитием аденокарциномы печени.

Моторная функция желудочно-кишечного тракта

Локализация TGR5 на сенсорных и моторных нейронах кишечника, вероятно, указывает на причастность этих рецепторов к регуляции моторной функции кишечника и висцеральной чувствительности. Так, TGR5-негативные мыши имеют увеличенное время кишечного транзита и более склонны к развитию запоров [39]. Исследования *in vivo* показывают, что стимуляция TGR5 индуцирует перистальтику у мышей дикого типа, в то время как в группе TGR5-негативных мышей этот эффект отсутствует. Объяснить это можно увеличением продукции перистальтических передатчиков, а именно – 5-гидрокситриптамина и кальцитонин-ген родственного пептида (CGRP). Эти результаты указывают на физиологическую роль TGR5 в регуляции пропульсивной двигательной функции кишечника. Также важно отметить, что механически индуцированная перистальтика не зависит от удаления TGR5 [40].

Противоположный эффект наблюдается при активации TGR5 гладкомышечных клеток желчного пузыря. Открытие K-АТФазы приводит к гиперполяризации клеточной мембраны, препятствуя сократительной активности, вследствие чего развивается гипотония стенки, что является предрасполагающим фактором для формирования желчных камней [44].

Как было отмечено ранее, у TGR5-негативных мышей имеются микроскопические изменения плотных эпителиальных контактов слизистой ободочной кишки, что приводит к аномальному повышению проницаемости и рассматривается в качестве механизма, участвующего в патогенезе как воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), так и функциональных расстройств, таких как синдром раздраженного кишечника (СРК) [41–43].

Антисклерозирующий и регенераторный эффекты

На сегодняшний день TGR5 не обнаружены непосредственно в гепатоцитах, но найдены в эпителиальных клетках желчных протоков и желчного пузыря, а также на апикальной мембране и ресничках холангиоцитов [45, 46]. Из-за близости секреции и точки приложения желчные кислоты оказывают здесь паракринное

действие [46]. Воздействие на TGR5, локализованные в клетках Купфера и эндотелии синусоидов печени, активирует внутриклеточное фосфорилирование NO-синтазы. Увеличивается синтез NO – мощного вазодилатора, которые приводит к улучшению кровоснабжения печени, а следовательно, повышается регенераторная способность [14, 37]. Генетическое удаление TGR5 приводит к более медленной регенерации печени [47].

Пруритогенный эффект

Хронические холестатические расстройства, крайне тяжело переносятся больными. В первую очередь, это касается пациентов с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ). Причиной такого зуда является увеличение концентрации желчных кислот в плазме и коже. В исследовании на мышах установлено, что желчные кислоты, взаимодействуя с TGR5 нервных ганглиев задних корешков, приводят к активации гастрин-рилизинг пептид-синтезирующих нейронов, которые и опосредуют развитие зуда. Определенный интерес представляет тот факт, что у мышей со сверхэкспрессией TGR5 развивается спонтанный зуд, в то время как у TGR5-негативных мышей зуд развивается реже, чем у мышей дикого типа после внутрикожных инъекций агонистов TGR5.

Исследования, проведенные среди пациентов с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ), позволили установить статистически значимую связь между полиморфизмом нуклеотидной последовательности TGR5 у больных с ПСХ и язвенным колитом. Секвенирование гена TGR5 пациентов с ПСХ и последующее клонирование эпителиальных клеточных линий с мутировавшей последовательностью TGR5 позволило Нов и др. определить пять мутаций, способных уменьшить или заблокировать функцию TGR5 [48].

Полученные данные мало значимы для изучения патогенеза ПСХ, однако они могут быть полезными для поиска новых методов лечения мучительного зуда у таких больных.

Заключение

Широкое распространение TGR5 в тканях организма открывает новые перспективы для лечения метаболических нарушений, таких как сахарный диабет 2 типа и ожирение, желудочно-кишечных заболеваний и патологии гепатобилиарной системы. Большой интерес вызывают механизмы антиатеросклеротического действия. Препятствуя развитию атеросклеротических бляшек, а также стабилизируя уже имеющиеся, TGR5 могут стать новой мишенью как для первичной, так и для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Определенный вклад в профилактику кардиоваскулярных заболеваний могут внести и положи-

тельные метаболические эффекты. В первую очередь это касается участия TGR5 в гомеостазе обмена глюкозы за счет стимуляции выработки инсулина бета-клетками поджелудочной железы, а также снижения инсулинорезистентности периферических тканей. В первую очередь это касается участия TGR5 в гомеостазе обмена глюкозы за счет стимуляции выработки инсулина бета-клетками поджелудочной железы, а также снижения инсулинорезистентности периферических тканей.

Противовоспалительные эффекты могут быть полезны в лечении процессов как инфекционного, так и неинфекционного происхождения.

Все же, несмотря на многочисленные положительные эффекты, активация TGR5 вызывает и негативные эффекты. Прежде всего, это касается вовлеченности этих рецепторов в процессы онкогенеза. Если агонисты TGR5 точно определены, то в отношении антагонистов все еще ведется активный поиск. Молекулы, селективно блокирующие рецепторы определенной локализации, могут стать прорывом в воздействии на канцерогенез в ЖКТ и печени.

В настоящее время наиболее изучены терапевтические эффекты урсодезоксихолиевой кислоты (Урсосан). В первую очередь это связано с тем, что урсодезоксихолиевая кислота является единственной нетоксичной среди желчных кислот, что обусловлено ее гидрофильностью. По возрастанию гидрофобных свойств желчные кислоты располагаются в следующем порядке: урсодезоксихолиевая < тхенодесоксихоле-

вая < дезоксихолиевая < литохолиевая кислоты. Этот порядок отражает токсичность желчных кислот, ведь именно гидрофобные молекулы, проникая в липидные слои мембран клеток и митохондрий, вызывают повреждения клеток, включая апоптоз и некроз. Урсодезоксихолиевая кислота (Урсосан) конкурирует с токсичными желчными кислотами в процессе абсорбции в тонкой кишке и на мембране гепатоцитов, тем самым оказывая защитное действие. Кроме того, недавние исследования подчеркнули роль желчных кислот в качестве сигнальных молекул, которые модулируют их собственный биосинтез и регулируют ряд метаболических путей. Воздействие урсодезоксихолиевой кислоты на эндокринные рецепторы обуславливает нормализацию обмена холестерина, снижение инсулинорезистентности и массы тела, препятствует развитию и прогрессированию атеросклероза, а также предотвращает развитие фиброза и цирроза печени.

В настоящее время требуется дальнейшее исследование эффектов активации и подавления TGR5. Активно ведется поиск искусственно созданных наиболее активных агонистов TGR5.

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана PRO.MED.CS Praha a.s., что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. Help to publish of the article was provided by PRO.MED.CS Praha a.s., but it did not affect own opinion of the authors.

КалайджянReferences / Литература

1. Maruyama T., Miyamoto Y., Nakamura T., et al. Identification of membrane-type receptor for bile acids (M-BAR). *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2002; 298: 714-9.
2. Kawamata Y., Fujii R., Hosoya M., et al. A G protein-coupled receptor responsive to bile acids. *Journal of Biological Chemistry* 2003; 278: 9435-40.
3. Vassileva G., Golovko A., Markowitz L., et al. Targeted deletion of Gpbar 1 protects mice from cholesterol gallstone formation. *Biochemical Journal* 2006; 398: 423-30.
4. Müssig K., Staiger H., Machicao F., et al. Preliminary report: genetic variation within the GPBAR1 gene is not associated with metabolic traits in white subjects at an increased risk for type 2 diabetes mellitus. *Metabolism - Clinical and Experimental* 2009; 58: 1809-11.
5. Hov J. R., Keitel V., Laerdahl J. K., et al. Mutational characterization of the bile acid receptor TGR5 in primary sclerosing cholangitis. *PLoS ONE* 2010; 5: e12403.
6. Maruyama T., Tanaka K., Suzuki J. et al. Targeted disruption of G protein-coupled bile acid receptor 1 (Gpbar 1/M-Bar) in mice. *Journal of Endocrinology* 2006; 191: 197-205.
7. Keitel V., Görg B., Bidmon H.J., et al. The bile acid receptor TGR5 (Gpbar-1) acts as a neurosteroid receptor in brain. *Glia* 2010; 58: 1794-805.
8. Alemani F., Kwon E., Poole D.P., et al. The TGR5 receptor mediates bile acid-induced itch and analgesia. *Journal of Clinical Investigation* 2013; 123: 1513-30.
9. Poole D.P., Godfrey C., Cattaruzza F., et al. Expression and function of the bile acid receptor GpBAR1 (TGR5) in the murine enteric nervous system. *Neurogastroenterology and Motility* 2010; 22: 814-25.
10. Fiorucci S., Mencarelli A., Palladino G., Cipriani S. Bile-acid-activated receptors: targeting TGR5 and farnesoid-X-receptor in lipid and glucose disorders. *Trends Pharmacol Sci* 2009; 30: 570-80.
11. Cipriani S., Mencarelli A., Chini M.G., et al. The bile acid receptor GPBAR-1 (TGR5) modulates integrity of intestinal barrier and immune response to experimental colitis. *PLoS ONE* 2011; 6: e25637.
12. Vassileva G., Hu W., Hoos L., et al. Gender-dependent effect of Gpbar 1 genetic deletion on the metabolic profiles of diet-induced obese mice. *Journal of Endocrinology* 2010; 205: 225-32.
13. Calmus Y., Guechot J., Podelvin P., et al. Differential effects of chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acids on interleukin 1, interleukin 6 and tumor necrosis factor- α production by monocytes. *Hepatology* 1992; 16: 719-23.
14. Keitel V., Donner M., Winandy S., et al. Expression and function of the bile acid receptor TGR5 in Kupfer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2008; 372: 78-84.
15. Pols T. W. H., Nomura M., Harach T., et al. TGR5 activation inhibits atherosclerosis by reducing macrophage inflammation and lipid loading. *Cell Metabolism* 2011; 14: 747-57.
16. Ichikawa R., Takayama T., Yoneno K., et al. Bile acids induce monocyte differentiation toward interleukin-12 hypo-producing dendritic cells via a TGR5-dependent pathway. *Immunology* 2012; 136: 153-62.
17. Kida T., Tsubosaka Y., Hori M., et al. Bile acid receptor TGR5 agonism induces NO production and reduces monocyte adhesion in vascular endothelial cells Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2013; 33: 1663-9.
18. Duboc H., Aelion H., Rainteau D., et al. Crosstalk between the hepatologist and the cardiologist: a future place for the lithocholic acid as a coronary atheroma risk factor? *Hepatology* 2012; 56: 24-6.
19. Watanabe M., Houten S.M., Mataki C., et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature* 2006; 439: 484-9.
20. Thomas C., Gioiello A., Noriega L., et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metabolism* 2009; 10: 167-77.
21. Wu T., Bound M.J., Standfield S.D., et al. Effects of rectal administration of taurocholic acid on glucagon-like peptide-1 and peptide YY secretion in healthy humans. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2013; 15: 474-7.
22. Evans K. A., Budzik B.W., Ross S.A., et al. Discovery of 3-aryl-4-isoxazolecarboxamides as TGR5 receptor agonists. *Journal of Medicinal Chemistry* 2009; 52: 7962-5.
23. Sato H., Genet C., Strehle A., et al. Anti-hyperglycemic activity of a TGR5 agonist isolated from *Olea europaea*. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2007; 362: 793-8.
24. Pols T. W. H., Noriega L.G., Nomura M., et al. The bile acid membrane receptor TGR5: a valuable metabolic target. *Digestive Diseases* 2011; 29: 37-44.
25. Porez G., Prawitt J., Gross B., Staels B. Bile acid receptors as targets for the treatment of dyslipidemia and cardiovascular disease. *Journal of Lipid Research* 2012; 53: 1723-37.
26. Debruyne P. R., Brynneel E.A., Li X., et al. The role of bile acids in carcinogenesis. *Mutation Research* 2001; 480-481: 359-69.
27. Bernstein C., Holubec H., Bhattacharyya A.K., et al. Carcinogenicity of deoxycholate, a secondary bile acid. *Archives of Toxicology* 2011; 85: 863-71.

