

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

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

12(5)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2016

**Treatment Adherence and Choice of Anticoagulation
in Patients with Atrial Fibrillation and Hemostatic
Gene Polymorphisms / Приверженность к лечению
и выбор антикоагулянтов при мутациях системы гемостаза
у больных фибрилляцией предсердий**

**Эндотелийпротективная функция статинов
при коронарном атеросклерозе**

Статины во вторичной профилактике фибрилляции предсердий

Артериальная гипертензия у больных ревматоидным артритом

**Субклинический атеросклероз сонных артерий и первичная
профилактика сердечно-сосудистых заболеваний**

**Рандомизированные клинические исследования
и наблюдательные исследования: иерархия доказательств**

**Модуляция сердечной сократимости в лечении
сердечной недостаточности**

**Дабигатран при электрической кардиоверсии у больных
с клапанной фибрилляцией предсердий**

**Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией
предсердий и хронической болезнью почек**

**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

**Р
Ф
К**

Эгипрес®

амлодипин + рамиприл

♥ Двойная
уверенность



Лазарь
Lazarus
A mind is a muscle
Corasparok
Fotószériák
ru.lazarteam.hu
Фотосъёмка проведена
в конном парке братьев Лазар



08.2014

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭГИПРЕС® (амлодипин + рамиприл)

Форма выпуска. По 30 капсул в упаковке, содержащих амлодипина безилат+рамиприл 5+5 мг, 5+10 мг, 10+5 мг, 10+10 мг, соответственно. **Показания к применению.** Артериальная гипертензия. **Способ применения и дозы.** По 1 капсуле 1 раз/сут. **Противопоказания.** Артериальная гипотензия, острый инфаркт миокарда, декомпенсированная ХСН, стеноз клапанов сердца и обструктивные кардиомиопатии, стеноз почечных артерий, ангионевротический отек в анамнезе, тяжелая почечная недостаточность (СКФ < 20 мл/мин), беременность, лактация; детский возраст. **С осторожностью** применять при любом риске гипотензии, тяжелой ХСН, гиперкалиемии, гипонатриемии, единственной почке. **Побочные эффекты.** Отеки лодыжек и стоп, сердцебиение, гипотензия (в т.ч. ортостатическая), ощущение жара, утомляемость, сонливость, головокружение, головная боль, диспепсия, сухой кашель, кожная сыпь, миалгия, гиперкалиемия. Рег. номер. ЛП-002402 от 18.03.2014. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

ЗАО «Фармацевтический завод «ЭГИС» (Венгрия).
Представительство в России: г. Москва, 121108, 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

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, №5 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2016; v.12, N 5

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 (список изданий, входящих в международные
реферативные базы данных)

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

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

Адрес редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 332
Тел. +7 (499) 553-68-47. E-mail: otsec@sticom.ru

Editorial office address:

Petroverigsky per. 10, room 332. Moscow 101990
Ph. +7 (499) 553-68-47. E-mail: otsec@sticom.ru

Отпечатано:

ООО «Технология ЦД»
119606, г.Москва, Проспект Вернадского, д.84. корп.2



Столичная
Издательская
Компания

Издатель: ООО «Столичная

Издательская Компания»

107076, Москва, Стромынка, 19-2

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

E-mail: rpc@sticom.ru

URL: www.rpcardio.com

Директор по маркетингу и продажам *Marketing and Sales Manager*

Васильева И.В. *Vasilyeva I.V.*

Дизайн, верстка *Design, desktop publishing*

Меликян 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 25 октября 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) Anichkov D. A. (Moscow)
Ахмеджанов Н. М. (Москва) Akhmedzhanov N. M. (Moscow)
Бурцев В. И. (Москва) Burtsev V. I. (Moscow)
Васюк Ю. А. (Москва) Vasyuk Yu. A. (Moscow)
Гиляревский С. Р. (Москва) Gilyarevskiy S. R. (Moscow)
Голиков А. П. (Москва) Golikov A. P. (Moscow)
Горбунов В. М. (Москва) Gorbunov V.M (Moscow)
Деев А. Д. (Москва) Deev A. D. (Moscow)
Довгалевский П. Я. (Саратов) Dovgalevskiy P. Ya. (Saratov)
Дошчичин В. Л. (Москва) Doshchitsin V. L. (Moscow)
Задюченко В. С. (Москва) Zadionchenko V. S. (Moscow)
Закирова А. Н. (Уфа) Zakirova A. N. (Ufa)
Калинина А. М. (Москва) Kalinina A. M. (Moscow)
Конради А. О. (Санкт-Петербург) Konradi A. O. (St-Petersburg)
Концевая А. В. (Москва) Kontsevaya A. V. (Moscow)
Кутишенко Н. П. (Москва) Kutishenko N. P. (Moscow)
Кухарчук В. В. (Москва) Kukharchuk V. V. (Moscow)
Латфуллин И. А. (Казань) Latfullin I. A. (Kazan)
Лопатин Ю. М. (Волгоград) Lopatin Yu. M. (Volgograd)
Лукьянов М. М. (Москва) Loukianov M. M. (Moscow)
Мартынов А. И. (Москва) Martynov A. I. (Moscow)
Матюшин Г. В. (Красноярск) Matyushin G. V. (Krasnoyarsk)
Напалков Д.А. (Москва) Napalkov D.A. (Moscow)
Небиеридзе Д. В. (Москва) Nebieridze D. V. (Moscow)
Никитин Ю. П. (Новосибирск) Nikitin Yu. P. (Novosibirsk)
Перова Н. В. (Москва) Perova N. V. (Moscow)
Подзолков В. И. (Москва) Podzolkov V. I. (Moscow)
Поздняков Ю. М. (Жуковский) Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovsky)
Савенков М. П. (Москва) Savenkov M. P. (Moscow)
Ткачева О. Н. (Москва) Tkacheva O. N. (Moscow)
Фишман Б. Б. (Великий Новгород) Fishman B. B. (Veliky Novgorod)
Чазова И. Е. (Москва) Chazova I. Ye. (Moscow)
Шалаев С. В. (Тюмень) Shalaev S. V. (Tyumen)
Шостаков Н. А. (Москва) Shostak N. A. (Moscow)
Якушевич В. В. (Ярославль) Yakusevich V. V. (Yaroslavl)
Якушин С. С. (Рязань) Yakushin S. S. (Ryazan)

Международный редакционный совет

Адамян К. Г. (Ереван, Армения) Adamjan K. G. (Erevan, Armenia)
Вардас П. (Ираклион, Греция) Vardas P. (Heraklion, Greece)
Виджайрагхаван Г. (Тируванантапурам, Индия) Vijayaraghavan G. (Thiruvananthapuram, India)
ДеМария А. (Сан-Диего, США) DeMaria A. (San Diego, USA)
Джусупов А. К. (Алматы, Казахстан) Dzhusupov A. K. (Almaty, Kazakhstan)
Кенда М.Ф. (Любляна, Словения) Kenda M. F. (Ljubljana, Slovenia)
Коваленко В.Н. (Киев, Украина) Kovalenko V. N. (Kyiv, Ukraine)
Курбанов Р. Д. (Ташкент, Узбекистан) Kurbanov R. D. (Tashkent, Uzbekistan)
Мрочек А. Г. (Минск, Беларусь) Mrochek A. G. (Minsk, Belarus)
Попович М. И. (Кишинев, Молдова) Popovich M. I. (Kishinev, Moldova)
Пушка П. (Хельсинки, Финляндия) Puska P. (Helsinki, Finland)
Стаченко С. (Эдмонтон, Канада) Stachenko S. (Edmonton, Canada)
Цинамдзгвришвили Б. В. (Тбилиси, Грузия) Tsinamdzgvirshvili B. V. (Tbilisi, Georgia)

International Advisory Board

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**

Приверженность к лечению как новый фактор выбора пероральных антикоагулянтов у носителей мутаций системы гемостаза больных фибрилляцией предсердий

Скирденко Ю.П., Шустов А.В.,
Жеребилов В.В., Николаев Н.А.494

Эндотелийпротективная функция статинов у мужчин и женщин с коронарным атеросклерозом

Климушина М.В., Гуманова Н.Г., Горшков А.Ю.,
Гаврилова Н.Г., Метельская В.А., Бойцов С.А.503

Особенности состояния гемостаза и активность ферментов в тромбоцитах у пациентов с разной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте при остром коронарном синдроме

Гринштейн И.Ю., Савченко А.А.,
Гринштейн Ю.И., Петрова М.М.509

Статины во вторичной профилактике фибрилляции предсердий

Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Гатаулин Р.Г.517

Гипертрофическая кардиомиопатия и синдром дисплазии соединительной ткани, варианты сочетанной патологии

Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю.,
Чекнева И.С., Найманн Ю.И., Кожевникова М.В.,
Шакарьянц Г.А., Лишута А.С.522

Клинические и лабораторные предикторы неблагоприятных кардиальных событий у больных ишемической болезнью сердца после планового чрескожного коронарного вмешательства

Голухова Е.З., Григорян М.В.,
Рябинина М.Н., Булаева Н.И.528

Коррекция эндотелиальной дисфункции у пациентов с гипертонической болезнью при применении комбинации препаратов олмесартан/лерканидипин и зифеноприл/лерканидипин

Зимницкая О.В., Петрова М.М.536

Функциональные показатели легких у больных дилатационной кардиомиопатией, осложненной легочной гипертензией

Абдуллаев Т.А., Ахматов Я.Р.,
Марданов Б.У., Бекбулатова Р.Ш.542

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КАРДИОЛОГИИ

Артериальная гипертензия у больных ревматоидным артритом. Что нужно знать для диагностики и учитывать при лечении?

Никитина Н.М., Романова Т.А., Афанасьев И.А.,
Тяпкина М.А., Ребров А.П.547

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Возможности антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий: ривароксабан и варфарин

Королева Л.Ю., Колесниченко И.В., Носов В.П.,
Злобин М.В., Абелевич Д.И.553

CONTENTS**ORIGINAL STUDIES**

Treatment Adherence as a New Choice Factor for Optimization of Oral Anticoagulation Therapy in Patients with Atrial Fibrillation and Hemostatic Gene Polymorphisms

Skirdenko Y.P., Shustov A.V.,
Zherebilov V.V., Nikolayev N.A.494

Endothelium Protective Function of Statins in Men and Women with Coronary Atherosclerosis

Klimushina M.V., Gumanova N.G., Gorshkov A.Ju.,
Gavrilova N.E., Metel'skaja V.A., Boytsov S.A.503

Features of the Hemostasis and Platelets Enzyme Activity in Patients with Different Sensitivity to Acetylsalicylic Acid by the Acute Coronary Syndrome

Grinshtein I.Yu., Savchenko A.A.,
Grinshtein Y.I., Petrova M.M.509

Statins in Secondary Prevention of Atrial Fibrillation

Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I., Gataulin R. G.517

Hypertrophic Cardiomyopathy and Connective Tissue Dysplasia Syndrome: Comorbidity Variants

Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Kaplunova V.Yu.,
Chekneva I.S., Najmann Yu.I., Kozhevnikova M.V.,
Shakaryants G.A., Lishuta A.S.522

Clinical and Laboratory Predictors of Major Adverse Cardiac Events in Patients with Ischemic Heart Disease Following Elective Percutaneous Coronary Intervention

Golukhova E.Z., Grigoryan M.V.,
Ryabinina M.N., Bulaeva N.I.528

Correction of Endothelial Dysfunction in Patients with Essential Hypertension when Using a Combination of Olmesartan/Lercanidipine and Zofenopril/Lercanidipine

Zimnitskaya O.V., Petrova M.M.536

Lung Function Parameters in Patients with Dilated Cardiomyopathy Complicated by Pulmonary Hypertension

Abdullaev T.A., Ahmatov Ya.R.,
Mardanov B.U., Bekbulatova R.Sh.542

ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY

Arterial Hypertension in Patients with Rheumatoid Arthritis. What should be known and considered at diagnosis and treatment?

Nikitina N.M., Romanova T.A., Afanas'ev I.A.,
Tyapkina M.A., Rebrov A.P.547

NOTES FROM PRACTICE

The Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation: Rivaroxaban and Warfarin

Koroleva L.Yu., Kolesnichenko I.V., Nosov V.P.,
Zlobin M.V., Abelevich D.I.553



Прадакса® – лучшая защита от инсульта, которой Вы можете доверять*1-6

Прадакса® – единственный НОАК, профиль безопасности которого подтвержден в независимом исследовании FDA (>134 000 пациентов)²

Прадакса® 150 мг – единственный НОАК, превзошедший варфарин в снижении риска ишемического инсульта¹

*Снижение риска ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий.
НОАК – новый оральный антикоагулянт
FDA - Food and Drug Administration - Управление по контролю за продуктами и лекарствами
Министерства здравоохранения США

«У меня много планов. Инсульт в них не входит»

Литература:

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139-1151; Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010;363:1875-1876. 2. Graham DJ et al. Circulation 2014; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061. 3. Seeger JD et al. Presented at AHA 2014; Villines TC et al. Presented at AHA 2014. 4. Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:650-656. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.01.031. 5. Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:329-336. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.12.005. 6. Eizekovitz M. et al. Presentaion # 10684 at AHA Scientific sessions; 16-20 Nov 2013; Dallas; available at <http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?mlID=3281&ckey=dddce9ce-d16b-467b-8a5f-f368a928f645&key=C2d1f570-0c15-4fb3-a538-e0b82ef8f310>

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® (Pradaxa®)

Регистрационный номер: ЛСР-007065/09 (для дозировок 75 мг и 110 мг); ЛП-000872 (для дозировки 150 мг). МНН: дабигатрана этексилат. Лекарственная форма: капсулы. Состав: одна капсула содержит 86,48 мг, 126,83 мг или 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 75 мг, 110 мг или 150 мг дабигатрана этексилата. Показания: профилактика венозных тромбозов и инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. Противопоказания: известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин); активное клинически значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; существенный риск развития большого кровотечения из имеющегося или недавнего изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутричерепное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно-расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутрипозвоночные или внутримозговые сосудистые нарушения; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе нефрак-

ционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, дальтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринукс и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, аписабан и др.), за исключением случаев перехода с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера; одновременное назначение кетоконазола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронедрона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). Способ применения и дозы: капсулы следует принимать внутрь 1 или 2 раза в день (в зависимости от показаний) независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. Побочные эффекты, выявленные при применении препарата с целью профилактики ВТЭ после ортопедических операций; для профилактики инсульта и системных тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий; для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. Часто (от 1/100 до 1/10 случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, нарушения функции

печени, кожный геморрагический синдром, урогенитальные кровотечения, гематурия. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания: риск развития кровотечений. Применение препарата ПРАДАКСА, так же как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяться не должен, поскольку есть данные о ложном завышении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового или экаринового времени свертывания. В случае, когда эти тесты недоступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий превышение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше границы нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. Условия хранения: в сухом месте, при температуре не выше 25° С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

150 мг 2 раза в день

Прадакса®
дабигатрана этексилат



ООО «Берингер Ингельхайм»
Россия, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3,
телефон +7 495 544-50-44, факс +7 495 544-56-20

Защита от инсульта. подтвержденная практикой**

- Не содержит никотин – вещество, формирующее зависимость¹
- Обладает **уникальным двойным действием**: ослабляет «симптомы отмены» никотина и снижает удовольствие от курения¹
- Имеет высокие показатели **эффективности и безопасности**, в том числе разрешен к применению у пациентов с сердечно-сосудистой и легочной патологией^{2,3-5}

ЧАМПИКС® ОБЛАДАЕТ ДОКАЗАННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ – ДО 88% КУРИЛЬЩИКОВ БРОСАЮТ КУРИТЬ ПРИ СОБЛЮДЕНИИ ПОЛНОГО КУРСА ТЕРАПИИ²



Адаптировано из Vadasz, 2009²

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ⁴



- В исследовании принимали участие курящие пациенты с высокой степенью тяжести никотиновой зависимости с **диагностически подтвержденной сердечно-сосудистой патологией**; диагноз поставлен не менее чем за 2 месяца до начала исследования.
- **Перенесенные ранее заболевания**: инфаркт миокарда в анамнезе, состояние после стентирования, стабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность, инсульт в анамнезе, ишемическая атака в анамнезе, артериальная гипертония, сахарный диабет 2-го типа.
- Пациентов наблюдали в течение года. **Переносимость Чампикс® была хорошей**. Препарат не оказывал воздействия на артериальное давление или частоту сердечных сокращений.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Чампикс® от 07.08.2015. 2. Vadasz I. The first Hungarian experiences with varenicline to support smoking cessation. Medicina Thoracalis LXII.1. February 2009: 1–9. 3. Thomas K.H. et al. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: systematic review and meta-analysis. BMJ 2015 350 h1109 doi: 10.1136/bmj.h1109. 4. Rigotti N.A. et al. Efficacy and Safety of Varenicline for Smoking Cessation in Patients with Cardiovascular Disease: A Randomized Trial. Poster presented at the 58th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology (ACC), March 29–31, 2009; Orlando, FL, USA. 5. Tashkin D.P. et al. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. Chest. 2011 Mar; 139(3): 591–9.

**ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ
И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ**

Значение субклинического атеросклероза сонных артерий для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор основных международных исследований

Бутина Е.К., Бочкарева Е.В.558

**СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА
ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ**

Рандомизированные клинические исследования и наблюдательные исследования: соотношение в иерархии доказательств эффективности лекарств

Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П.567

ИННОВАЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Модуляция сердечной сократимости – новый метод в терапии сердечной недостаточности

Петрухина А.А., Терещенко С.Н., Жиров И.В.574

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Патогенетические механизмы развития фибрилляции предсердий при ожирении

Драпкина О.М., Николаева М.В.582

Использование дабигатрана этексилата при электрической кардиоверсии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий

Новикова Н.А., Воловченко А.Н.590

Возможности современной антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной этиологией фибрилляции предсердий и хронической болезнью почек

Даабуль И.С., Соколова А.А., Напалков Д.А.595

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**

Применение антиаритмических средств у пожилых пациентов. Препараты III и IV классов по классификации Вогана-Вильямса

Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Затолочина К.Э., Переверзев А.П., Чухарева Н.А.603

ФОРУМЫ

Новости очередного конгресса европейского общества кардиологов в Риме: очевидное и доказанное – это не одно и то же

Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П.610

ЮБИЛЕИ

К юбилею Владимира Леонидовича Дошчичина614

ИНФОРМАЦИЯ

II межрегиональная конференция кардиологов и терапевтов, Ульяновск, 5-6 декабря 2016 г.

Информационное письмо616

Подписка на журнал617

**PREVENTIVE CARDIOLOGY
AND PUBLIC HEALTH**

The Value of Subclinical Carotid Atherosclerosis for Primary Prevention of Cardiovascular Diseases. Review of the Main International Studies

Butina E.K., Bochkareva E.V.558

**PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF
EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY**

Randomised Clinical Trials and Observational Studies: the Ratio in the Hierarchy of Evidence of the Efficacy of Drugs

Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P.567

INNOVATIVE CARDIOLOGY

Modulation of Cardiac Contractility – a New Method in the Treatment of Heart Failure

Petrukhina A.A., Tereshchenko S.N., Zhiron I.V.574

POINT OF VIEW

Pathogenic Mechanisms of Atrial Fibrillation in Obesity

Drapkina O.M., Nikolaeva M.V.582

Dabigatran Eteixilate in the course of Electrical Cardioversion in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation

Novikova N.A., Volovchenko A.N.590

Features of Modern Anticoagulant Therapy in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease

Daabul I.S., Sokolova A.A., Napalkov D.A.595

**CURRENT QUESTIONS
OF CLINICAL PHARMACOLOGY**

Antiarrhythmic Drugs Use in Elderly Patients. Vaughan Williams Class III and IV Drugs

Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Zatolochina K.E., Pereverzev A.P., Chukhareva N.A.603

FORUMS

News of the Annual Congress of the European Society of Cardiology in Rome: the Obvious and Proven – it's not the Same Thing

Martsevich S. Yu., Kutishenko N.P.610

ANNIVERSARIES

On the Anniversary of Vladimir L. Doshchitsin614

INFORMATION

II Interregional Conference of Cardiologists and Internists, Ulyanovsk, 5-6 December 2016

Information letter616

Subscription to the journal617

Treatment Adherence as a New Choice Factor for Optimization of Oral Anticoagulation Therapy in Patients with Atrial Fibrillation and Hemostatic Gene Polymorphisms

Yulia P. Skirdenko¹, Alexander V. Shustov², Valeriy V. Zherebilov¹, Nikolay A. Nikolayev^{1*}

¹ Omsk State Medical University. Lenina ul. 12, Omsk, 644099 Russia

² Omsk Regional Clinical Cardiology Dispensary. Lermontova ul. 41, Omsk, 644024 Russia

Aim. To evaluate treatment adherence and prevalence of CYP2C9 and VKORC1 gene mutations in patients with atrial fibrillation (AF) and provide rationale of choice for oral anticoagulation therapy.

Material and methods. Treatment adherence was evaluated in 137 AF patients (aged 35-85 years) with quantitative estimation of drug therapy adherence along with compliance to medical support and lifestyle modifications. Among them 82 patients underwent polymerase chain reaction (PCR) analysis of CYP2C9 and VKORC1 gene polymorphisms.

Results. Patients receiving anticoagulation therapy are characterized by lower level of adherence compared to patients without anticoagulants ($65.2 \pm 19.3\%$ vs $68.5 \pm 19.1\%$; Wald-Wolfowitz; $p < 0.05$). Considering all studied parameters men are less adherent than women ($54.7 \pm 18.6\%$ vs $60.6 \pm 16.7\%$; Kolmogorov-Smirnov; $p < 0.05$). Patients receiving new oral anticoagulants (NOAC) have better compliance compared with patients of warfarin group. Mutations in CYP2C9 gene were detected in 32.9%, VKORC1 – in 68.3%, and their combination – in 21.9% of study participants. Warfarin therapy may be potentially dangerous in such patients due to low adherence.

Conclusion. Considering high prevalence of CYP2C9 and VKORC1 gene mutations treatment adherence should be estimated to optimize choice of anticoagulation therapy. NOAC treatment should be considered in patients with low adherence for prevention of thromboembolic complications.

Keywords: warfarin, new oral anticoagulants, adherence, CYP2C9, VKORC1.

For citation: Skirdenko Y.P., Shustov A.V., Zherebilov V.V., Nikolayev N.A. Treatment Adherence as a New Choice Factor for Optimization of Oral Anticoagulation Therapy in Patients with Atrial Fibrillation and Hemostatic Gene Polymorphisms. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(5):494-502. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-494-502

Приверженность к лечению как новый фактор выбора пероральных антикоагулянтов у носителей мутаций системы гемостаза больных фибрилляцией предсердий

Юлия Петровна Скирденко¹, Александр Валентинович Шустов², Валерий Валерьевич Жеребилов¹, Николай Анатольевич Николаев^{1*}

¹ Омский государственный медицинский университет. Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12

² Клинический кардиологический диспансер. Россия, 644024, Омск, ул. Лермонтова, 41

Цель. Оценить приверженность к лечению и распространенность мутаций генов CYP2C9 и VKORC1 у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), а также обосновать принципы выбора пероральных антикоагулянтов для этой категории пациентов.

Материал и методы. У 137 больных ФП 35-85 лет изучили приверженность к лечению с количественным расчетом показателей приверженности к лекарственной терапии, медицинскому сопровождению и модификации образа жизни. У 82 больных из этой же выборки методом полимеразной цепной реакции исследовали полиморфизм генов CYP2C9 и VKORC1.

Результаты. Для пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, характерен более низкий уровень приверженности к лечению в сравнении с пациентами, ее не получающими ($65,2 \pm 19,3\%$ против $68,5 \pm 19,1\%$; Wald-Wolfowitz; $p < 0,05$). При этом по всем исследуемым параметрам мужчины менее привержены к лечению, чем женщины ($54,7 \pm 18,6\%$ против $60,6 \pm 16,7\%$; Kolmogorov-Smirnov; $p < 0,05$). Пациенты, получающие варфарин, менее привержены к лекарственной терапии в сравнении с пациентами, получающими новые пероральные антикоагулянты (НОАК). Мутации гена CYP2C9 выявлены у 32,9%, VKORC1 – у 68,3%, а их одновременное носительство – у 21,9% участников исследования. У таких больных низкий уровень приверженности к лечению делает терапию варфарином потенциально опасной.