28. Hong J., Behar J., Wands J., et al. Role of a novel bile acid receptor TGR5 in the development of oesophageal adenocarcinoma. *Gut* 2010; 59: 170-80.
29. Lundegårdh G., Adami H.O., Helmick C., et al. Stomach cancer after partial gastrectomy for benign ulcer disease. *New England Journal of Medicine* 1988; 319: 195-200.
30. Lundegårdh G., Adami H.O., Helmick C., Zack M. Risk of cancer following partial gastrectomy for benign ulcer disease. *British Journal of Surgery* 1994; 81: 1164-7.
31. Yasuda H., Hirata S., Inoue K., et al. Involvement of membrane-type bile acid receptor M-BAR/TGR5 in bile acid-induced activation of epidermal growth factor receptor and mitogen-activated protein kinases in gastric carcinoma cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2007; 354: 154-9.
32. Cao W., Tian W., Hong J., et al. Expression of bile acid receptor TGR5 in gastric adenocarcinoma. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 2013; 304: G322-G327.
33. Chen W.-D., Yu D., Forman B.M., et al. The deficiency of G-protein-coupled bile acid receptor gpbar1 (TGR5) enhances chemically-induced liver carcinogenesis. *Hepatology* 2013;57(2):656-66.
34. He G., Yu G.-Y., Temkin V., et al. Hepatocyte IKKbeta/NF-kappaB inhibits tumor promotion and progression by preventing oxidative stress-driven STAT3 activation. *Cancer Cells* 2010; 17: 286-97.
35. Marziani M., Ueno Y., Glaser S., et al. Cytoprotective effects of taurocholic acid feeding on the biliary tree after adrenergic denervation of the liver. *Liver International* 2007; 27: 558-68.
36. Marziani M., LeSage G.D., Glaser S., et al. Taurocholate prevents the loss of intrahepatic bile ducts due to vagotomy in bile duct-ligated rats. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 2003; 284: G837-G852.
37. Keitel V., Reinehr R., Gatsios P., et al. The G-protein coupled bile salt receptor TGR5 is expressed in liver sinusoidal endothelial cells. *Hepatology* 2007; 45: 695-704.
38. Reinehr R., Häussinger D. Inhibition of bile salt-induced apoptosis by cyclic AMP involves serine/threonine phosphorylation of CD95. *Gastroenterology* 2004; 126: 249-62.
39. Alemi F., Poole D.P., Chiu J., et al. The receptor TGR5 mediates the prokinetic actions of intestinal bile acids and is required for normal defecation in mice. *Gastroenterology* 2012; 144(1):145-54.
40. Camilleri M., Vazquez-Roque M.I., Carlson P., et al. Association of bile acid receptor TGR5 variation and transit in health and lower functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterology and Motility* 2011; 23: 995-9.
41. Potthoff M. J., Potts A., He T., et al. Colesevelam suppresses hepatic glycogenolysis by TGR5-mediated induction of GLP-1 action in DIO mice. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 2013; 304: G371-G380.
42. Gerova V. A., Stoyanov S.G., Katsarov D.S., Svinarov D.A.. Increased intestinal permeability in inflammatory bowel diseases assessed by iohexol test. *World Journal of Gastroenterology* 2011; 17: 2211-5.
43. Bertiaux-Vandaële N., Youmba S.B., Belmonte L., et al. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *American Journal of Gastroenterology* 2011; 106: 2165-73.
44. Lavoie B., Balemba O.B., Godfrey C., et al. Hydrophobic bile salts inhibit gallbladder smooth muscle function via stimulation of GPBAR1 receptors and activation of KATP channels. *Journal of Physiology (London)* 2010; 588 (Pt 17): 3295-305.
45. Keitel V., Ullmer C., Häussinger D. The membrane-bound bile acid receptor TGR5 (Gpbar-1) is localized in the primary cilium of cholangiocytes. *Biological Chemistry* 2010; 391: 785-9.
46. Keitel V., Häussinger D. TGR5 in the biliary tree. *Digestive Diseases* 2011; 29: 45-7.
47. Keitel V., Cupisti K., Ullmer C., et al. The membrane-bound bile acid receptor TGR5 is localized in the epithelium of human gallbladders. *Hepatology* 2009;50:861-70.
48. Hov J.R., Keitel V., Laerdahl J.K., et al. Mutational characterization of the bile acid receptor TGR5 in primary sclerosing cholangitis. *PLoS ONE* 2010; 5: e12403.

Поступила: 23.05.2016

Принята в печать: 20.06.2016

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В КАЧЕСТВЕ СРЕДСТВ ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Е.А. Ушкалова^{1*}, О.Н. Ткачева², Н.К. Рунихина², Н.А. Чухарева³, А.Ю. Бевз²

¹ Российский университет дружбы народов. 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

² Российский геронтологический научно-клинический центр. 129226, Москва, ул. 1-ая Леонова, 16

³ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова
117997, Москва, ул. Опарина, 4

Рассматривается влияние гиперлипидемии на заболеваемость и смертность пожилых пациентов. Также освещаются вопросы эффективности и безопасности гиполипидемических средств в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов ≥ 80 лет, представляющих собой самую быстрорастущую группу населения и имеющую наиболее высокий сердечно-сосудистый риск. Подчеркивается необходимость учета полиморбидности и полипрагмазии повышающих риск развития нежелательных реакций, обусловленных как собственно статинами, так и их лекарственными взаимодействиями, что требует оценки соотношения риск/польза. Кроме того, необходима разработка надежных инструментов прогнозирования релевантных исходов (например, инсульта, инвалидности, снижения качества жизни) и оценки рациональности гиполипидемической терапии у пожилых больных, а также их приверженности лечению.

Ключевые слова: пожилые, гиперхолестеринемия, гиполипидемическая терапия.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(3):351-358

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-351-358>

Efficacy and safety of lipid-lowering drugs in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases in the elderly

E.A. Ushkalova^{1*}, O.N. Tkacheva², N.K. Runikhina², N.A. Chukhareva³, A.Yu. Bevez²

¹ Russian University of Peoples' Friendship. Mikluho-Maclaya ul. 6, Moscow, 6117198 Russia

² Russian Gerontological Research and Clinical Center. Pervaya Leonova ul. 16, Moscow, 129226 Russia

³ Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov. Oparina ul. 4, Moscow, 117997 Russia

Effect of hyperlipidemia on morbidity and mortality in elderly patients is considered. Authors also cover issues of efficacy and safety of lipid-lowering therapy in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases in patients ≥ 80 years of age who are the most quickly growing group of population and have the highest cardiovascular risk. They stress the need to take into account polymorbidity and polypharmacy that increase the risk of adverse reactions due to the use of both statins and their drug-drug interactions, which requires an assessment of risk/benefit ratio. In addition, there is a need for development of reliable prognostic tools to predict relevant outcomes (e.g., stroke, decrease in functionality/independence, quality of life reduction) and rationales for lipid-lowering therapy in the elderly and also their adherence to treatment.

Keywords: the elderly, hypercholesterolemia, lipid-lowering therapy.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(3):351-358

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-351-358>

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

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются лидирующей причиной смертности во всем мире. Прогнозируется, что к 2030 г. число смертей вследствие ССЗ увеличится до 23,3 млн в год [1].

Распространенность ССЗ и факторов их риска увеличивается по мере увеличения продолжительности

жизни населения (табл. 1) [2]. Согласно данным Американских ассоциаций сердца и инсульта (American Heart Association и American Stroke Association), ишемическая болезнь сердца (ИБС) сердечная недостаточность, инсульт, артериальная гипертензия или комбинация этих заболеваний встречаются у 69,1% мужчин и 67,9% женщин в возрасте 60-79 лет и 84,7% и 85,9% старше 80 лет, соответственно [3]. Первый сердечный приступ развивается в среднем в возрасте 65,0 лет у мужчин и 71,8 лет – у женщин, и преимущественно связан с наличием атеросклеротического поражения коронарного русла [3]. Подавляющее большинство (около 80%) умирающих от ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом, составляют люди в возрасте старше 65 лет [4]. Во Франции лица в возрасте 85 лет и старше составляют 43% среди умерших от ИБС, и 49% – от инсульта [5].

Сведения об авторах:

Ушкалова Елена Андреевна – д.м.н., проф. кафедры общей и клинической фармакологии РУДН

Ткачева Ольга Николаевна – д.м.н., профессор, директор РГНКЦ

Рунихина Надежда Константиновна – д.м.н., зам. директора РГНКЦ

Чухарева Наталья Александровна – м.н.с. терапевтического отделения Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова

Бевз Алина Юрьевна – с.н.с. РГНКЦ

Table 1. The prevalence of cardiovascular risk factors (%) depending on age and gender in the Framingham study [adapted by 6]

Таблица 1. Распространенность сердечно-сосудистых факторов риска (%) в зависимости от возраста и пола в Фрамингемском исследовании [адаптировано по 6]

Возраст	ЭКГ-ГЛЖ ^а		СД ^б		АГ ^с	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
55-64	2,7	1,7	5,5	4,2	26,8	31,5
65-74	3,6	3,2	10,9	7,2	38,0	47,6
75-84	4,2	4,9	13,2	10,2	48,4	59,9
85-94	5,9	9,4	14,2	11,1	47,8	65,6

^аЭлектрокардиографические данные о гипертрофии левого желудочка; ^бСахарный диабет (леченные по поводу диабета или уровня глюкозы в крови ≥ 200 мг/дл); ^сАртериальная гипертония ($\geq 160/95$ мм рт.ст.)

Одним из важнейших факторов риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у лиц среднего возраста и «молодых» пожилых (до 70 лет) является гиперлипидемия, однако ее роль в заболеваемости и смертности «самых пожилых» продолжает дискутироваться [7].

Влияние гиперлипидемии на заболеваемость и смертность пожилых пациентов

Данные о влиянии гиперлипидемии на заболеваемость и смертность у лиц старше 75 лет ограничены и противоречивы [7]. В большом обсервационном исследовании Copenhagen City Heart Study с участием 4647 мужчин и 5829 женщин в возрасте 40-93 лет риск развития ИБС, ассоциированный с высоким уровнем общего холестерина (ОХ) в плазме, снижался с возрастом [8]. У лиц моложе 60 лет с ОХ, равным 5-6; 6-8; и >8 ммоль/л относительный риск (ОР) развития ИБС составил 2,0; 3,1 и 5,1, соответственно. У лиц в возрасте 70-80 лет только уровень ОХ >8 ммоль/л приводил к повышению ОР до 1,6, а в возрасте старше 80 лет повышенные уровни ОХ вообще не ассоциировались с увеличением риска развития ИБС.

Результаты других обсервационных исследований с участием «самых пожилых» пациентов, в которых изучалась связь между уровнем холестерина и смертностью, представлены Petersen L.K. и соавт. [7].

В ряде исследований показано, что в возрасте старше 70 лет ассоциация между уровнем ОХ и смертностью приобретает U-образную форму, что может быть связано с кумулятивным эффектом коморбидности, (например, хронического воспаления и мальнутриции), приводящим к снижению уровня ОХ в сыворотке крови [2,9]. Так, в проспективном популяционном когортном исследовании с участием лиц в возрасте 55-99 лет ($n=5750$) повышение ОХ на каждые 1 ммоль/л ассоциировалось со снижением некардиоваскулярной смертности примерно на 12%, причем эта ассоциация достигала статистической значимости, начиная с 65-лет-

него возраста, и увеличивалась с каждым последующим десятилетием [10]. В мета-анализе 33 обсервационных исследований с периодом наблюдения от 3 до 32 лет повышение уровня ОХ на 1,0 ммоль/л приводило к повышению риска развития ИБС и смертности от нее у мужчин в возрасте 65-79 лет. В то же время у мужчин в возрасте 80 лет и старше уровень ОХ отрицательно коррелировал со смертностью от всех причин, а у женщин старше 65 лет не наблюдалось достоверного повышения смертности от ИБС при повышении уровня ОХ [11]. Однако в другом мета-анализе 61 проспективного обсервационного исследования (около 12 млн пациенто-лет; 55000 сосудистых смертей) уровень ОХ и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) положительно ассоциировался со смертностью от ИБС как у пациентов среднего, так и пожилого возраста [12]. При этом позитивной ассоциации между уровнем ОХ и смертностью от инсульта, особенно у пожилых пациентов и у пациентов с систолическим давлением выше 145 мм рт. ст., выявлено не было.

Отношение рисков сосудистой смертности в группах пожилых пациентов начинало повышаться при значительно более высоких уровнях ОХ, чем у 40 и 50-летних, и это повышение носило более плавный характер [12]. Снижение уровня ОХ у самых пожилых лиц приводит к меньшему снижению ОР (примерно на 2%) по сравнению с наиболее молодыми (около 15%), но к значительно большему снижению абсолютного риска (АР) – на 128% против 11%, соответственно. Таким образом, результаты этого мета-анализа поддерживают проведение гиполипидемической терапии у «самых пожилых» лиц. Однако пользу гиполипидемической терапии следует соотносить с ее безопасностью, особенно у «самых пожилых», так как с возрастом существенно повышается чувствительность к нежелательным реакциям (НР) лекарственных средств и последствиям лекарственных взаимодействий, в том числе с препаратами, применяемыми для лечения сопутствующих заболеваний, число которых возрастает по мере увеличения возраста. Плохая переносимость гиполипиде-

демической терапии может оказать негативное влияние на качество жизни, которое для пожилых пациентов, особенно с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни, приобретает первостепенное значение. Кроме того, следует оценивать потенциальную приверженность пациентов лечению, которая в значительной степени определяет его успех.

Поскольку во всех современных руководствах по лечению гиперлипидемии у пожилых рекомендуется только назначение статинов, далее мы более подробно остановимся на вопросах безопасности и эффективности данной фармакологической группы.

Безопасность статинов у пожилых пациентов и приверженность лечению

Серьезные и фатальные НР при применении статинов регистрируются редко, однако в целом побочные эффекты развиваются примерно у 10% пациентов [13, 14]. Частота НР в крупных клинических исследованиях не различалась между пациентами пожилого и более молодого возраста, однако в этих исследованиях практически не участвовали лица старше 80 лет с «хрупкостью» и существенной коморбидностью [15]. Самой распространенной НР в обеих группах была диспепсия.

Наибольшее беспокойство при лечении статинами вызывают НР со стороны мышц. Частота мышечной боли и слабости в клинических исследованиях была крайне вариабельной, а в реальной практике она может существенно отличаться от таковой в клинических исследованиях. В большом исследовании USAGE (n=10138) 30% участников испытывали боль в мышцах [16]. В обсервационных исследованиях частота миалгии и отмена статинов вследствие НР со стороны боли в мышцах была значительно выше, чем в РКИ (в среднем в 2 раза), а у пожилых пациентов превышала таковую у лиц более молодого возраста [17-20]. Не ясно, связано ли это с возрастным снижением мышечной массы, полипрагмазией, лекарственными взаимодействиями, нарушением функции ферментов, принимающих участие в метаболизме лекарственных средств, или комплексом этих факторов [21]. Рабдомиолиз при применении статинов развивается с частотой 1:10000, что примерно в 400 раз реже, чем кровотечения при применении низких доз аспирина [22].

НР со стороны мышц и связанные с ними нейропатии обычно носят дозозависимый характер. К факторам риска их развития также относят женский пол, низкий рост/низкий индекс массы тела, одновременный прием фибратов (гемфиброзил>фенофибрат) и других препаратов, метаболизирующихся с участием цитохрома P450, применение во время хирургических вмешательств, нарушение функции печени или почек, жировую болезнь печени, гипотиреоз, сахарный диабет и высокое потребление алкоголя [23].

К числу других серьезных НР статинов, требующих мониторинга у пожилых пациентов, относятся спутанность сознания, почечная недостаточность и гепатотоксичность [23]. В ряде исследований (TNT, SAGE, PROVE-IT TIMI 22) применение высокой дозы статинов ассоциировалось с более высокой частотой повышения показателей функциональных печеночных тестов у пожилых по сравнению с более молодыми людьми [24-26], а отмена статинов вследствие бессимптомного повышения печеночных трансаминаз, согласно результатам мета-анализа 14 РКИ по первичной профилактике ССЗ (n=46262), наблюдалась на 0,4% чаще у пожилых, чем у более молодых лиц [27].

Имеющиеся доказательные данные предполагают, что применение статинов связано с умеренным, но статистически значимым повышением риска возникновения новых случаев сахарного диабета [28, 29]. Повышение АР их возникновения по данным мета-анализа 14 исследований по первичной профилактике составило 0,5% [95% доверительный интервал (ДИ) 0,1-1%; p=0,012], однако исходы у пациентов с впервые зарегистрированным повышением уровня HbA1c в ходе РКИ не отличались от таковых у пациентов без диабета [27].

Предполагают, что риск развития миалгии, сахарного диабета и нарушения функции печени выше у женщин, чем у мужчин, однако это требует изучения в дальнейших исследованиях [30].

Данные о влиянии статинов на когнитивные функции и риск развития и прогрессирования деменции крайне противоречивы. В некоторых обсервационных исследованиях, проведенных в Европе, Азии и Северной Америке применение статинов ассоциировалось со снижением риска развития и/или прогрессирования сосудистой деменции и/или болезни Альцгеймера [31,32]. Однако в мета-анализе 2 РКИ (26340 участников в возрасте 40-82 лет, в том числе 11610 в возрасте 70 лет и старше) были получены доказательства хорошего качества того, что статины не предотвращают развитие когнитивной дисфункции или деменции у пожилых лиц с риском сосудистого заболевания [33]. Аналогичные данные были получены и в другом систематическом обзоре [34]. Напротив, по данным органов фармаконадзора США применение статинов преимущественно у лиц старше 50 лет, ассоциируется с редкими случаями нарушения когнитивных функций (потеря и нарушения памяти, забывчивость, амнезия, спутанность сознания) [35]. Эти нарушения носят, как правило, незначительный характер, полностью обратимы после отмены статинов, и не приводят к прогрессированию когнитивной дисфункции.