Заключение. В условиях высокой распространенности мутаций генов CYP2C9 и VKORC1 для обоснования выбора антикоагулянтной терапии, наряду с прочим, целесообразно количественно оценивать приверженность к лечению. У пациентов с выявленной низкой приверженностью к лечению для профилактики тромбоэмболических осложнений антикоагулянтную терапию следует начинать с НОАК.

Ключевые слова: варфарин, новые пероральные антикоагулянты, приверженность, CYP2C9, VKORC1.

Для цитирования: Скирденко Ю.П., Шустов А.В., Жеребилов В.В., Николаев Н.А. Приверженность к лечению как новый фактор выбора пероральных антикоагулянтов у носителей мутаций системы гемостаза больных фибрилляцией предсердий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(5):494-502. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-5-494-502

*Corresponding author (Автор ответственный за переписку): niknik.67@mail.ru

Received / Поступила: 15.06.2016

Accepted / Принята в печать: 14.07.2016

Atrial fibrillation (AF), occurring with a frequency of 0.4% to 2%, represents one of the most common cardiac arrhythmias and is independently associated with a 5-fold increased risk of ischemic stroke [1]. High-risk patients with non-valvular AF are traditionally prescribed vitamin K antagonists (warfarin, phenindione et al.) or direct thrombin/Xa factor inhibitors also called new oral anticoagulants (NOAC) for stroke prevention.

Warfarin has been used for decades, however, considering some pharmacokinetic and pharmacodynamic features, potential drug and food interactions along with narrow therapeutic range, it requires thorough monitoring of international normalized ratio (INR) level, while treatment is potentially accompanied by complications. Optimal INR range of 2.0 to 3.0 units is associated with reduced risk of stroke by 64%, but large meta-analysis of eight randomized studies shows that patients on warfarin present target therapeutic range of INR only during 55-68% of the time [2].

Inadequate INR control in patients receiving warfarin may contribute to serious adverse events in 12% of cases while 2% of complications lead to death [3]. It was demonstrated that 3.8% of patients taking warfarin experienced minor gastrointestinal bleeding, 1.9% - major bleeding, and 0.4% - intracranial hemorrhage [2]. Hemorrhagic complications are often associated with numerous predisposing factors, including food and drug interactions, dosage regimen violation as well as gene mutations involved in warfarin metabolism. However, reliable strategies to prevent bleeding complications are still lacking.

Warfarin should be taken at one and the same time, and its potential pharmacological interactions require strict consideration of all concomitant therapy. Patients need to be aware of the importance of regular lab visits and longtime INR control despite significant time consumption. Thus, high adherence to medical treatment is necessary to provide adequate prophylaxis of warfarin therapy complications.

In respect of possible food interaction of warfarin, dietary interventions also contribute the prevention of excessive or insufficient anticoagulation. Eating foods containing vitamin K is not prohibited but requires regular and unvaried dietary regimen. At the same time a whole series of food interactions between warfarin and garlic, green tea, grapefruit, grapes, cranberries etc. are reported and therefore their concomitant use is not recommended. High adherence to diet requirements can be achieved only in patients with good compliance to lifestyle modifications.

Unpredictable variability of warfarin concentration represents another challenging problem in patients with mutations of CYP2C9 and VKORC1 genes,

Фибрилляция предсердий (ФП), встречаясь с частотой от 0,4% до 2%, является одной из самых распространенных форм нарушения сердечного ритма. Ее наличие независимо связано с 5-кратным увеличением риска ишемического инсульта [1]. Для профилактики инсульта в группах повышенного риска у пациентов с неклапанным генезом ФП общепринято назначение антагонистов витамина К (варфарин, фениндион и др.) или новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) – прямых ингибиторов тромбина, прямых ингибиторов Ха фактора свертывания.

Варфарин используется на протяжении многих десятилетий, однако вследствие особенностей фармакокинетики и фармакодинамики, большого числа лекарственных и пищевых взаимодействий и узкого терапевтического диапазона, его прием требует тщательного мониторинга уровня международного нормализованного отношения (МНО) и часто сопровождается осложнениями. В дозе, поддерживающей МНО от 2,0 до 3,0 ед., варфарин снижает риск инсульта на 64%, однако метаанализ восьми рандомизированных исследований свидетельствует, что в целевом терапевтическом диапазоне МНО остается только в 55-68% времени [2]. Недостаточный контроль МНО на фоне приема варфарина у 12% пациентов сопровождается серьезными нежелательными эффектами, которые у 2% пациентов приводят к смерти [3]. На фоне приема варфарина 3,8% пациентов перенесли малые желудочно-кишечные кровотечения, 1,9% – большие кровотечения, а 0,4% – внутримозговое кровоизлияние [2]. Развитие геморрагических осложнений часто связано с воздействием многочисленных случайных факторов, включая пищевые и лекарственные взаимодействия, нарушение режима приема и дозирования, а также наличием мутаций генов, участвующих в метаболизме варфарина. Однако надежные способы предотвращения геморрагических осложнений пока отсутствуют.

Варфарин следует принимать в одно и то же время, а его многочисленные лекарственные взаимодействия требуют строгого учета и соблюдения дозировок всех совместно принимаемых лекарств. Длительный и регулярный контроль МНО требует от пациента осознания важности и готовности к систематическому посещению лаборатории и врача, затрат личного времени. Таким образом, высокая приверженность к медицинскому сопровождению является необходимым условием для обеспечения профилактики осложнений терапии варфарином.

Учитывая пищевые взаимодействия варфарина, соблюдение диеты также относится к способам профилактики чрезмерной или недостаточной антикоагуляции. Употребление продуктов, содержащих витамин К, не запрещено, но требуется регулярное и одинаковое их потребление. При этом описан целый ряд пищевых взаимодействий варфарина с чесноком, зеленым чаем, грейпфрутом, виноградом, клюквой и др., употребление которых при его приеме нежелательно. Жесткое соблюдение требований диеты осу-

providing up to 50% of dose variation in European population.

The most significant mutations and common polymorphic alleles are CYP2C9*2 and CYP2C9*3. Both alleles contribute to significant decrease in CYP2C9 enzyme activity whereas carriers of those allelic variants represent more than 3-fold increase of bleeding risk due to excessive anticoagulation [4]. The presence of CYP2C9*2 or CYP2C9*3 alleles is associated with 12% and 5% residual fermentative activity, respectively [5]. It consequently reduces the rate of biotransformation of xenobiotics while increasing their peak concentration. As a result, carriers of these mutations are "slow metabolizers", while overall prevalence of CYP2C9 variant is 20-25% in hepatic cytochrome P450 enzymes and CYP2C9 activity is reduced mostly in case of CYP2C9*3 polymorphism [5]. This is especially important as AF patients may be administered various drugs metabolized by cytochrome P450 (amiodarone, losartan, torasemide, ibuprofen, celecoxib, omeprazole, norfloxacin, erythromycin and others). In general, concomitant medicaments and foods can provide up to 20% of the variability of warfarin dose [4].

As a product of another important VKORC1 gene, subunit 1 of phytylquinone-epoxide reductase complex may also contribute to warfarin activity. Approximately 45% of Europeans have T-allele in the locus 1173 of VKORC1 gene, which is accompanied by high sensitivity to warfarin and the risk of over-anticoagulation [5]. Genetic polymorphism of C+1173T and G+3673A alleles is associated with increased activity of the VKORC1 enzyme; therefore reduction of background warfarin dose is needed.

Mutations in VKORC1 and CYP2C9 genes can determine about half of dose dispersion in patients taking warfarin and thereby predispose to various complications. Although VKORC1 or CYP2C9 gene polymorphisms or its combination not always lead to bleeding events, such patients may need lower dose of warfarin and require aggressive control of coagulation state while the risk of drug interactions is higher. We believe that combined effect of several factors is very dangerous. Violation of warfarin treatment regimen is accompanied by high risk of bleeding complications, while its combination with VKORC1 and CYP2C9 gene mutations can lead to very serious consequences.

Nowadays the prevalence of VKORC1 and CYP2C9 polymorphisms in Russia is underinvestigated. Data about Western Siberia population, which is characterized by specific ethnic and historical features with high prevalence of Mongoloid genes, are lacking. Quantitative assessment of treatment adherence in

ществимо лишь пациентами с высокой приверженностью к модификации образа жизни.

Еще одну проблему представляет непредсказуемость концентрации варфарина при мутациях генов CYP2C9 и VKORC1, обеспечивающих до 50% вариативности его дозы у лиц европейского происхождения.

Наиболее значимыми и часто встречающимися полиморфными аллелями являются CYP2C9*2 и CYP2C9*3. Оба аллеля связаны с заметным снижением активности фермента CYP2C9, и у носителей таких аллельных вариантов риск кровотечений из-за чрезмерной антикоагуляции возрастает более чем в 3 раза [4]. Наличие аллеля CYP2C9*2 приводит к 12% остаточной ферментативной активности, а аллеля CYP2C9*3 – к 5% [5]. Это, соответственно, снижает скорость биотрансформации ряда ксенобиотиков и повышает их пиковую концентрацию. В результате носители указанных мутаций являются «медленными метаболиторами», при этом активность CYP2C9 снижается в большей степени при наличии варианта CYP2C9*3, а фермент CYP2C9 составляет 20-25% от печеночной системы цитохрома P450 [5]. Последнее тем более важно, поскольку пациентам с ФП по основному и сопутствующим заболеваниям может быть назначен ряд препаратов, метаболизирующихся с его участием (амиодарон, лозартан, торасемид, ибупрофен, целекоксиб, омепразол, норфлоксацин, эритромицин и другие). В целом принимаемые лекарственные средства и пищевые продукты могут обеспечить до 20% изменчивости дозы варфарина [4].

Не менее важным по влиянию на активность варфарина является ген VKORC1, продукт которого – субъединица 1 филлохинон-эпоксидредуктазного комплекса – служит ферментом активации варфарина. Приблизительно 45% европейцев имеют T-аллель в локусе 1173 гена VKORC1, что сопровождается высокой чувствительностью к варфарину и риском чрезмерной антикоагуляции [5]. Носительство полиморфных аллелей C+1173T и G+3673A гена VKORC1 сопровождается повышением активности фермента VKORC1 и необходимостью снижения фоновой дозы варфарина.

Мутации VKORC1 и CYP2C9 объясняют около половины дисперсии доз у пациентов, принимающих варфарин, что создает широкий круг предпосылок к развитию осложнений. И хотя сам факт наличия мутаций и/или их сочетания не обязательно приводит к геморрагическим осложнениям, пациентам с мутациями генов VKORC1 и CYP2C9 может потребоваться меньшая доза варфарина, риск лекарственных взаимодействий у них выше, а контроль статуса коагуляции должен быть еще более жестким. Совместное же воздействие нескольких факторов, на наш взгляд, является весьма опасным. Нарушение технологии терапии варфарином само по себе несет высокие риски геморрагических осложнений, а в сочетании с наличием мутаций генов VKORC1 и CYP2C9 может привести к крайне тяжелым последствиям.

AF patients receiving anticoagulants was first available in 2015 and was never performed before in Siberia region.

Aim of the study was to evaluate treatment adherence and prevalence of CYP2C9 and VKORC1 gene mutations in patients with AF and provide rationale of choice for oral anticoagulation therapy.

Material and methods

The study included 137 AF patients (68 men and 69 women) aged 35 to 85 years who were hospitalized to Omsk Regional Clinical Cardiology Dispensary and Omsk Municipal Clinical Hospital#2. Index of clinical symptoms evaluation of European Heart Rate Association (EHRA) distributed by classes of severity as follows: EHRA-I – in 4 patients (3 men, 1 woman), EHRA-II – in 63 patients (32 men, 31 women), EHRA-III – in 64 patients (31 males, 33 females), and EHRA-IV – in 6 patients (2 men, 4 women). The study was performed in accordance with medical standard 91500.11.0002-2002.

The first stage included quantitative assessment of drug treatment adherence and compliance to medical support and life style modification [8] using a questionnaire consisting of 25 multiple choice questions. Then the score was summarized and treatment compliance was calculated.