Причинно-следственная связь между применением статинов и повышением риска развития диабета и деменции окончательно не доказана, однако в 2012 г.

U.S. Food and Drug Administration потребовало внесение соответствующих предостережений в инструкции по применению препаратов этой группы [36].

В целенаправленном исследовании по изучению статинов с целью вторичной профилактики ССЗ у пожилых пациентов PROSPER (PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) терапия статинами ассоциировалась с повышенной частотой рака [37]. В исследовании HPS (Heart Protection Study) наблюдалась тенденция к повышению частоты немеланомного рака кожи у пожилых [38]. Однако в мета-анализе, включавшем данные 4032 пациентов в возрасте 65-74 лет и 885 пациентов 75 лет, значительного влияния статинов на частоту возникновения онкологических заболеваний или смертности от них не выявлено [4]. Аналогичные результаты получены и в мета-анализе 26 РКИ (170000 участников) для пациентов разных возрастных групп [39]. Более того, в последние годы опубликовано значительное число исследований и систематических обзоров, в которых применение статинов ассоциировалось со снижением риска развития раков различной локализации и смертности от них [40-44], хотя отдельного анализа данных пожилых пациентов в этих исследованиях не проводилось.

Риск НР статинов, в том числе со стороны мышц, значительно повышается на фоне лекарственных взаимодействий [20,23]. Вероятность развития клинически значимых лекарственных взаимодействий наиболее высока при одновременном применении липофильных статинов, метаболизирующихся с участием изоферментов системы цитохрома P450 (ловастатин, симvastатин и аторвастатин) с другими препаратами, в метаболизме которых принимает участие цитохром P450 (фибраты, амиодарон, эритромицин, дилтиазем, противогрибковые препараты из группы производных азола), а также с грейпфрутовым соком [23].

НР способствуют снижению приверженности пожилых пациентов терапии статинами, которая, по данным эпидемиологических исследований, невысокая, особенно в случае их применения в качестве средств первичной профилактики [23]. В течение первых двух лет лечение прекращают около 75% пациентов. В исследовании USAGE (n=10138) 57% участников отказались от применения статинов вследствие НР [16].

Важным фактором риска развития НР и снижения приверженности лечению у пожилых является полипрагмазия [23], поэтому даже в том случае, когда назначение препарата представляется обоснованным с теоретической точки зрения, его польза в составе множественной терапии недостаточно ясна, в связи с чем рекомендуется избегать назначения пожилым «таблетки для каждого заболевания» («a pill for every ill»), и в первую очередь рассматривать возможность нефармакологического лечения [45].

Снижению приверженности лечению также способствуют когнитивные нарушения, нарушения со стороны органов чувств (слуха, зрения), некоторые соматические заболевания (например, артриты, паркинсонизм, ССЗ) и функциональные нарушения [23], что следует принимать во внимание при назначении гиполипидемических средств пожилым.

Эффективность гиполипидемических препаратов при применении с целью первичной и вторичной профилактики у пожилых пациентов

Изучению статинов в качестве средств вторичной профилактики у пожилых пациентов были посвящены 2 целенаправленных исследования PROSPER и HPS [37, 38]. В исследовании PROSPER наблюдалось снижение смертности от ИБС на 20% ($p=0,0091$), однако снижения сердечно-сосудистой смертности в целом не отмечено в связи с тенденцией к повышению смертности от инсульта и других ССЗ [37]. В исследовании HPS применение статина ассоциировалось со снижением частоты ИМ, инсульта и необходимости реваскуляризации примерно на четверть, а с учетом приверженности лечению – на треть, и позволяло предотвратить эти осложнения у 70-100 пациентов из тысячи [38]. Длительное наблюдение за участниками исследований PROSPER (8,6 лет) и HPS (11 лет) не позволило выявить позитивное или негативное влияние статинов на смертность [46, 47].

Результаты анализа подгрупп пожилых пациентов (преимущественно 65-75 лет), принимавших участие в крупных исследованиях статинов, представлены в табл. 2. В большинстве исследований было показано аналогичное снижение ОР смерти и рецидива ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом, у пожилых и более молодых пациентов, однако в связи с более высоким исходным риском снижение АР у пожилых оказалось больше (до 2 раз), чем у лиц среднего возраста [39,48]. Таким образом, число пациентов, которых надо пролечить статинами для того, чтобы предотвратить 1 атеросклеротическое событие и 1 смерть (NNT), у пожилых лиц было значительно меньше, чем у более молодых.

В мета-анализе данных 19569 участников 9 РКИ в возрасте 65-82 лет применение статинов с целью вторичной профилактики ССЗ ассоциировалось со снижением ОР и АР смертности от всех причин на 22% и 3,1%, соответственно, смертности от ИБС – на 30% и 2,6%, нефатального ИМ – на 26% и 2,3%, инсульта – на 25% и 1,7%, соответственно, а также снижением ОР реваскуляризации на 30% (АР не сообщается) [48]. Аналогичные результаты были получены и в мета-анализе данных участников 26 РКИ [49]. Среди 170000 пациентов, включенных в данный мета-анализ, возраст 4032 участников составлял 65-74 лет и 885 пациентов

Table 2. Studies of statins, supporting the secondary prevention in elderly patients [адаптировано по 23,51]

Таблица 2. Исследования статинов, поддерживающие проведение вторичной профилактики у пожилых пациентов [adapted by 23,51]

Исследуемый препарат (-ы), доза	Исследование	Возраст (годы)	Число пожилых (% всех участников)	Период наблюдения	Результаты у пожилых
Симвастатин 20-40 мг vs плацебо	4S [52]	65-70	1021 (23% от 4444)	5,4 лет	↓ на 34% ОР смертности от всех причин; ↓ на 34% ОР больших нежелательных сердечно-сосудистых событий ↓ кардиоваскулярных госпитализаций на 21%
	HPS [38]	75-80	1263 (6% от 20536)	5 лет	↓ на 28% ОР нефатального ИМ, смерти, связанной с ИБС, инсульта или реваскуляризации ↓ на 9.2% АР первичной конечной точки
Правастатин 40 мг vs плацебо	PROSPER [37]	70-82	2565 (100% от 2565)	3,2 лет	↓ на 20% ОР смерти, связанной с ИБС, инсульта или нефатального ИМ, ↑ на 25% риска рака при применении правастатина
	CARE [53]	65-75	1283 (31% от 4159)	5 лет	↓ на 20% ОР смерти, связанной с ИБС, нефатального ИМ, инсульта или коронарной реваскуляризации
	LIPID [54]	65-75	3514 (39% от 9014)	6,1 лет	↓ на 21% ОР смерти от всех причин; ↓ на 4% ОР смерти, связанной с ИБС, ↓ на 26% ОР ИМ; ↓ на 26% АОШ
Правастатин 40 мг vs аторвастатин 80 мг	SAGE [26]	65-85	893 (100% от 893)	1 год	↓ на 29% ОР БНКС и на 67% ОР смерти в группе аторвастатина ↑ показателей печеночных функциональных тестов при применении аторвастатина 80 мг vs правастатина 40 мг
Аторвастатин 80 мг vs аторвастатин 10 мг	TNT [55]	65-75	3809 (38% от 10001)	4.9 лет	↓ на 19% ОР комбинированной конечной точки (БНКС, смерть связанная с ИБС, нефатальный ИМ или инсульт)
Аторвастатин 80 мг vs плацебо	MIRACL [56]	≥65	1672 (54% от 3086)	16 нед	↓ на 14% ОР смерти, нефатального ИМ, рецидива ишемии миокарда и реанимаций по поводу остановки сердца
Аторвастатин 80 мг vs правастатин 40 мг	PROVE-IT TIMI 22 [57]	≥70	634 (15% от 4162)	24 мес	↓ на 40% ОР (на 8% АР) смерти, ИМ или нестабильной стенокардии

4S – Scandinavian Simvastatin Survival Study; CARE – The Cholesterol and Recurrent Events; HPS – Heart Protection Study; LIPID – Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease; PROSPER – PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk; PROVE IT-TIMI 22 – Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22; SAGE – Study Assessing Goals in the Elderly; TNT – Treating New Targets

БНКС – большие нежелательные коронарные события; ИМ – инфаркт миокарда; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОР – относительный риск;
АОШ – аортокоронарное шунтирование

– 75 лет. ОР развития окклюзионных сосудистых событий в этих возрастных группах составил 0,78 (95% ДИ 0,74-0,83) и 0,84 (95% ДИ 0,73-0,97), соответственно.

Целенаправленных РКИ по изучению эффективности статинов в качестве препаратов вторичной профилактики ССЗ у лиц старше 80 лет не проводилось. В когортном исследовании с участием 7220 лиц с выраженным атеросклерозом коронарных артерий (≥70%) применение статинов ассоциировалось со снижением смертности во всех группах пожилых пациентов (<65, 65-79 и ≥80 лет), однако максимальное снижение АР наблюдалось в группе ≥80 лет [50].

Таким образом, эффективность статинов в качестве средств вторичной профилактики ССЗ у лиц до 75 лет

подтверждена результатами адекватных исследований и их мета-анализов.

Согласно критериям START, разработанным европейскими экспертами для пожилых пациентов на основании анализа доказательных данных, назначение статинов рекомендовано пожилым лицам с ИБС, церебральным или периферическим сосудистым заболеванием в случае, если у пациента отсутствуют ограничения повседневной активности, а ожидаемая продолжительность жизни превышает 5 лет [58]. Рекомендации по применению статинов в качестве препаратов для вторичной профилактики ССЗ суммированы в табл. 3.

Пользу от применения фибратов у пожилых пациентов не удалось продемонстрировать ни в одном

Table 3. Summary of different Guidelines for dyslipidemia management in elderly patients

Таблица 3. Резюме рекомендаций различных организаций по лечению дислипидемии у пожилых пациентов

Организация	Рекомендации
Американский колледж кардиологии/ Американская ассоциация сердца [59]	Для оценки 10-летнего риска у 76-79-летних рекомендуется использовать специальные уравнения (Pooled Cohort Equations). Доказательства, полученные в РКИ, поддерживают продолжение лечения статинами у лиц старше 75 лет, уже принимающих и хорошо переносящих их. Поддерживается терапия статинами умеренной интенсивности для вторичной профилактики, однако при решении вопроса о первичной профилактике в данной возрастной группе необходимо учитывать коморбидность, безопасность и приоритеты в медицинской помощи. Перед началом применения статинов в качестве препаратов для первичной профилактики необходимо обсудить пользу, связанную со снижением ССЗ, риск НР, лекарственные взаимодействия и предпочтения пациента.
Канадское кардиоваскулярное общество [60]	Рекомендовано применение статинов для вторичной профилактики ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом, без возрастных ограничений. Для первичной профилактики у мужчин 40-75 лет и женщин 50-75 лет рекомендуется оценка риска по Фрамингемской шкале (Framingham Risk Score). Поскольку Фрамингемская шкала не валидизирована у лиц старше 75 лет, при принятии решения о применении фармакотерапии у пациентов этой возрастной категории следует ориентироваться на клиническое суждение.
Национальный институт здоровья и клинического совершенствования, Великобритания [61]	Для вторичной профилактики рекомендуется применение интенсивной терапии статинами (например, аторвастатин 80 мг), но в случае потенциальных лекарственных взаимодействий, высокого риска НР, а также с учетом предпочтений пациентов можно рассмотреть вопрос о назначении более низкой дозы. У лиц до 85 лет при решении вопроса о первичной профилактике необходимо обсудить с пациентом пользу от изменения образа жизни и оптимизировать все модифицируемые факторы риска ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом, с последующими повторными оценками факторов риска. В случае неэффективности изменения образа жизни пациентам с 10-летним риском ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом, $\geq 10\%$ при применении калькулятора QRISK2 (http://qrisk.org) рекомендуется терапия статинами умеренной интенсивности (например, аторвастатин 20 мг). ССЗ, ассоциированные с атеросклерозом, по калькулятору QRISK2 включают ИБС (стенокардию и ИМ), инсульт и транзиторную ишемическую атаку, но не заболевание периферических артерий. QRISK2 валидизирован для лиц от 30 до 84 лет.
Европейское общество кардиологии Европейское общество атеросклероза [62]	Очень ограниченные доказательные данные по лечению лиц в возрасте старше 80-85 лет. Решение о лечении лиц очень пожилого возраста должно приниматься на основании клинического суждения. Пожилым пациентам с установленным ССЗ рекомендуется такое же лечение статинами, как и более молодым пациентам (класс рекомендаций I, уровень доказательств B). Поскольку у пожилых пациентов часто наблюдается коморбидность и изменения фармакокинетики, лечение гиполипидемическим препаратом рекомендуется начинать с низкой дозы с последующей осторожной титрацией, чтобы достичь такого же целевого уровня липидов, как и у более молодых пациентов (класс рекомендаций I, уровень доказательств C). Вопрос о назначении статинов может быть рассмотрен у пожилых пациентов без ССЗ, особенно при наличии хотя бы одного дополнительного фактора сердечно-сосудистого риска, помимо возраста (класс рекомендаций IIb уровень доказательств B).
Национальное Общество по изучению Атеросклероза (НОА), Российское кардиологическое общество (РКО) Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР) [63]	Статины назначают пациентам пожилого возраста с установленным ССЗ по тем же показаниям, что и пациентам молодого возраста. У пациентов пожилого возраста часто встречаются сопутствующие заболевания, которые могут влиять на фармакокинетику лекарств, поэтому липидоснижающую терапию рекомендуется начинать с низкой дозы препарата, с постепенным ее увеличением до оптимальной. Назначение статинов возможно пациентам пожилого возраста, не страдающим ССЗ, при наличии как минимум одного дополнительного выраженного фактора риска помимо возраста.

РКИ – рандомизированные клинические исследования; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; НР – нежелательные реакции

РКИ [2]. Роль ниацина во вторичной профилактике ССЗ после досрочного завершения исследования AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL-C/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes) [64] подвергается сомнению [65].

Полезным дополнением к терапии пожилых пациентов с ССЗ, которые не переносят статины или у кото-

рых не удается при их применении в максимальной дозе достичь целевого уровня холестерина ЛПНП, может быть эзетимиб. Польза от добавления эзетимиба к статину наиболее выражена у пациентов с сахарным диабетом и у лиц в возрасте 75 лет и старше [66,67]. Переносимость эзетимиба у лиц старшего возраста не отличается от таковой у более молодых [66,68].

Данные о применении статинов в качестве препаратов первичной профилактики ССЗ у пожилых лиц более ограничены. Согласно результатам мета-анализа 8 РКИ ($n=24674$; средний возраст $73,0 \pm 2,9$ лет; период наблюдения $3,5 \pm 1,5$ года), статины значительно снижают частоту ИМ и инсульта у пожилых людей с высоким риском развития ССЗ, но существенно не удлиняют продолжительность жизни в краткосрочной перспективе [69]. В другом мета-анализе 8 РКИ (25952 лиц ≥ 65 лет) статины значительно снижали комбинированную конечную точку, включавшую большие нежелательные сердечно-сосудистые события, нефатальный ИМ и ИМ в целом, однако эффект статинов в отношении фатального ИМ, инсульта (фатального и нефатального) и общей смертности оказался статистически недостоверным [70]. Частота миалгии, повышения уровня печеночных трансаминаз, возникновения новых случаев сахарного диабета, серьезных НР и отмены препарата вследствие НР не отличалась от таковой в контрольной группе. Авторы мета-анализа пришли к заключению, что польза статинов может превышать риски, связанные с их применением, однако рекомендовали проведение дальнейших исследований с целью определения роли статинов в профилактике фатального ИМ, инсульта и смертности от всех причин.

В критериях START до 2015 г. применение статинов с целью первичной профилактики рекомендовалось пожилым пациентам с сахарным диабетом, однако из последней версии эта рекомендация была удалена в связи с недостаточной доказательной базой [58]. В большинстве международных руководств решение о про-

ведении первичной профилактики лицам пожилого возраста рекомендуется принимать на индивидуальной основе с учетом сердечно-сосудистого риска и взвешивания потенциальной пользы и рисков (табл. 3).

Заключение

Таким образом, эффективность и безопасность гиполипидемических средств в качестве препаратов для первичной и вторичной профилактики ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом, у пациентов 80 лет и старше, представляющих собой самую быстро растущую группу населения и имеющую наиболее высокий риск развития ССЗ и их неблагоприятных исходов, остается практически не изученной. Необходимо проведение клинических исследований с участием данной категории населения, в том числе с «хрупкостью», полиморбидностью и полипрагматией. Кроме того, необходима разработка надежных инструментов с целью прогнозирования релевантных исходов у пожилых пациентов (например, инсульта, функциональности/независимости от помощи окружающих и качества жизни), которые позволят оценивать рациональность применения гиполипидемической терапии и ее эффективность у этой категории больных [23].