At the second stage, 82 patients (39 men and 43 women) aged 35-85 years, were randomized into subgroup to evaluate the polymorphism of CYP2C9 and VKORC1 genes with polymerase chain reaction (PCR) analysis. Alleles of rs1799853 (Arg144Cys, CYP2C9*2) and rs1057910 (Ile359Leu, CYP2C9*3) of CYP2C9 gene along with rs9934438 (C+1173T) and rs9923231 (G+3673A) of VKORC1 gene were identified. The study was performed in central research laboratory of Omsk State Medical University.

The level of statistical significance was determined at α probability less than 0.05. In all possible cases of parametric study t-test Student was used. The most sensitive criteria for non-parametric analysis were Wald-Wolfowitz, Mann-Whitney, Kolmogorov-Smirnov, Kruskal-Wallis, Pierson and the median test. Other non-parametric criteria were used for matched or paired data including Friedman, Kendall (τ) and Spearman's rank correlation (ρ_s) coefficients along with Wilcoxon Signed Rank Test. Pearson's χ^2 test and Fisher criterion were applied for unpaired data to evaluate the independence of the nominal variables. Both the McNemar's and Cochran's Q tests provided stronger evidence for a statistically significant treatment effect of different tactics. Statistical analysis was performed using Statistica 6.1 software (Statsoft Inc., USA).

При этом распространенность полиморфизма генов VKORC1 и CYP2C9 в России изучена мало, а в популяции Западной Сибири, имеющей свои этнические и исторические особенности формирования и высокое количество «монголоидных» генов, такие исследования до настоящего времени отсутствовали. В связи с тем, что методы количественной оценки приверженности до 2015 г. отсутствовали, у получающих антикоагулянты больных ФП количественная оценка приверженности к лечению ранее не выполнялась.

Целью исследования было оценить приверженность к лечению и распространенность мутаций генов CYP2C9 и VKORC1 у больных ФП, а также обосновать принципы выбора пероральных антикоагулянтов для этой категории пациентов.

Материал и методы

В исследование включено 137 пациентов с ФП (68 мужчин и 69 женщин) в возрасте от 35 до 85 лет, находящихся на стационарном обследовании и лечении в БУЗОО «Клинический кардиологический диспансер» (Омск) и БУЗОО ГКБСМП № 2 (Омск).

Индекс оценки клинических симптомов Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA), связанных с ФП, распределялся по классам тяжести следующим образом: EHRA-I – у 4 пациентов (3 мужчины, 1 женщина), EHRA-II – у 63 (32 мужчины, 31 женщина), EHRA-III – у 64 (31 мужчины, 33 женщин) и EHRA-IV у 6 (2 мужчины, 4 женщины). Исследование выполнено в соответствии с ОСТ 91500.11.0002-2002.

Первый этап исследования включал количественную оценку приверженности к лекарственной терапии, приверженности медицинскому сопровождению и приверженности модификации образа жизни по Н.А. Николаеву (2015) [8] с использованием опросника, включающего 25 вопросов с 6-ю вариантами ответов. Ответ на каждый вопрос оценивали в баллах, которые суммировали и рассчитывали показатели приверженности.

На втором этапе в сформированной методом рандомизации подвыборке из 82 пациентов (39 мужчин и 43 женщины) в возрасте 35-85 лет оценили полиморфизм генов CYP2C9 и VKORC1 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Определяли носительство полиморфных аллелей rs1799853 (Arg144Cys, CYP2C9*2) и rs1057910 (Ile359Leu, CYP2C9*3) гена CYP2C9; rs9934438 (C+1173T), и rs9923231 (G+3673A) гена VKORC1. Исследование материала выполняли на базе ЦНИЛ ГБОУ ВПО «ОмГМУ» Минздрава РФ.

При статистической обработке данных уровнем значимости устанавливали вероятность α менее 0,05. Во всех случаях при возможности параметрического исследования применяли t-критерий Student. Если поставленные задачи не могли быть им решены, применяли непараметрический анализ, в каждом конкретном случае отдавая предпочтение наиболее чувствительному критерию. Для проверки гипотез о принадлежности независимых выборок к однородным сово-

Results

The study enrolled 137 AF patients, among them 68 men (mean age 65 ± 10.3 years; body mass index 31.3 ± 6.1 kg/m²) and 69 women (mean age 67.8 ± 8.3 years; body mass index 29.3 ± 4.7 kg/m²). Age structure of participants is represented on figure 1.

Newly diagnosed AF was registered in 4 patients (2.9%), 44 patients had paroxysmal form (32.1%), 47 patients demonstrated persistent form (34.3%) and permanent AF was diagnosed in 42 cases (30.7%). The majority of patients ($n=89$, 65%) received anticoagulants with overall rate of warfarin and NOAC administration of 45.3% (62 cases) and 19.7% (27 cases), respectively, while 48 patients received antiplatelet therapy (35%).

Patients treated with anticoagulants, demonstrated lower level of adherence to the treatment compared with patients not receiving anticoagulants. The most significant differences were observed in the level of adherence to drug therapy ($65.2 \pm 19.3\%$ vs $68.5 \pm 19.1\%$, respectively; Wald-Wolfowitz; $p < 0.05$). Men were significantly less compliant than women: adherence to drug therapy was $54.7 \pm 18.6\%$ vs $60.6 \pm 16.7\%$, respectively (Kolmogorov-Smirnov; $p < 0.05$) while compliance to medical support was $60.1 \pm 19.6\%$ vs $70.2 \pm 17.8\%$, respectively (Wald-Wolfowitz; $p < 0.05$).

Finally, overall (regardless of sex) treatment adherence was lower in patients taking warfarin compared with those receiving NOAC ($63.8 \pm 19.2\%$ vs $68.3 \pm 19.7\%$, respectively), although the difference wasn't statistically significant. Among men, receiving NOAC, compliance with the medical support was significantly higher than in men receiving warfarin ($64.3 \pm 23.3\%$ vs $61.5 \pm 18.8\%$, respectively; Wald-Wolfowitz; $p < 0.05$), whereas this difference wasn't found in women. Lower level of drug adherence was also demonstrated among men compared with

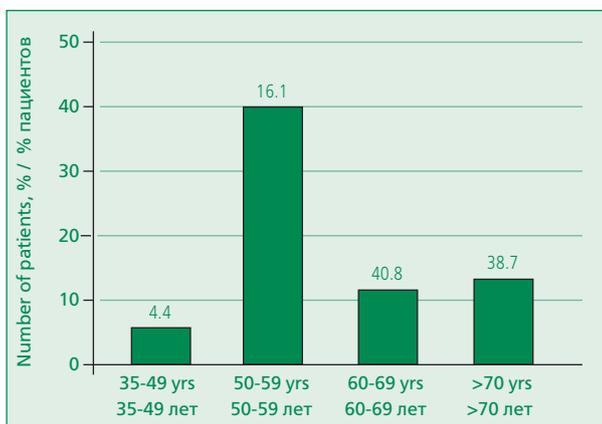


Figure 1. Age structure of study participants

Рисунок 1. Возрастная структура участников исследования

купностям использовали критерии Wald-Wolfowitz, Mann-Whitney, Kolmogorov-Smirnov, Kruskal-Wallis, Pierson и медианный критерий. Для проверки гипотез о принадлежности связанных выборок к однородным совокупностям применяли критерии Wilcoxon, Friedman и Kendall, а также ранговые коэффициенты корреляции Spearman (ρ_s) и Kendall (τ). Независимость измеряемых переменных в номинальной шкале проверяли критериями Fisher и Pierson χ^2 . Отсутствие эффекта воздействия оценивали критериями McNemar и Cochran. Статистическая обработка материала выполнена при помощи статистического пакета Statistica 6.1 (Statsoft Inc., США).

Результаты

Из включенных в исследование пациентов ($n=137$) было 68 мужчин (средний возраст $65 \pm 10,3$ лет; индекс массы тела $31,3 \pm 6,1$ кг/м²) и 69 женщин (средний возраст $67,8 \pm 8,3$ лет; индекс массы тела $29,3 \pm 4,7$ кг/м²). Возрастная структура участников исследования представлена на рис. 1.

Среди пациентов впервые выявленная форма ФП наблюдалась в 4 случаях (2,9%), пароксизмальная форма – в 44 (32,1%), персистирующая форма – в 47 (34,3%), постоянная форма – 42 случая (30,7%). Антиагреганты получали 48 пациентов (35%), антикоагулянты – 89 (65%), из них 62 принимали варфарин (45,3%), 27 – НОАК (19,7%).

Пациенты, получавшие антикоагулянты, демонстрировали в целом более низкий уровень приверженности к лечению в сравнении с пациентами, не получавшими антикоагулянты. Наиболее значимыми являлись различия по уровню приверженности к лекарственной терапии ($65,2 \pm 19,3\%$ против $68,5 \pm 19,1\%$, соответственно; Wald-Wolfowitz; $p < 0,05$). Мужчины оказались существенно менее привержены к лечению, чем женщины: приверженность к лекарственной терапии – $54,7 \pm 18,6\%$ против $60,6 \pm 16,7\%$ соответственно (Kolmogorov-Smirnov; $p < 0,05$); приверженность к медицинскому сопровождению – $60,1 \pm 19,6\%$ против $70,2 \pm 17,8\%$, соответственно (Wald-Wolfowitz; $p < 0,05$).

Наконец, приверженность к лечению (без учета пола) была ниже у пациентов, принимавших варфарин, чем НОАК ($63,8 \pm 19,2\%$ против $68,3 \pm 19,7\%$), хотя статистической значимости эти различия не достигли. Среди мужчин, получавших НОАК, приверженность к медицинскому сопровождению была значимо выше, чем у получавших варфарин ($64,3 \pm 23,3\%$ против $61,5 \pm 18,8\%$; Wald-Wolfowitz; $p < 0,05$), у женщин же такие различия отсутствовали. Кроме того, принимавшие варфарин мужчины оказались менее привержены к лекарственной терапии, чем женщины ($58,4 \pm 18,2\%$ против $69,5 \pm 18,7\%$; Kolmogorov-Smirnov; $p < 0,05$).

При анализе частоты носительства полиморфных аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена CYP2C9 среди пациентов, включенных в исследование, установлено, что их распространенность имеет популяционные особенности. Встре-

women receiving warfarin ($58,4 \pm 18,2\%$ vs. $69,5 \pm 18,7\%$; Kolmogorov - Smirnov; $p < 0,05$).

When analyzing the prevalence of polymorphic CYP2C9*2 and CYP2C9*3 alleles of CYP2C9 gene among patients enrolled in the study, some special population characteristics were demonstrated. The incidence of polymorphic CYP2C9*2 allele was 20.7% while CYP2C9*3 allele was registered in 12.2% of patients. Overall rate of CYP2C9 gene mutation was 32.9%. The allele CYP2C9*3 was significantly more frequent in men (15.4%) than in women (9.3%) (Pearson, $\chi^2 < 0,05$). The difference in CYP2C9*2 prevalence between men (17.9%) and women (23.3%) was non-significant. The presence of CYP2C9*3 polymorphism leads to maximal reduction of CYP2C9 enzyme activity and, consequently, to greater risk of bleeding and drug interactions during warfarin treatment. Therefore the higher prevalence of CYP2C9*3 in men should be considered when choosing anticoagulant therapy.

Taking into account that some medications (amiodarone, losartan, torasemide etc.) may also influence on CYP2C9 enzyme activity, we evaluated the frequency of prescription of drugs that reduce the activity of CYP2C9. It was shown that 36 patients took amiodarone, among them 30.5% demonstrated mutations in CYP2C9 gene. Losartan was administered to 10 patients with 1 case of CYP2C9*2 polymorphism. Torasemide was included in the treatment scheme of 42 patients, where 28.6% were carriers of CYP2C9 gene mutation. At the same time 17 patients took both amiodarone and torasemide while 4 of them shown CYP2C9 mutations.

During VKORC1 gene mutation analysis the prevalence of polymorphic alleles (isolated C+1173T and G+3673A or their combination) was 68.3% (66.7% in men and 69.7% in women). The mutant 1173 allele was observed in 62.1% patients (64.1% in men and 60.5% in women). Overall rate of heterozygous form (C/T) of 1173 allele was 54.8% (56.4% in men and 53.5% in women). The mutant homozygous form (T/T) of 1173 allele was found in 7.3% of patients (7.7% in men and 6.9% in women). It should be noted that patients with 1173 (T/T) genotype had minimal synthesis rate and therefore minimal concentration of phyloquinone-epoxide reductase enzyme which determined tendency to excessive anticoagulation.