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

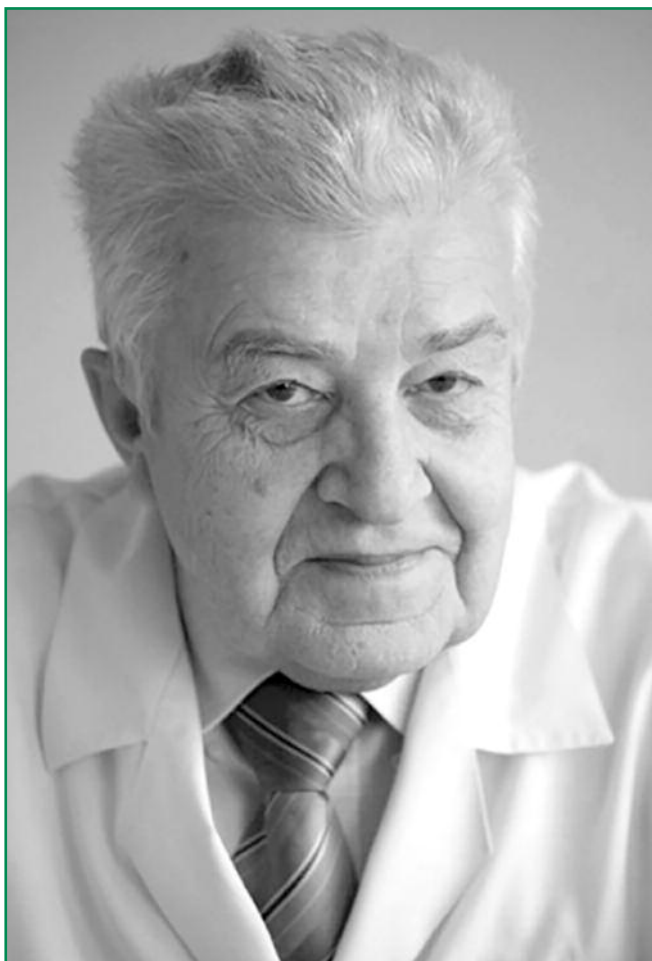
References / Литература

1. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases. WHO: Geneva; 2010.
2. Hamilton-Craig I, Colquhoun D, Kostner K, et al. Lipid-modifying therapy in the elderly. *Vasc Health Risk Manag* 2015;11:251-63.
3. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics—2015 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:e29-e322.
4. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. *J Clin Lipidol* 2015;9(6 Suppl):S1-122e1.
5. Alpeirovitch A, Kurth T, Bertrand M, et al. Primary prevention with lipid lowering drugs and long term risk of vascular events in older people: population based cohort study. *BMJ* 2015;350:h2335.
6. Kannel WB. Coronary heart disease risk factors in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002;11(2):101-107.
7. Petersen LK, Christensen K, Kragstrup J. Lipid-lowering treatment to the end? A review of observational studies and RCTs on cholesterol and mortality in 80+-year olds. *Age Ageing* 2010;39(6):674-80.
8. Iversen A1, Jensen JS, Scharling H, Schnohr P. Hypercholesterolemia and risk of coronary heart disease in the elderly: impact of age: the Copenhagen City Heart Study. *Eur J Intern Med* 2009;20(2):139-44.
9. Abdelhafiz AH, Loo BE, Hensey N, et al. The U-shaped Relationship of Traditional Cardiovascular Risk Factors and Adverse Outcomes in Later Life. *Aging Dis* 2012;3(6):454-64.
10. Newson RS, Felix JF, Heeringa J, et al. Association between serum cholesterol and noncardiovascular mortality in older age. *J Am Geriatr Soc* 2011;59(10):1779-85.
11. Anum EA, Adera T. Hypercholesterolemia and coronary heart disease in the elderly: a meta-analysis. *Ann Epidemiol* 2004;14(9):705-21.
12. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007 Dec 1;370(9602):1829-39.
13. DuBroff R, de Lorge M. Cholesterol confusion and statin controversy. *World J Cardiol*. 2015 Jul 26;7(7):404-9.
14. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. *Clin Lipidol*. 2015 Nov-Dec;9(6 Suppl):S1-122.
15. Roberts CG, Guallar E, Rodriguez A. Efficacy and safety of statin monotherapy in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62:879-887.
16. Wei MY, Ito MK, Cohen JD, et al. Predictors of statin adherence, switching, and discontinuation in the USAGE survey: understanding the use of statins in America and gaps in patient education. *J Clin Lipidol*. 2013 Sep-Oct;7(5):472-83.
17. Macedo AF, Taylor FC, Casas JP, Adler A, Prieto-Merino D, Ebrahim S. Unintended effects of statins from observational studies in the general population: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2014;12:51.
18. Sathasivam S. Statin induced myotoxicity. *Eur J Intern Med* 2012;23:317-24.
19. Gaist D, Rodriguez LA, Huerta C, et al. Lipidlowering drugs and risk of myopathy: a population-based follow-up study. *Epidemiology*. 2001;12:565-569.
20. Ito MK, Maki KC, Brinton EA, Cohen JD, Jacobson TA. Muscle symptoms in statin users, associations with cytochrome P450, and membrane transporter inhibitor use: a subanalysis of the USAGE study. *J Clin Lipidol*. 2014;8:69-76.
21. Kellick KA, Bortoff M, Toth PP, The National Lipid Association's Safety Task Force. A clinician's guide to statin drug-drug interactions. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3 Suppl):S30-S46.
22. Hobbs FD1, Banach M2, Mikhailidis DP, et al. Is statin-modified reduction in lipids the most important preventive therapy for cardiovascular disease? A pro/con debate. *BMC Med*. 2016 Jan 14;14:4.
23. Fleg JL, Forman DE, Berra K, et al. American Heart Association Committees on Older Populations and Exercise Cardiac Rehabilitation and Prevention of Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. Secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in older adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128:2422-2446.
24. Ray KK, Bach RG, Cannon CP, et al. Benefits of achieving the NCEP optional LDL-C goal among elderly patients with ACS. *Eur Heart J*. 2006;27:2310-2316.

25. Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, et al. Outcomes of using high- or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Ann Intern Med.* 2007;147:1-9.
26. Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation.* 2007;115:700-707.
27. Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, Barron AJ, Francis DP. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21(4):464-74.
28. Park ZH, Juska A, Dyakov D, Patel RV. Statin-associated incident diabetes: a literature review. *Consult Pharm.* 2014;29(5):317-34.
29. van de Woestijne AP, van der Graaf Y, Westerink J, et al. Effect of statin therapy on incident type 2 diabetes mellitus in patients with clinically manifest vascular disease. *Am J Cardiol.* 2015 Feb 15;115(4):441-6.
30. Plakogiannis R, Arif SA. Women Versus Men: Is There Equal Benefit and Safety from Statins? *Curr Atheroscler Rep.* 2016 Feb;18(2):6.
31. Wong WB, Lin VW, Boudreau D, Devine EB. Statins in the prevention of dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of observational studies and an assessment of confounding. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(4):345-358.
32. Gnjidic D, Fastbom J, Fratiglioni L, et al. Statin Therapy and Dementia in Older Adults: Role of Disease Severity and Multimorbidity. *J Am Geriatr Soc.* 2016 Jan;64(1):223-4.
33. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jan 4;1:CD003160.
34. Muangpaisan W, Brayne C; Alzheimer's Society Vascular Dementia Systematic Review Group. Systematic review of statins for the prevention of vascular dementia or dementia. *Geriatr Gerontol Int.* 2010;10(2):199-20.
35. Ito MK. Dyslipidemia: Management Using Optimal Lipid-Lowering Therapy. *Ann Pharmacother.* 2012;46:1368-81.
36. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs [2-28-2012]. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>.
37. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360:1623-1630.
38. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360:7-22.
39. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1670-1681.
40. Zhou YY, Zhu GQ, Wang Y, et al. Systematic review with network meta-analysis: statins and risk of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget.* 2016 Mar 1. doi: 10.18632/oncotarget.7832. [Epub ahead of print]
41. Ananthakrishnan AN, Cagan A, Cai T, et al. Statin Use Is Associated With Reduced Risk of Colorectal Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016 Feb 22 [Epub ahead of print].
42. Zhong S, Zhang X, Chen L, et al. Statin use and mortality in cancer patients: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Treat Rev.* 2015 Jun;41(6):554-67.
43. Raval AD, Thakker D, Negi H, et al. Association between statins and clinical outcomes among men with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016 Jan 19. [Epub ahead of print].
44. Mansourian M1, Haghighi-Javanmard S, Eshraghi A, et al. Statins Use and Risk of Breast Cancer Recurrence and Death: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Pharm Pharm Sci.* 2016 Jan-Mar;19(1):72-81.
45. Jansen PA, Brouwers JR. Clinical pharmacology in old persons. *Scientifica (Cairo).* 2012;2012:723678.
46. Lloyd SM, Stott DJ, de Craen AJ, et al. Long-term effects of statin treatment in elderly people: extended follow-up of the PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *PLoS One.* 2013 Sep 2;8(9):e72642.
47. Heart Protection Study Collaborative Group (2011) Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20 536 high-risk individuals: A randomised controlled trial. *Lancet* 378; 2013-20.
48. Afialo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJ, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:37-45.
49. Jacobson TA. NLA Task Force on Statin Safety - 2014 update. *J Clin Lipidol.* 2014;8(3 Suppl):S1-S4.
50. Allen Maycock CA, Muhlestein JB, Horne BD, et al. Statin therapy is associated with reduced mortality across all age groups of individuals with significant coronary disease, including very elderly patients. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Nov 20;40(10):1777-85.
51. Fleg JL, Aronow WS, Frishman WH. Cardiovascular drug therapy in the elderly: benefits and challenges. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8:13-28.
52. Miettinen TA, Pyorala K, Olsson AG, et al. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation.* 1997;96:4211-4218.
53. Lewis SJ, Sacks FM, Mitchell JS, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in women after myocardial infarction: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:140-146.
54. Hunt D, Young P, Simes J, et al. Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: results from the LIPID trial. *Ann. Intern. Med.* 134, 931-940 (2001).
55. Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, Bittner V, Welty FK; Treating to New Targets Study Steering Committee and Investigators. Outcomes of using high- or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Ann Intern Med.* 2007;147:1-9.
56. Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, et al. Effects of high-dose atorvastatin in patients > or =65 years of age with acute coronary syndrome (from the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering [MIRACL] study). *Am. J. Cardiol.* 99, 632-635 (2007).
57. Ray KK, Bach RG, Cannon CP, Cairns R, Kirtane AJ, Wiviott SD, McCabe CH, Braunwald E, Gibson CM; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Benefits of achieving the NCEP optional LDL-C goal among elderly patients with ACS. *Eur Heart J.* 2006;27:2310-2316.
58. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 2015 Mar;44(2):213-8.
59. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2889-2934.
60. Anderson TJ, Gregoire J, Hegele RA, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol.* 2013;29:151-167.
61. National Institute for Health and Care Excellence. Lipid modification. Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Clinical guideline. Methods, evidence and recommendations. July 2014 <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/evidence/lipid-modification-update-full-guideline-243786637>
62. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation 1, Reiner Z, Catapano AL, et al. 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 Jul;32(14):1769-818.
63. Национальное Общество по изучению Атеросклероза (НОА), Российское кардиологическое общество (РКО), Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР). Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза/Российские рекомендации. В пересмотр. Москва. 2012 год.
64. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR. Niacin in patients with low hdl cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011;365(24):2255-67.
65. Al-Hijji M., Martin SS, Joshi PH, Jones SR. Effect of equivalent on-treatment apolipoprotein levels on outcomes (from the AIM-HIGH and HPS2-THRIVE). *Am J Cardiol.* 2013. 112(10): p. 1697-700.
66. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015 Jun 18;372(25):2387-97.
67. Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation.* 2015 Sep 29;132(13):1224-33.
68. Pearson T, Denke M, McBride P, et al. Effectiveness of the addition of ezetimibe to ongoing statin therapy in modifying lipid profiles and attaining low-density lipoprotein cholesterol goals in older and elderly patients: subanalyses of data from a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2005;3:218-228.
69. Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 3;62(22):2090-9.
70. Teng M, Lin L, Zhao YJ, et al. Statins for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Elderly Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging.* 2015 Aug;32(8):649-61.

Поступила: 24.05.2016

Принята в печать: 27.05.2016



СЛУЖЕНИЕ СЕРДЦУ

К 80-летию со дня рождения
Владимира Абрамовича Шульмана

24 июня 2016 г. у почетного кардиолога Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора кафедры внутренних болезней № 1 Красноярского государственного медицинского университета Владимира Абрамовича Шульмана – 80-летний юбилей.