Polymorphism of 3673 allele was observed in 64.6% of patients (64.1% in men and 65.1% in women). The rate of heterozygous form (G/A) of 3673 allele was found in 50% of patients (48.7% in men and 51.2% in women) while 14.6% of patients (15.4% in men and 13.9% in women) revealed homozygous form (A/A). These polymorphisms may in-

crease the prevalence of polymorphic allele CYP2C9*2 constituted 20,7%, allele CYP2C9*3 – 12,2%. Summarily mutations of the CYP2C9 gene were detected in 32,9%. Allele CYP2C9*3 was found more often in men – 15,4%, than in women – 9,3% (Pearson, $\chi^2 < 0,05$). Allele CYP2C9*2 was found in 17,9% of men and in 23,3% of women, however differences were not statistically significant. Presence of polymorphic allele CYP2C9*3 leads to more pronounced reduction of CYP2C9 enzyme activity and, consequently, to a higher risk of bleeding and drug interactions on the background of warfarin therapy. In men the risk of CYP2C9*3 was higher than in women, which should be taken into account when choosing anticoagulant therapy.

Considering that not only mutations, but also the use of a number of drugs (amiodarone, losartan, torasemide), the frequency of prescription of drugs that reduce the activity of CYP2C9. It was shown that 36 patients took amiodarone, among them 30.5% demonstrated mutations in CYP2C9 gene. Losartan was administered to 10 patients with 1 case of CYP2C9*2 polymorphism. Torasemide was included in the treatment scheme of 42 patients, where 28.6% were carriers of CYP2C9 gene mutation. At the same time 17 patients took both amiodarone and torasemide while 4 of them shown CYP2C9 mutations.

During VKORC1 gene mutation analysis the prevalence of polymorphic alleles (isolated C+1173T and G+3673A) was 68,3% (66,7% in men and 69,7% in women). The mutant 1173 allele was observed in 62,1% patients (64,1% in men and 60,5% in women). Overall rate of heterozygous form (C/T) of 1173 allele was 54,8% (56,4% in men and 53,5% in women). The mutant homozygous form (T/T) of 1173 allele was found in 7,3% of patients (7,7% in men and 6,9% in women). It should be noted that patients with 1173 (T/T) genotype had minimal synthesis rate and therefore minimal concentration of phyloquinone-epoxide reductase enzyme which determined tendency to excessive anticoagulation.

Polymorphism of 3673 allele was observed in 64,6% of patients (64,1% in men and 65,1% in women). The rate of heterozygous form (G/A) of 3673 allele was found in 50% of patients (48,7% in men and 51,2% in women) while 14,6% of patients (15,4% in men and 13,9% in women) revealed homozygous form (A/A). These polymorphisms may increase the prevalence of polymorphic allele CYP2C9*2 constituted 20,7%, allele CYP2C9*3 – 12,2%. Summarily mutations of the CYP2C9 gene were detected in 32,9%. Allele CYP2C9*3 was found more often in men – 15,4%, than in women – 9,3% (Pearson, $\chi^2 < 0,05$). Allele CYP2C9*2 was found in 17,9% of men and in 23,3% of women, however differences were not statistically significant. Presence of polymorphic allele CYP2C9*3 leads to more pronounced reduction of CYP2C9 enzyme activity and, consequently, to a higher risk of bleeding and drug interactions on the background of warfarin therapy. In men the risk of CYP2C9*3 was higher than in women, which should be taken into account when choosing anticoagulant therapy.

Considering that not only mutations, but also the use of a number of drugs (amiodarone, losartan, torasemide), the frequency of prescription of drugs that reduce the activity of CYP2C9. It was shown that 36 patients took amiodarone, among them 30.5% demonstrated mutations in CYP2C9 gene. Losartan was administered to 10 patients with 1 case of CYP2C9*2 polymorphism. Torasemide was included in the treatment scheme of 42 patients, where 28.6% were carriers of CYP2C9 gene mutation. At the same time 17 patients took both amiodarone and torasemide while 4 of them shown CYP2C9 mutations.

During VKORC1 gene mutation analysis the prevalence of polymorphic alleles (isolated C+1173T and G+3673A) was 68.3% (66.7% in men and 69.7% in women). The mutant 1173 allele was observed in 62.1% patients (64.1% in men and 60.5% in women). Overall rate of heterozygous form (C/T) of 1173 allele was 54.8% (56.4% in men and 53.5% in women). The mutant homozygous form (T/T) of 1173 allele was found in 7.3% of patients (7.7% in men and 6.9% in women). It should be noted that patients with 1173 (T/T) genotype had minimal synthesis rate and therefore minimal concentration of phyloquinone-epoxide reductase enzyme which determined tendency to excessive anticoagulation.

crease phylochinone-epoxide reductase activity in different degrees and may contribute to bleeding complications during warfarin therapy.

The combination of polymorphic forms of homozygous C+1173T and G+3673A alleles of VCORC1 gene diagnosed in 7.3% of patients. This combination is associated with more than 40% increase in warfarin plasma concentration and additional risks of hemorrhagic complications of anticoagulant therapy.

The rate of simultaneous carrier of VCORC1 and CYP2C9 gene mutations was 21.9% (25.6% in men and 18.6% in women).

Discussion

The prevalence of CYP2C9 gene mutations varies between different ethnic groups. For example, the rate of CYP2C9*2 and CYP2C9*3 allele polymorphism in European population is estimated to be 15.7% and 15%, respectively. However, allele CYP2C9*2 is not detected in Asian population while CYP2C9*3 variant is diagnosed in 1.5-3% of cases [5].

Studies of CYP2C9 mutation prevalence in Russia are lacking yet. The rate of CYP2C9*2 gene polymorphism in Stavropol region was about 25.4% of Slavs and 23.7% of Armenians. CYP2C9*3 allele was detected in 29% of Armenians and 12.7% of Slavs [6]. The estimated prevalence of CYP2C9*2 and CYP2C9*3 variants in the European part of Russia (St. Petersburg) was 11.11% and 6.32%, respectively [7].

In our study, the regional occurrence of CYP2C9 gene polymorphism was significantly higher compared to Asian population (Pierson, $\chi^2 < 0.05$) but did not differ from the European population. Comparative analysis of Russian statistic data showed that the incidence of different alleles of CYP2C9 gene in the Omsk region was significantly higher compared to the European part of Russia (St. Petersburg) (Pierson, $\chi^2 < 0.05$). It was also demonstrated that the prevalence of CYP2C9*3 allele was lower than in Armenian population of Stavropol region (Pierson, $\chi^2 < 0.05$).

High incidence of VCORC1 gene mutations requires close monitoring of anticoagulation. Patients of this group usually need lower dose of warfarin and have to be under thorough INR control with recommendations of high adherence to diet and medication regimen. Changing the dose, cancellation or prescribing of concomitant drugs metabolized by CYP2C9 enzyme complex also requires tight INR control. This is really possible only in case of high medical adherence; otherwise warfarin therapy in patients with mutations in VCORC1 and CYP2C9 genes is associated with high risk of complications.

It is known that high adherence to treatment is one of the potential contributing factors to safety profile of anticoagulant therapy because even stable dose reg-

Обсуждение

Частота мутаций гена CYP2C9 в различных этнических группах неодинакова. Так, в европейских популяциях аллель CYP2C9*2 выявляется в 15,7%, а аллель CYP2C9*3 – в 15%. В азиатских популяциях аллель CYP2C9*2 не обнаружен, а CYP2C9*3 выявляется в 1,5-3% случаев [5].

Исследования распространенности мутаций CYP2C9 в России пока немногочисленны. В Ставрополье носительство CYP2C9*2 у славян составило 25,4%, а у армян – 23,7%. Аллель CYP2C9*3 был выявлен у армян в 29% и у славян – в 12,7% случаев [6]. В европейской части страны (Санкт-Петербург) частота встречаемости аллеля CYP2C9*2 составила 11,11%, а CYP2C9*3 – 6,32% [7].

В нашем исследовании частота встречаемости полиморфизма гена CYP2C9 в регионе оказалась значимо большей, чем в азиатской популяции (Pierson, $\chi^2 < 0,05$), но не отличалась от европейской популяции. Сравнительный анализ российских статистических данных показал, что частота встречаемости полиморфизма гена CYP2C9 по исследуемым аллелям в Омской области значимо выше, чем у жителей европейской части России (Санкт-Петербург) (Pierson, $\chi^2 < 0,05$). Также выявлены отличия в распространенности аллеля CYP2C9*3 у представителей армянского этноса Ставропольского края, у которых встречаемость указанного аллеля оказалась выше (Pierson, $\chi^2 < 0,05$).

Высокая распространенность мутаций гена VCORC1 требует большой бдительности при контроле антикоагуляции. В этой группе пациентам требуется меньшая доза варфарина, тщательный контроль МНО, жесткое соблюдение диеты и режима приема лекарственных препаратов. Изменение дозы, отмена или назначение лекарств, метаболизирующихся с участием фермента CYP2C9, также требует дополнительного ужесточения контроля МНО. Эта рекомендация выполнима лишь у высоко приверженных к медицинскому сопровождению пациентов. При невозможности обеспечения качественного контроля у пациентов с мутациями генов VCORC1 и CYP2C9 терапия варфарином становится высоко рискованной.

Одним из основных факторов обеспечения безопасности терапии варфарином является высокая приверженность к лечению, поскольку даже при стабильной подобранной дозе концентрация варфарина в крови может увеличиться под действием лекарственных средств и продуктов питания, контроль за которыми на данный момент неосуществим. Для больных ФП, не демонстрирующих высокую приверженность к медицинскому сопровождению, в качестве антикоагулянта выбирать варфарин не следует. Одновременно наличие антикоагулянтов, в первую очередь варфарина, в схеме лечения сопровождается снижением приверженности к лекарственной терапии, в особенности у мужчин, тогда как использование НОАК (в большей степени – у лиц мужского пола), ассоциировано с более высокой приверженностью к лекарственной терапии и медицинскому сопровождению.

imen may be accompanied by increased concentration of warfarin due to uncontrolled intake of concomitant medications and food. Thus AF patients with low medical adherence shouldn't be administered warfarin as first line anticoagulant. And consequently long-standing anticoagulant therapy, particularly warfarin, is associated with reduced adherence to medical treatment, especially in men. However, patients on NOAC therapy are characterized by better compliance.

According to our data the high prevalence of hemostatic gene polymorphisms in Omsk region especially in men as well as their lower adherence to drug therapy and medical support may be associated with increased bleeding risk of warfarin therapy while NOAC administration may be required for this group of patients.

We believe that routine pharmacogenetics tests for VCORC1 and CYP2C9 gene mutations are not recommended to AF patients under the economic conditions. However, selected regional epidemiological studies of hemostatic gene polymorphisms may be effective to prevent complications of long-term anticoagulation and provide regional empirical algorithm of anticoagulants choice considering individual's treatment adherence. Patients from regions with high prevalence of VCORC1 and CYP2C9 gene mutations should be started with NOAC or lower doses of warfarin compared to anticoagulation therapy in general population. In case of low treatment adherence NOACs are recommended to be first choice medication to prevent thromboembolic complications.

Conclusions

High prevalence of CYP2C9 and VCORC gene polymorphisms in AF patients, especially in men, determines high risk of bleeding complications of warfarin therapy and provides the necessity of pharmacogenetic tests in this category of patients aimed to optimize choice of anticoagulation. In regions with high prevalence of hemostatic gene polymorphisms or when it is not possible to perform pharmacogenetic analysis the use of lower warfarin dose is recommended along with more frequent INR control or NOAC administration as first-line therapy. In patients with low adherence from regions with known high incidence of hemostatic gene mutations or when data are unavailable NOAC therapy should be performed.

Anticoagulation with NOACs should be also considered in AF patients when pharmacogenetic testing is failed or concomitant drugs metabolized by CYP2C9 enzyme system are required.

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

Полученные в настоящем исследовании данные о высокой распространенности мутаций в Омском регионе, особенно среди мужчин, а также их более низкая приверженность к лекарственной терапии и медицинскому сопровождению убедительно свидетельствуют, что терапия варфарином несет в себе большие риски для этой категории пациентов. В таких случаях при необходимости назначения антикоагулянтов целесообразно останавливать выбор на НОАК.

По нашему мнению, в современных экономических условиях сплошное рутинное выполнение фармакогенетического тестирования для определения мутаций генов VCORC1 и CYP2C9 у больных ФП нецелесообразно. Однако высокоэффективными для профилактики осложнений антикоагулянтной терапии могут оказаться выборочные региональные эпидемиологические исследования мутаций системы гемостаза, способные послужить основой для разработки региональных алгоритмов эмпирического выбора антикоагулянтов с учетом индивидуальной приверженности к лечению. В регионах с высокой распространенностью мутаций генов VCORC1 и CYP2C9 и при невозможности назначения НОАК целесообразно начинать стартовую терапию не с 5 мг варфарина, а с меньшей дозы. У пациентов с низкой приверженностью к лечению терапия варфарином проводиться не должна – в этом случае препаратами выбора для профилактики тромбоэмболических осложнений должны стать НОАК.

Заключение

Выявленная у больных ФП широкая распространенность полиморфизма генов CYP2C9 и VCORC1, в первую очередь – у мужчин, и определяемый этим высокий риск геморрагических осложнений обосновывает выполнение фармакогенетического теста в качестве метода выбора и модификации антикоагулянтной терапии. При невозможности выполнения фармакогенетического теста, а также в регионах с высокой распространенностью мутаций системы гемостаза для начала антикоагулянтной терапии целесообразно использовать уменьшенную стартовую дозу варфарина с увеличением кратности контроля МНО, либо использовать НОАК в качестве препаратов первого выбора. В регионах с известной высокой частотой встречаемости мутаций системы гемостаза и при условии низкой приверженности пациента к лечению, либо в случаях, если такие исследования не проводились, антикоагулянтную терапию следует выполнять НОАК.

При необходимости назначения больным ФП лекарственных средств, метаболизирующихся ферментом CYP2C9, и невозможности проведения фармакогенетического исследования антикоагулянтную терапию следует выполнять НОАК.

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

References / Литература

1. Wolf P, Abbott R, Kannel W. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991; 22(8): 983–8. doi: 10.1161/01.STR.22.8.983
2. Paul P, Dobesh, Fanikos J. Direct Oral Anticoagulants for the Prevention of Stroke in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation: Understanding Differences and Similarities. *Drugs*. 2015; 75(14): 1627–1644. doi: 10.1007/s40265-015-0452-4.
3. Poopak B, Rabieipoor S, Safari N, et al. Identification of CYP2C9 and VKORC1 polymorphisms in Iranian patients who are under warfarin therapy. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2015;9(4): 185–92.
4. Fung E, Patsopoulos NA, Belknap SM, et al. Effect of genetic variants, especially CYP2C9 and VKORC1, on the pharmacology of warfarin. *Thromb Hemost*. 2012; 38(8): 893–904. doi: 10.1055/s-0032-1328891.
5. Militaru FC, Vesa SC, Pop TR, et al. Pharmacogenetics aspects of oral anticoagulants therapy. *J Med Life*. 2015; 8(2): 171–5.
6. Carukjan AA. The prevalence of polymorphic variants of CYP2C9 * 2 and CYP2C9 * 3 gene cytochrome CYP2C9 residents of Stavropol Territory. Materials of the II inter-regional scientific-practical conference of young scientists and specialists "Medical science: a look into the future." Stavropol: StGMU; 2014. P. 108-13. (In Russian) [Царукян А. А. Распространенность полиморфных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена цитохрома CYP2C9 у жителей Ставропольского края. Материалы II межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Медицинская наука: взгляд в будущее». Ставрополь: СтГМУ; 2014. С. 108-13].
7. Sirotkina OV, Ulitina AS, Taraskina AE, et al. Allelic variants CYP2C9 * 2 and CYP2C9 * 3 cytochrome CYP2C9 gene in the population of St. Petersburg and their clinical significance in anticoagulation therapy with warfarin. *Rossiiskij Kardiologicheskij Zhurnal* 2004; (6): 47-50. (In Russian) [Сироткина О.В., Улитина А.С., Тараскина А.Е. и соавт. Аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена цитохрома CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином. *Российский Кардиологический Журнал* 2004; (6): 47-50].
8. Nikolaev N.A. Prognosis of adherence to a constant drug therapy in participant of clinical trial. In: Nikolaev N.A., ed. *Manual of clinical examination in internal medicine*. Moscow: Izdatel'skij dom Akademii Estestvoznaniya; 2015. (In Russian) [Николаев Н.А. Прогноз приверженности участника клинического исследования к постоянной лекарственной терапии. В: Николаев Н.А., ред. *Руководство по клиническим исследованиям внутренних болезней*. М.: Издательский дом Академии Естествознания; 2015].

About the Authors:

Yulia P. Skirdenko – MD, Teaching Assistant, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, Omsk State Medical University
Alexander V. Shustov – MD, cardiologist, Head of the Cardiology Department, Omsk Regional Clinical Cardiology Dispensary
Valeriy V. Zhrebilov – Teaching Assistant, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, Omsk State Medical University
Nikolay A. Nikolayev – MD, Ph.D., Associate Professor, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, Omsk State Medical University

Сведения об авторах:

Скирденко Юлия Петровна – ассистент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней ОмГМУ
Шустов Александр Валентинович – врач-кардиолог, заведующий кардиологическим отделением № 3 ККД
Жеребилов Валерий Валерьевич – ассистент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней ОмГМУ
Николаев Николай Анатольевич – к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней ОмГМУ

Эндотелийпротективная функция статинов у мужчин и женщин с коронарным атеросклерозом

Марина Вячеславовна Климушина*, Надежда Георгиевна Гуманова, Александр Юрьевич Горшков, Наталья Евгеньевна Гаврилова, Виктория Алексеевна Метельская, Сергей Анатольевич Бойцов

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр 3

Цель. Изучить взаимосвязь между уровнем эндотелина и приемом гиполипидемических препаратов у пациентов с верифицированным поражением коронарных артерий.

Материал и методы. В исследование было включено 447 пациентов (320 мужчин и 127 женщин) в возрасте $62,7 \pm 8,8$ лет с атеросклеротическим поражением коронарных артерий, подтвержденным методом коронароангиографии. Уровень эндотелина в сыворотке крови измеряли методом иммуноферментного анализа (ELISA).

Результаты. Выявлена отрицательная корреляция между приемом статинов и уровнем эндотелина у мужчин ($r = -0,11$; $p = 0,04$). У мужчин, принимающих статины ($n = 309$), уровень эндотелина в 1,8 раз ниже по сравнению с мужчинами, не принимающими статины. У женщин с атеросклеротическим поражением коронарных артерий взаимосвязи между приемом статинов и уровнем эндотелина в сыворотке крови не выявлено.

Заключение. У мужчин с атеросклеротическим поражением коронарных артерий, в отличие от женщин, прием статинов отрицательно коррелирует с уровнем эндотелина и ассоциирован почти с двукратным его снижением. Взаимосвязи между концентрацией эндотелина и приемом других лекарственных препаратов не выявлено.

Ключевые слова: атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, эндотелин, статины.

Для цитирования: Климушина М.В., Гуманова Н.Г., Горшков А.Ю., Гаврилова Н.Г., Метельская В.А., Бойцов С.А. Эндотелийпротективная функция статинов у мужчин и женщин с коронарным атеросклерозом. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(5):503-508. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-503-508

Endothelium Protective Function of Statins in Men and Women with Coronary Atherosclerosis

Marina V. Klimushina*, Nadezhda G. Gumanova, Alexander Ju. Gorshkov, Natalia E. Gavrilova, Victoria A. Metel'skaja, Sergey A. Boytsov
State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To study the relationship between serum endothelin levels and lipid-lowering therapy in patients with confirmed coronary atherosclerosis.

Material and methods. Patients ($n = 447$; 320 men and 127 women; mean age 62.7 ± 8.8 years) with coronary atherosclerosis, confirmed by coronary angiography, were included into the study. Serum endothelin levels were assessed by enzyme immunoassay (ELISA).

Results. Negative correlation between the statins receiving and serum endothelin level was found in men ($r = -0.11$; $p = 0.04$). Serum endothelin level was 1.8 times lower in men who received statins, compared with men without statin therapy. The relationship between statins receiving and serum endothelin level was not found in women with coronary atherosclerosis.

Conclusion. The statins receiving in men with coronary atherosclerosis, in contrast to women, negatively correlated with serum endothelin level and is associated with its almost twofold reduction. Relationship between serum endothelin level and receiving other drugs was not found.

Keywords: atherosclerosis, endothelial dysfunction, endothelin, statins.

For citation: Klimushina M.V., Gumanova N.G., Gorshkov A.Ju., Gavrilova N.E., Metel'skaja V.A., Boytsov S. A. Endothelium Protective Function of Statins in Men and Women with Coronary Atherosclerosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(5):503-508. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-503-508

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

Атеросклероз коронарных сосудов, часто развивающийся бессимптомно в течение многих лет, лежит в основе многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Начальным этапом атерогенеза является эндотелиальная дисфункция (ЭД) [1,2], обусловленная нарушением функциональной активности сосудистого эндотелия и сопровождающаяся дисбалансом продукции вазоактивных соединений – вазодилататоров

и вазоконстрикторов, приводящим к нарушению регуляции сосудистого тонуса.

Одним из вазоактивных соединений, обладающих мощным вазоконстрикторным действием, является эндотелин [3]. Эндотелин – это пептид, состоящий из 21 аминокислоты, образующийся из большого эндотелина (38 аминокислотных остатков) под влиянием эндотелийпревращающего фермента. Повышенный уровень эндотелина в плазме крови наблюдается при таких состояниях, как острый инфаркт миокарда [4], сердечная недостаточность [5], ишемическая болезнь сердца (ИБС)

Received / Поступила: 28.06.2016

Accepted / Принята в печать: 12.09.2016

[6] и ассоциирован с основными факторами риска ССЗ [7]. Таким образом, дисбаланс продукции эндотелина может свидетельствовать об ЭД и о других ассоциированных нарушениях, детерминирующих развитие атеросклероза, иными словами – повышенный уровень эндотелина мог бы выступать в роли маркера ЭД.

Изучению возможности коррекции ЭД с помощью лекарственной терапии уделяется большое внимание [8, 9]. Особый интерес представляет изучение плеiotропного эффекта статинов в части их влияния на сосудистый эндотелий [10, 11]. Известно, что помимо гиполлипидемического действия, влияние статинов на эндотелий может быть обусловлено их антиоксидантными, противовоспалительными, антитромботическими свойствами [12–14]. Плеiotропные эффекты статинов обусловлены тем, что наряду с ингибированием фермента ГМГ-КоА редуктазы, катализирующего превращение ГМГ-КоА в мевалонат, происходит блокирование нижележащих звеньев цепи синтеза холестерина, приводящих к образованию жирнокислотных остатков. Эти длинноцепочечные жирнокислотные остатки необходимы для посттрасляционных модификаций низкомолекулярных сигнальных GTP-связывающих белков – Rho, Ras и Ral и др. [15]. Присоединяясь к белку, жирнокислотные остатки обеспечивают его встраивание в клеточную мембрану. Невстроенный в мембрану белок теряет свою функциональную активность, блокируя регулируемый им каскад сигнальных реакций.

Цель настоящей работы состояла в изучении взаимосвязи между концентрацией в плазме крови эндотелина, приемом статинов и других лекарственных препаратов, применяемых для лечения ССЗ, у пациентов с верифицированным коронарным атеросклерозом.

Материал и методы

В описательное исследование включались мужчины и женщины в возрасте от 30 до 80 лет, поступавшие на обследование и лечение в ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России в 2012–2013 гг. с подозрением на ИБС, имевшие показания для проведения коронароангиографии (КАГ) и последующего стентирования в зависимости от ее результата. Критерием включения в исследование было наличие любой степени атеросклеротического поражения коронарных артерий, подтвержденного при КАГ.

Критериями исключения из исследования служили: перенесенный менее полугода назад инфаркт миокарда или мозговой инсульт; любое острое воспалительное заболевание; хроническая болезнь почек III и более стадии (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²); сахарный диабет обоих типов в стадии декомпенсации (уровень гликированного гемоглобина $> 7,5\%$); фракция выброса левого желудочка $< 40\%$; онкологические заболевания; за-

болевания системы крови, в том числе тромбоцитопатии и коагулопатии; заболевания иммунной системы, беременность и период лактации.