Детские годы юбиляра прошли на Волге. Каждое лето – пионерский лагерь на озере Селигер, обучение в элитной школе города Калинина, где он постигал секреты биологии и мечтал стать биологом. Но после окончания школы он изменил свое решение и поступил в медицинский институт, по стопам своих родителей-врачей.

После окончания лечебного факультета Калининского медицинского института в 1960 г. Владимир Абрамович работал врачом-терапевтом в Кувшиновской районной больнице Калининской области. С 1963 по 1965 г.г. учился в клинической ординатуре на кафедре факультетской терапии Калининского медицинского института, затем заведовал отделением функциональной диагностики 1-й Городской больницы в г. Калинине. В 1968 г. В.А. Шульман защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Сократительная функция миокарда у больных с заболеваниями щитовидной железы».

На берега Енисея в Красноярский медицинский институт он прибыл в 1969 г., уже состоявшимся врачом и ученым. С 1969 г. В.А. Шульман – ассистент, а с 1983 г. – доцент кафедры внутренних болезней № 1

Красноярского медицинского института, с 1988 г. и в течение 23 лет Владимир Абрамович возглавлял эту кафедру. В 1989 г. В.А. Шульман успешно защитил докторскую диссертацию на тему: «Синдром слабости синусового узла (диагностика, варианты, течение, прогноз)». В настоящее время он – профессор кафедры внутренних болезней № 1 Красноярского государственного медицинского университета.

За этот период под его руководством защищены 5 докторских и 30 кандидатских диссертаций. Основные научные направления, разработанные на кафедре, посвящены сердечным аритмиям и ишемической болезни сердца. Труды В.А. Шульмана в области аритмологии известны в стране и за рубежом. Всего им опубликовано 486 печатных работ, из них 5 монографий, 4 патента РФ. Монография «Синдром слабости синусового узла» – настольная книга кардиологов в нашей стране. Он автор 1 изобретения и 38 рационализаторских предложений, которые внедрены в различных регионах страны. В.А. Шульман неоднократно выступал с докладами у нас в стране и за рубежом, в том числе на Европейских и Всемирном конгрессах кардиологов. Под его руководством было

проведено 15 международных многоцентровых исследований по испытанию новых лекарственных препаратов. В.А. Шульман имеет международный сертификат для проведения таких исследований с 1999 г., носит звание почетного члена Нью-йоркской Академии Наук.

Трудно переоценить вклад Владимира Абрамовича в здравоохранение Красноярского края. Будучи долгое годы главным кардиологом Красноярского края, он создал там замечательную школу кардиологов-аритмологов. Его клиническая деятельность в качестве научного руководителя Городской клинической больницы №20 способствовала формированию особенного коллектива врачей, со своим укладом, традициями, уникальным отношением к пациенту. Созданный усилиями Владимира Абрамовича кардиоцентр и кардиодиспансер, широкое внедрение в них лучшего зарубежного опыта в лечении коронарных больных спасают тысячи жизней. В практическое здравоохранение города и края под его руководством внедрена электроимпульсная терапия при инфаркте миокарда и пароксизмальных нарушениях ритма, а также чреспищеводная стимуляция левого предсердия для диагностики и лечения сложных нарушений ритма.

В.А. Шульман – председатель регионального общества кардиологов и член правления Российского кар-

диологического общества, почетный кардиолог России, лауреат премии «Золотой стетоскоп».

Под руководством Владимира Абрамовича ежегодно проводятся краевые кардиологические конференции с участием ведущих ученых страны, подготовлены 2 целевые программы Управления здравоохранения администрации края: «Поддержка кардиоревматологической помощи населению края» и «Профилактика и лечение артериальной гипертензии».

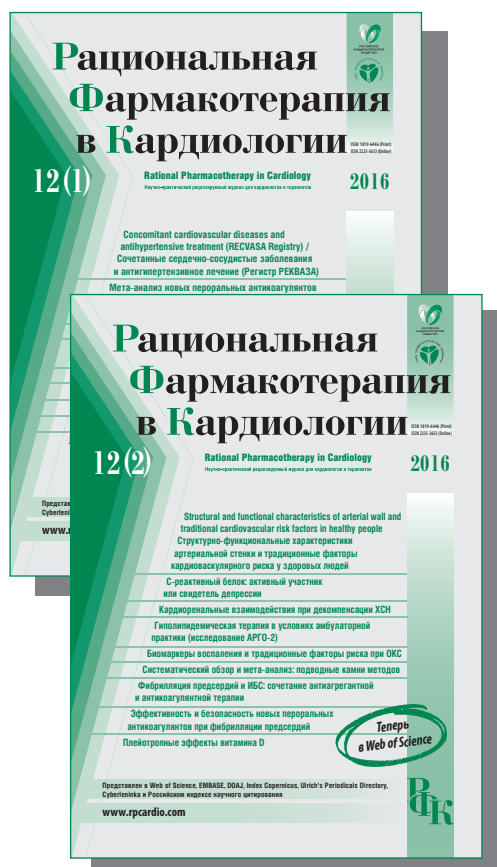
Коллектив кафедры внутренних болезней №1, ученики и сотрудники Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого поздравляют профессора Владимира Абрамовича Шульмана с юбилеем, желают ему крепкого здоровья и творческих сил на многие годы.

Редакционная коллегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» присоединяется к этим поздравлениям.

Уважаемый Владимир Абрамович! Нам предоставляется возможность сказать Вам слова признательности и благодарности за многолетний и плодотворный труд во имя здоровья людей, отметить Ваши достижения в науке и заслуги в деле воспитания молодых ученых и врачей.

Поступила: 17.03.2016

Принята в печать: 17.03.2016



Уважаемые Читатели!

Подписаться на журнал
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» на второе
полугодие 2016 г. (3 номера) Вы можете не только с помощью:

- каталога «агентства Роспечать» (индекс 20168)
- объединенного каталога «Пресса России» (индекс 81306)
- интернет-каталога агентства «Книга-Сервис» (индекс 81306)
- каталогов стран СНГ (индекс 81306)

но и через издательство «Столичная издательская компания»

**Стоимость подписки на второе полугодие 2016 г.
(3 номера) 600 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 2016 г

Уважаемые Читатели!

Вы можете оформить подписку на второе полугодие 2016 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, Стромынка 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





Министерство здравоохранения Российской Федерации
ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс
Министерства здравоохранения РФ
Российское медицинское общество по артериальной гипертонии
Российское научное общество по изучению легочной гипертензии

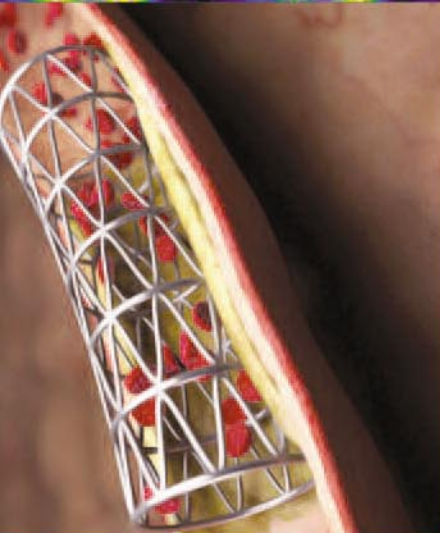
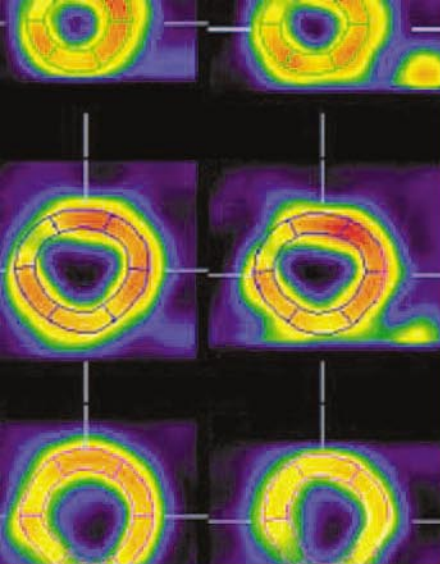


IV ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«ЛЁГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ»

Тезисы принимаются
до 1 октября 2016 г.

МОСКВА • 15-16 декабря 2016 г.



Министерство здравоохранения Российской Федерации

Общество специалистов по неотложной кардиологии

Российское научное медицинское общество терапевтов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ

ВОПРОСЫ НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ 2016

IX Всероссийский форум

23 - 25 ноября 2016 г.

г. Москва

Приём тезисов до 1 октября 2016 г.

Место проведения: ФГБУ "Российский кардиологический научно-производственный комплекс" МЗ РФ

*Контактная информация: тел./факс 8-495-414-62-14,
e-mail: congress-cardio@cardioweb.ru*

Вся информация на сайте www.cardioweb.ru



IV Eurasian congress of cardiology

*Armenia, Yerevan,
October 10-11, 2016*

*Abstract
submission deadline:
August 1, 2016*

*Tel. /fax: +7(495)414-62-14
E-mail: Eurasian@cardioweb.ru
www.cardioweb.ru*





**РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО**

**РОССИЙСКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ
КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ**

**20-23 сентября 2016 года
Екатеринбург**

www.scardio.ru





135 лет со дня рождения В.Ф. Зеленина

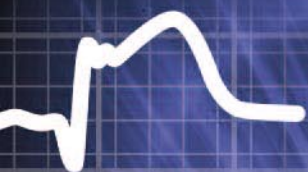
XI Национальный конгресс терапевтов

23–25 ноября 2016 года

Москва  **КРОКУС ЭКСПО**

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

www.congress2016.rnmot.ru



Фортелизин®

*Опережая время,
сохраняем жизнь*



Регистрационный номер: ЛП 001941 от 18.12.2012г.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

- БОЛЮСНОЕ ВВЕДЕНИЕ
- ЭФФЕКТИВНЫЙ ТРОМБОЛИЗИС
- МИНИМАЛЬНЫЙ РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ



Супраген®

119270, Москва, Лужнецкая наб., 6, стр. 1, т/ф.: +7 (495) 287-9807, · www.fortelyzin.ru

Доверие, основанное на рандомизированных исследованиях и реальной клинической практике в лечении пациентов с ТГВ и ТЭЛА¹⁻³



Быстрое и эффективное лечение с 1-го дня и в течение 3-х недель самого высокого риска рецидива ВТЭО^{1,2,4}



Снижение риска массивных кровотечений в 2 раза по сравнению с эноксапарином / АВК^{a,1}



Удобный однократный прием для длительной защиты от рецидивов ВТЭО^{b,2}

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное название: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 15 или 20 мг ривароксабана микронизированного. **Показания к применению:** – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аликсабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); почечная недостаточность (клиренс креатинина <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **С осторожностью:** – При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка

и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); – При лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 49–30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие уровень ривароксабана в плазме крови; – При лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29–15 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза), и вследствие этого они подвержены повышенному риску кровотечения; – У пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства); – У пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимого уровня (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечений. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол, умеренный ингибитор CYP3A4, оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно. – Пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29–15 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **Побочное действие:** Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском открытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные пара-

метры), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоизлияние десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор*, диарея, рвота*, лихорадка*, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), избыточная гематома при ушибе, повышение активности печеночных трансаминаз, боли в конечностях*, головокружение, головная боль, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию**), почечная недостаточность (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины)*, носовое кровотечение, кровохарканье, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, выраженное снижение артериального давления, гематома.