Контрольную группу составили относительно здоровые добровольцы: мужчины и женщины в возрасте от 40 до 50 лет с сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE, не превышающим 2%.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ «ГНИЦПМ». Все пациенты и лица контрольной группы подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Артериальное давление отражает сосудистый тонус и является характеристикой эндотелиальной функции. Измерение АД было необходимо для характеристики исследуемой группы с точки зрения оценки сосудистого тонуса. Артериальное давление (АД) измеряли на правой руке в положении сидя после 5–10-минутного отдыха 2 раза с интервалом 5 мин, анализировали среднее 2-х измерений. Частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли в течение 60 сек в положении пациента сидя после отдыха.

Забор крови производили из локтевой вены после 12 час голодания. Сыворотку крови получали методом центрифугирования при 1000 g, 20 мин, при 4°C. Сыворотку аликвотировали и хранили при -26 °C до анализа.

В сыворотке крови определяли концентрацию общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (после осаждения липопротеинов низких плотностей (ЛПНП) фосфорновольфраматом натрия в присутствии хлористого магния) ферментными методами с использованием диагностических наборов фирмы «Human» (Германия) на анализаторе «Konelab 20i» (Финляндия). Концентрацию ХС ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда.

Концентрацию эндотелина 1–21 определяли с помощью набора реагентов фирмы «Biomedica» (Австрия) методом твердофазного иммуноферментного анализа ELISE в соответствии с инструкцией производителя.

Статистический анализ данных проводили с применением пакета программ Statistica 8.0. Для каждой из непрерывных величин определяли среднее арифметическое и стандартное отклонение (SD). Для оценки различий между двумя группами использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, для оценки различий между несколькими группами – непараметрический критерий Краскела-Уоллиса. Для выявления связей между сопоставляемыми показателями применяли метод рангового корреляционного анализа Спирмена. Различия, при которых $p < 0,05$ рассматривали как статистически значимые.

Table 1. Main clinical and anthropometric and biochemical parameters in the studied groups

Таблица 1. Основные клинико-антропометрические и биохимические показатели в изучаемых группах

Параметр	Основная группа (n=447)		Контроль (n=50)	
	Мужчины (n=320)	Женщины (n=127)	Мужчины (n=20)	Женщины (n=30)
Возраст, лет	59,8±9,1†	65,6±8,4*†	43,2±2,4	44,3±3,5
ИМТ, кг/м ²	29,1±4,4	29,9±5,1†	26,1±4,5	22,8±4,9
САД, мм рт. ст.	130,3±15,2	132,8±15,3†	124,0±12,1	115,5±5,8
ДАД, мм рт. ст.	80,6±8,7	80,0±7,3†	79,2±9,2	74,6±4,8
ЧСС, уд/мин	68,7±7,8	71,0±7,8*†	62,5±7,6	65,8±8,2
Эндотелин, фмоль/мл	2,86±3,50	2,94±3,56	3,21±4,05	3,92±5,15
Общий ХС, ммоль/л	4,83±1,20†	5,20±1,45*†	6,02±0,64	5,73±0,77
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,99±1,05†	3,28±1,40*†	4,35±0,78	3,85±0,65
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,95±0,20	1,06±0,30*†	1,07±0,39	1,46±0,32
ТГ, ммоль/л	1,93±1,25	1,93±1,54†	1,2±0,74	0,88±0,37

*p<0,05 по сравнению с мужчинами основной группы; †p<0,05 по сравнению с аналогичной подгруппой в контроле

ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ХС – холестерин; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды

Результаты

В исследование были включены 447 пациентов (320 мужчин и 127 женщин) с коронарным атеросклерозом различной степени в возрасте 62,7±8,8 лет (основная группа). Контрольную группу составили относительно здоровые добровольцы (n=50; 20 мужчин и 30 женщин) в возрасте 44,0±2,4 лет, без факторов риска ССЗ. Основные клинико-антропометрические показатели пациентов основной и контрольной группы, уровень эндотелина и липидный профиль представлены в табл. 1.

Table 2. Pharmacotherapy in patients of the active group

Таблица 2. Фармакотерапия у пациентов основной группы

Медикаменты	Мужчины (n = 320)	Женщины (n = 127)
Статины (аторвастатин, розувастатин, симвастатин), %	96,6	93,2
Антикоагулянты (варфарин), %	3,7	4,8
Антиагреганты, %		
Клопидогрел	72,4	64,0
Ацетилсалициловая кислота	96,0	93,2
Ингибиторы АПФ, %	73,0	68,9
Антагонисты кальциевых каналов, %	24,0	34,9
Блокаторы рецепторов ангиотензина II, %	13,3	19,4
Бета-адреноблокаторы, %	90,0	85,0
Доноры оксида азота (органические нитраты), %	32,0	40,7
Антагонисты альдостерона, %	2,2	5,8
Диуретики, %	21,4	33,9

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент

Среди пациентов основной группы женщины отличались от мужчин по возрасту, ЧСС, общему ХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП (p<0,05).

Мужчины и женщины основной группы имели более низкий уровень общего ХС и ХС ЛПНП по сравнению с мужчинами и женщинами контрольной группы (p<0,05). Это, вероятнее всего, обусловлено гиполипидемическим действием статинов. У женщин основной группы в отличие от мужчин наблюдался также более низкий уровень ХС ЛПВП (p<0,05). Уровень общего ХС, ХС ЛПНП у мужчин основной группы был ниже по сравнению с таковыми контрольной группы (p<0,05 для обоих). У женщин с атеросклеротическим поражением коронарных артерий наблюдался более низкий уровень всех показателей липидного профиля, по сравнению с контрольной группой, за исключением уровня ТГ (табл. 1).

Средняя концентрация эндотелина в исследуемой когорте составила 2,90±3,53 фмоль/мл. Различий в уровне эндотелина в зависимости от пола не обнаружено. Не выявлено и различий в уровне эндотелина между мужчинами обеих групп, также и между женщинами.

Данные по лекарственной терапии у пациентов основной группы представлены в табл. 2.

Из 309 мужчин, находившихся на терапии статинами, 59% (n=180) принимали препарат до поступления в стационар в течение 6 мес и более, что рассматривалось при расчетах как длительный прием препарата. Остальным 41% (n=129) статины были назначены при поступлении в стационар, т.е. пациенты принимали препарат не менее чем однократно к моменту забора крови, что рассматривалось как краткосрочный прием препарата. Из всех статинов 88% составляли липо-

Table 3. Endothelin level and lipid profile, depending on the lipophilic statins in men with coronary artery disease who were taking statins

Таблица 3. Уровень эндотелина и показателей липидного профиля в зависимости от липофильности статина у мужчин с атеросклеротическим поражением коронарных артерий, принимавших статины (n=309)

Параметр	Липофильные статины (n=272) против гидрофильных статины (n=37)	p
Эндотелин, фмоль/мл	2,77±3,31 против 3,24±5,02	>0,05
Общий ХС, ммоль/л	4,62±1,18 против 4,35±1,17	0,03
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,87±1,03 против 2,62±1,17	0,02
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,96±0,25 против 0,93±0,21	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,85±1,29 против 1,73±0,91	>0,05

ХС – холестерин; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды

фильные статины (аторвастатин и симвастатин) и 12% – гидрофильные (розувастатин и правастатин). Доза статинов у мужчин варьировала от 5 до 80 мг в следующем соотношении: 5 мг – 1%, 10 мг – 8%, 20 мг – 33%, 40 мг – 49%, 80 мг – 9%. Средняя доза составила 34,8 мг.

Различий в уровне эндотелина в зависимости от длительности приема статинов и дозы у мужчин не выявлено, также как и от принадлежности статинов к классу липо- или гидрофильных (табл. 3). В отличие от концентрации эндотелина уровень общего ХС зависел от длительности приема статинов (4,66±1,17 ммоль/л до

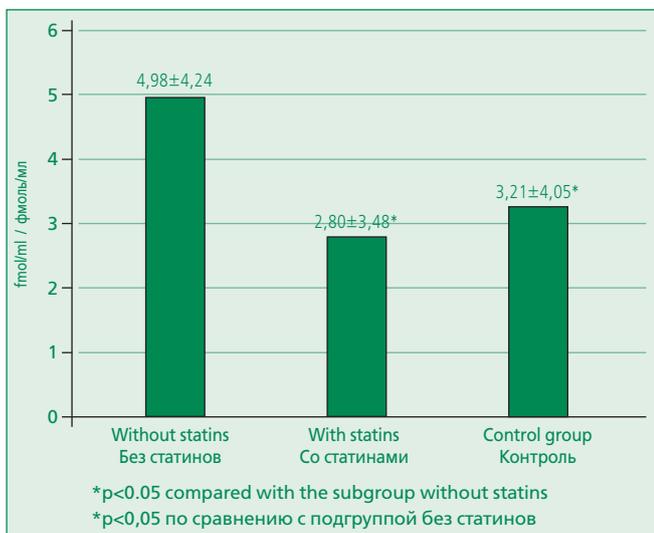


Figure 1. Endothelin level in men with coronary artery disease, depending on the reception of statins, and in men of the control group

Рисунок 1. Уровень эндотелина у мужчин с атеросклеротическим поражением коронарных артерий в зависимости от приема статинов и у мужчин контрольной группы

поступления в стационар против 5,05±1,2 ммоль/л во время пребывания в стационаре; p=0,004) и дозы препарата.

Из всех возможных вариантов комбинаций низких и высоких доз статинов различия были обнаружены между теми пациентами мужского пола, кто принимал статины в дозе 10 мг против тех, кто принимал статины в дозе от 20 до 80 мг (4,30±1,2 ммоль/л против 4,87±1,2 ммоль/л; p=0,017, соответственно). Это дает нам основания предполагать, что статины в отношении эндотелина оказывают более быстрые эффекты по сравнению с воздействием на уровень общего ХС, и эти эффекты менее чувствительны к дозе препарата.

С учетом всего вышесказанного для дальнейшего расчета мужчин, находившихся на терапии статинами, вне зависимости от длительности приема препарата объединили в одну группу. Это объединение обусловлено, с одной стороны, показанным отсутствием различий в уровне эндотелина, которые были бы связаны с длительностью приема препарата, а с другой стороны, опирается на экспериментальные данные, демонстрирующие быстрые эффекты статинов, способные проявляться в течение нескольких часов [16-20].

Анализ взаимосвязей между медикаментозной терапией и уровнем эндотелина у мужчин основной группы выявил слабую, но статистически значимую отрицательную корреляцию (r=-0,11; p<0,05). Было показано, что у всех мужчин, принимавших статины, уровень эндотелина был в 1,8 раз ниже по сравнению с мужчинами, не принимавшими статины (2,80±3,48 фмоль/мл против 4,98±4,24 фмоль/мл; p<0,05; рис. 1). При этом уровень эндотелина у мужчин, не принимавших статины, был более чем в полтора раза выше по сравнению с уровнем эндотелина у мужчин контрольной группы (4,98±4,24 фмоль/мл против 3,21±4,05 фмоль/мл; p<0,05). Интересно, что уровень эндотелина у мужчин, принимавших статины, не отличался от уровня эндотелина у мужчин контрольной группы (2,80±3,48 фмоль/мл против 3,21±4,05 фмоль/мл; p<0,05).

Из табл. 3 видно, что у мужчин с атеросклеротическим поражением коронарных артерий различий в уровне эндотелина в зависимости от класса статинов не наблюдалось. При этом на фоне приема гидрофильных статинов уровень общего ХС и ХС ЛПНП ниже, чем на фоне приема липофильных статинов (p<0,05) при отсутствии различий в уровнях ХС ЛПВП и ТГ.

Таким образом, терапия статинами у мужчин основной группы по-разному ассоциирована с уровнями эндотелина и холестерина. В уровне эндотелина наблюдались различия, связанные только с фактом приема препарата, в отличие от общего ХС, уровень которого различался в зависимости от длительности приема и дозы препарата.

Среди женщин (n=118), находившихся на терапии статинами, 60% (n=71) принимали статины до поступления в стационар в течение 6 и более мес (длительный прием), и 40% (n=47) начали прием статинов в стационаре (краткосрочный прием).