* Регистрировались после больших ортопедических операций;

** Регистрировались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин моложе 55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 09.06.2015. Производитель: Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения; АВК – антагонисты витамина К.

* Частота клинически значимых кровотечений была сопоставима при применении Ксарелто® и терапии эноксапарин + антагонисты витамина К. ** Под длительной защитой понимается профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА после 21-го дня лечения.

Литература: 1. Prins M.H., Lensing A.W.A., Bauersachs R. et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thrombosis J.* 2013;11(1):21. 2. Xarelto (rivaroxaban). Summary of Product Characteristics as approved by the European Commission. 3. IMS Health MIDAS, Database: Monthly Sales June 2015. 4. Limone B.L., Hernandez A.V., Michalak D. et al. Timing of recurrent venous thromboembolism early after the index event: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Thromb Res.* 2013;132(4):420–6.

LRU.MKT.GM.01.2016.0808



метопролола сукцинат



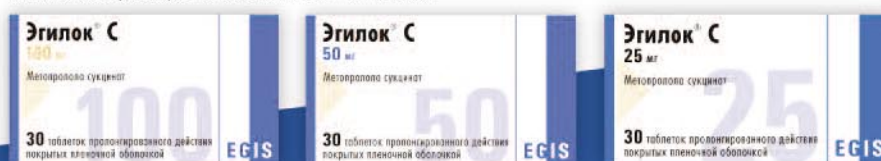
- Для плановой терапии больных с ИБС и АГ¹
- Включен в современные рекомендации по лечению ХСН²

Краткая инструкция по медицинскому препарату Эгиллок® С

Регистрационное удостоверение: ЛПН 001351. **Торговое название препарата:** Эгиллок® С. **Международное непатентованное название:** метопролол. **Лекарственная форма:** Таблетки, 25, 50 и 100 мг по 30 в упаковке.

Фармакотерапевтическая группа: бета₁-адреноблокатор селективный. **Показания к применению:** артериальная гипертензия, стенокардия, стабильная ХСН с наличием клинических проявлений (II-IV функциональный класс по классификации NYHA) и нарушением систолической функции левого желудочка (в качестве вспомогательной терапии к основному лечению ХСН); снижение смертности и частоты повторного инфаркта после острой фазы инфаркта миокарда; нарушения сердечного ритма, включая наджелудочковую тахикардию, снижение частоты сокращения желудочков при фибрилляции предсердий и желудочковых экстрасистолах; функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией; профилактика приступов мигрени. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Эгиллок® С предназначен для ежедневного приема один раз в сутки, рекомендуется принимать препарат утром. АГ: 50–100 мг один раз в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до 200 мг в сутки. Стенокардия: 100–200 мг один раз в сутки. Стабильная ХСН, II ФК. Рекомендуемая начальная доза препарата первые 2 нед. – 25 мг один раз в сутки. После 2 нед. терапии доза может быть увеличена до 50 мг один раз в сутки и далее удваивалась каждые 2 нед. Стабильная ХСН, III–IV ФК. Рекомендуемая начальная доза первые 2 нед. – 12,5 мг (1/2 табл. по 25 мг) один раз в сутки. Через 1–2 нед. доза может быть увеличена до 25 мг один раз в сутки. Затем, через 2 нед. доза может быть увеличена до 50 мг один раз в сутки. Пациентам, которые хорошо переносят препарат, можно увеличивать дозу каждые 2 нед. до достижения максимальной дозы 200 мг препарата Эгиллок® С один раз в сутки. Нарушения ритма сердца: 100–200 мг один раз в сутки. Поддерживающее лечение после инфаркта миокарда. Целевая доза – 100–200 мг/сут. в один (или два) приема. Функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией: 100 мг один раз в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до 200 мг в сутки. Профилактика приступов мигрени: 100–200 мг один раз в сутки. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к метопрололу, другим компонентам препарата или другим бета-адреноблокаторам, АВ блокада II и III степени, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, пациенты, получающие дигоксин или курсовую терапию инотропными средствами и ЛС, действующими на бета-адренорецепторы, клинически значимый синусовый брадикардия (ЧСС менее 50 уд./мин), синдром слабости синусового узла, кардиогенный шок, тяжелые нарушения периферического кровообращения с угрозой развития гангрены, артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт. ст.), феохромоцитома без одновременного приема альфа-адреноблокаторов; подозрение на острый инфаркт миокарда при ЧСС менее 45 уд./мин, интервал PQ более 0,24 с, САД менее 100 мм рт. ст.; одновременное применение ингибиторов МАО (за исключением МАО-В ингибиторов); внутривенное введение БКК типа верапамила; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **Особые указания:** Пациентам, принимающим бета-адреноблокаторы, не следует вводить в/в БКК типа верапамила. Пациентам с обструктивной болезнью легких не рекомендуется назначать бета-адреноблокаторы. В случае стойкой переносимости и/или других гипотензивных средств или их неэффективности можно назначать метопролол, поскольку он является селективным препаратом. Необходимо назначать минимально эффективную дозу, при необходимости возможно назначение бета₂-адреномиметика. В случае хирургического вмешательства следует проинформировать врача-анестезиолога, что пациент принимает Эгиллок® С. **Взаимодействия:** Следует избегать совместного применения препарата Эгиллок® С со следующими ЛС: производные барбитуровой кислоты, Пропафенон, Верапамил. Комбинация препарата Эгиллок® С со следующими препаратами может потребовать коррекции дозы: Амлодипин, НПВС, Дифенгидрамин, Эпинефрин, Фенилпропаноламины, Хинидин, Клофидин, Ридомидин. **Побочные действия:** Препарат хорошо переносится пациентами, побочные эффекты в основном являются легкими и обратимыми. Со стороны ССС: брадикардия, ортостатическая гипотензия (очень редко сопровождающаяся обмороком), головокружение, головная боль; нечасто – парестезии, судороги, депрессия, ослабление внимания, сонливость или бессонница, ночные кошмары; редко – AV блокада I степени; кардиогенный шок у пациентов с острым инфарктом миокарда; другие нарушения сердечной проводимости, аритмии; очень редко – гангрена у пациентов с предшествующими тяжелыми нарушениями периферического кровообращения. Со стороны ЦНС: очень часто – повышенная утомляемость; часто – головокружение, головная боль; нечасто – парестезии, судороги, депрессия, ослабление внимания, сонливость или бессонница, ночные кошмары; редко – повышенная нервная возбудимость, тревожность, импотенция/сексуальная дисфункция; очень редко – амнезия/нарушения памяти, подавленность, галлюцинации. Со стороны ЖКТ: часто – тошнота, боли в области живота, диарея, запор; нечасто – рвота; редко – сухость слизистой оболочки полости рта. Со стороны печени: редко – нарушения функции печени; очень редко – гепатит. Со стороны кожных покровов: нечасто – сыпь (в виде крапивницы), повышенное потоотделение; редко – выпадение волос; очень редко – фотосенсибилизация, обострение течения псориаза. Со стороны органов дыхания: часто – одышка при физическом усилии; нечасто – бронхоспазм; редко – ринит. Со стороны органов чувств: редко – нарушения зрения, сухость и/или раздражение глаз, конъюнктивит; очень редко – звон в ушах, нарушения вкусовых ощущений. Со стороны скелетно-мышечной системы: очень редко – артралгия. Со стороны обмена веществ: нечасто – увеличение массы тела. Со стороны крови: очень редко – тромбоцитопения. **Передозировка:** Симптомы: при передозировке метопролола наиболее серьезными являются симптомы со стороны ССС, со стороны ЦНС и подавление легочной функции, брадикардия, AV блокада I–III степени, асистолия, выраженное снижение АД, слабая периферическая перфузия, сердечная недостаточность, кардиогенный шок; угнетение функции легких, апноэ, а также повышенная утомляемость, нарушения сознания, потеря сознания, тремор, судороги, повышенное потоотделение, парестезии, бронхоспазм, тошнота, рвота, возможен зрительный спазм, гипотензия (особенно у детей) или гипергликемия, гиперкальциемия; нарушения функции почек; транзиторный миастенический синдром; сопутствующий прием алкоголя, гипотензивных средств, хинидина или барбитуратов может ухудшить состояние пациента. Лечение: назначение активированного угля, в случае необходимости – промывание желудка. Симптоматическое лечение. **Код АТХ:** C07AB02. **Срок годности:** 3 года. **Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата.**

1. Краткая инструкция по медицинскому применению препарат Эгиллок С
2. ISSN 1728-4651. Журнал Сердечная Недостаточность. Том 11, № 1 (57), 2010 г.



РН: ЛП-001351

ЗАО «Фармацевтический завод «ЭГИС» (Венгрия). Представительство в России. 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.

Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