У женщин взаимосвязей уровня эндотелина ни с фактом приема препарата, ни с длительностью приема статинов, ни с их дозой, ни с принадлежностью статинов к классу липо- или гидрофильных не обнаружено. При этом уровень общего ХС у женщин основной группы зависел от дозы препарата, но не зависел от длительности приема. Из всех возможных вариантов комбинаций низких и высоких доз статинов различия были обнаружены между теми пациентами женского пола, кто принимал статины в дозе от 5 до 10 мг против тех, кто принимал статины в дозе от 40 до 80 мг ($4,30 \pm 1,13$ ммоль/л против $5,23 \pm 1,45$ ммоль/л; $p=0,009$). Таким образом, терапия статинами у женщин с коронарным атеросклерозом также, как и у мужчин, по-разному ассоциирована с уровнями эндотелина и холестерина. В уровне эндотелина различия, связанные с приемом препарата не наблюдались, в то время как в уровне общего ХС наблюдались различия, связанные с дозой препарата, но не длительностью его приема.

Взаимосвязи между концентрацией эндотелина и приемом других лекарственных препаратов ни у мужчин, ни у женщин не выявлено.

Обсуждение

Полученные в настоящей работе данные свидетельствуют о взаимосвязи между терапией статинами и уровнем эндотелина у больных с верифицированным коронарным атеросклерозом, которая имела место только среди лиц мужского пола. Более того, у мужчин прием статинов ассоциирован с почти 2-х кратным снижением уровня эндотелина у принимавших статины, по сравнению с пациентами, не принимавшими препараты этой группы. Более низкий уровень эндотелина у лиц, находящихся на терапии статинами, отмеченный в настоящем исследовании, согласуется с данными мета-анализа 15 независимых испытаний, где было показано, что статины ассоциированы с более низким уровнем эндотелина в плазме крови независимо от продолжительности лечения и дозы препарата. Примечательно, что липофильные статины (аторвастатин, симвастатин, флувастатин и церивастатин) снижают концентрацию эндотелина в большей степени по сравнению с гидрофильными (правастатин) [21], что, однако, не получило подтверждения в нашем исследовании. Кроме указанных, к липофильным статинам относятся ловастатин и питавастатин, а к гидрофильным – розувастатин. Липофильные статины проникают в клетку путем пассивной диффузии, поэтому они широко распространяются в различных тканях, в то время как гидрофильные ста-

тины специфичны в отношении печени и для проникновения в клетку задействуют различные транспортные механизмы, что, как полагают, ограничивает их возможности в отношении плейотропных эффектов [22].

Мы показали, что уровень эндотелина, в отличие от уровня общего ХС, не связан ни с длительностью приема статинов, ни с дозой препарата. Отсюда мы предполагаем, что воздействие статинов на этот регуляторный медиатор сосудистого тонуса относится к быстрым, время-зависимым эффектам статинов. Быстрые эффекты статинов подтверждены многочисленными экспериментальными данными. Показано, что аторвастатин и симвастатин в концентрации 10 мМ значительно снижают уровень матричной мРНК про-эндотелина-1 после 24-час инкубации с препаратом на культуре клеток бычьей аорты. Этот эффект заметен уже через 8 час инкубации [23]. Показано на 10 пациентах, имеющих по показаниям фистулу для оттока желчи, что концентрация ХС в желчи снижается на 70% от базального уровня в течение 5-7 час после однократного приема правастатина в дозе 80 мг [20]. При лечении пациентов церивастатином в дозе 0,15 мг/д через 3 дня отмечалась тенденция к снижению уровней С-реактивного белка и VCAM-1, а значимая динамика их уровнем отмечена через 3 мес [24].

Согласно полученным в настоящей работе результатам, у женщин, находившихся на аналогичной с мужчинами лекарственной терапии, взаимосвязь терапии статинами с уровнем эндотелина отсутствует. Возможно, различия между мужчинами и женщинами в действии статинов на эндотелин связано с гормональным статусом. Было показано, что половые гормоны влияют на уровень эндотелина в плазме крови: мужские гормоны (тестостерон) повышают концентрацию эндотелина [25]. Данные мета-анализа подтвердили, что прием статинов сопровождается снижением уровня тестостерона [26]. Таким образом, выявленная в нашей работе ассоциация статинов со сниженным уровнем эндотелина у мужчин, возможно, связана с опосредованным действием статинов через снижение уровня тестостерона, который, в свою очередь, сопряжен с повышением уровня эндотелина.

Ограничения исследования. Ограничением исследования необходимо считать малочисленность групп пациентов без терапии статинами.

Заключение

Таким образом, в работе впервые показана гендерная зависимость одного из плейотропных эффектов статинов, а именно – воздействие на уровень эндотелина. У мужчин с атеросклеротическим поражением коронарных артерий, в отличие от женщин, прием статинов сопряжен почти с 2-х кратным снижением уровня эн-

дотелина. При этом уровень эндотелина не связан ни с длительностью приема, ни с величиной принимаемой дозы статинов, ни с липофильностью статинов. У женщин взаимосвязи уровня эндотелина с приемом статинов не выявлено. Мы не исключаем возможности того, что в развитии атеросклероза у мужчин и женщин задействованы разные регуляторные пути, что стоит принимать во внимание при выборе медикаментозной терапии.

References / Литература

1. Mudau M., Genis A., Lochner A., et al. Endothelial dysfunction – the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc J Afr* 2012;23(4):222-31.
2. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 2007;115:1285-95.
3. Davenport A.P., Hyndman K.A., Dhaun N., et al. Endothelin. *Pharmacol Rev* 2016;68:357-418.
4. Doggrell S.A. The endothelin system and its role in acute myocardial infarction. *Expert Opin Ther Targets* 2004;8(3):191-201.
5. Gottlieb S.S., Harris K., Todd J., et al. Prognostic significance of active and modified forms of endothelin 1 in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Biochem* 2015;48(4-5):292-6.
6. Sainani G.S., Maru V.G., Mehra A.P. Role of endothelin-1 in genesis of coronary artery disease. *Indian Heart J* 2005;57(2):121-7.
7. Bossard M., Pumpl K., van der Lely S., et al. Plasma endothelin-1 and cardiovascular risk among young and healthy adults. *Atherosclerosis* 2015;239(1):186-91.
8. Hirata Y., Nagata D., Suzuki E., et al. Diagnosis and treatment of endothelial dysfunction in cardiovascular disease. *Int Heart J* 2010;51(1):1-6.
9. Radenković M., Stojanović M., Potpara T. et al. Therapeutic Approach in the Improvement of Endothelial Dysfunction: The Current State of the Art. *Biomed Res Int* 2013;2013:252158.
10. Nicholls S.J., Ballantyne C.M., Barter P.J., et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011;365:2078-87.
11. Miller P.E., Martin S.S. Approach to Statin Use in 2016: an Update. *Curr Atheroscler Rep* 2016;18(5):20.
12. Souza-Costa D.C., Sandrim V.C., Lopes L.F., et al. Anti-inflammatory effects of atorvastatin: modulation by the T-786C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene. *Atherosclerosis* 2007;193(2):438-44.
13. Hosokawa S., Hiasa Y., Tomokane T., et al. The effects of atorvastatin on coronary endothelial function in patients with recent myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2006;29(8):357-62.
14. Ridker P.M., Cannon C.P., Morrow D., et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352(1):20-8.

About the Authors:

Marina V. Klimushina – PhD, Senior Researcher, Department of Study of Biochemical Risk Markers of Chronic Non-Communicable Diseases, State Research Centre for Preventive Medicine

Nadezhda G. Gumanova – PhD, Leading Researcher, Department of Study of Biochemical Risk Markers of Chronic Non-Communicable Diseases, State Research Centre for Preventive Medicine

Alexander Ju. Gorshkov – MD, Graduate Student, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, State Research Centre for Preventive Medicine

Natalia E. Gavrilova – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, State Research Centre for Preventive Medicine

Victoria A. Metel'skaja – PhD, Professor, Head of Department of Study of Biochemical Risk Markers of Chronic Non-Communicable Diseases, State Research Centre for Preventive Medicine

Sergey A. Boytsov – MD, PhD, Professor, Head of State Research Centre for Preventive Medicine

Финансовая поддержка. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ МК-7582.2016.4

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. Liao J.K. and Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005;45: 89-118.
16. Puccetti L., Pasqui A.L., Pastorelli M., Bova G., et al. Time-dependent effect of statins on platelet function in hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest* 2002;32(12):901-8.
17. Ito T., Ikeda U., Shimpo M., et al. HMG-CoA reductase inhibitors reduce interleukin-6 synthesis in human vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002;16(2):121-6.
18. Eberlein M., Heusinger-Ribeiro J., Goppelt-Strube M. Rho-dependent inhibition of the induction of connective tissue growth factor (CTGF) by HMG CoA reductase inhibitors (statins). *Br J Pharmacol* 2001;133(7):1172-80.
19. Plenge J.K., Hernandez T. L., Weil K.M., et al. Simvastatin Lowers C-Reactive Protein Within 14 Days An Effect Independent of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction. *Circulation* 2002;106:1447-52.
20. Muraca M., Baggio G., Miconi L., et al. Acute effects of HMG-CoA reductase inhibitors on biliary lipids in patients with interrupted enterohepatic circulation. *Eur J Clin Invest* 1991;21(2):204-8.
21. Sahebkar A., Kotani K., Serban C., et al. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Statin therapy reduces plasma endothelin-1 concentrations: A meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2015;241(2):433-42.
22. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19:117-25.
23. Hernández-Perera O., Pérez-Sala D., Navarro-Antolin J., et al. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998;101(12):2711-9.
24. Tsunekawa T., Hayashi T., Kano H., et al. Cerivastatin, a hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, improves endothelial function in elderly diabetic patients within 3 days. *Circulation* 2001;104(4):376-9.
25. Polderman K.H., Stehouwer C.D., van Kamp G.J., et al. Influence of sex hormones on plasma endothelin levels. *Ann Intern Med* 1993;118(6):429-32.
26. Schooling C.M., Au Yeung S.L., Freeman G., et al. The effect of statins on testosterone in men and women, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med* 2013;11:57.

Сведения об авторах:

Климушина Марина Вячеславовна – к.б.н., с.н.с. отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

Гуманова Надежда Георгиевна – к.б.н., в.н.с. отдел изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

Горшков Александр Юрьевич – аспирант отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ГНИЦ ПМ

Гаврилова Наталья Евгеньевна – к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ГНИЦ ПМ

Метельская Виктория Алексеевна – д.б.н. профессор, руководитель отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, директор ГНИЦ ПМ

Особенности состояния гемостаза и активность ферментов в тромбоцитах у пациентов с разной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте при остром коронарном синдроме

Игорь Юрьевич Гринштейн^{1*}, Андрей Анатольевич Савченко^{1,2},
Юрий Исаевич Гринштейн¹, Марина Михайловна Петрова¹

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Россия, 660022, Красноярск, пр. П. Железняка, 1А

² Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера
Россия, 660022, Красноярск, пр. П. Железняка, 3Г

Цель. Изучить особенности состояния гемостаза и активности ферментов тромбоцитов у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), чувствительных и резистентных к ацетилсалициловой кислоте (АСК).

Материал и методы. Обследованы 53 пациента (25 мужчин и 28 женщин) с ОКС в первые 24 часа и через 10 суток. Контрольная группа – 50 здоровых добровольцев. Пациенты до начала лечения тестированы на чувствительность и резистентность к АСК. Изучались показатели сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза, а также определена активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах крови биолюминесцентным методом в первые сутки ОКС до начала терапии дезагрегантами и на 10 сутки.

Результаты. У АСК-резистентных пациентов в 1-е и 10-е сутки от развития ОКС установлено повышение спонтанной [1,72 (1,28-2,72) и 1,60 (1,49-2,78) усл. ед., соответственно] и АДФ-индуцированной [24,4% (21,1-29,8) и 19,2% (16,1-22,9), соответственно] агрегации тромбоцитов, активности фактора Виллебранда [159,0% (108,0-190,0) и 155,0% (149,0-185,1), соответственно]. Также у АСК-резистентных пациентов с ОКС выявлена очень низкая активность пентозофосфатного цикла и аэробная активность лактатдегидрогеназы, а также более высокая, чем у АСК-чувствительных пациентов интенсивность аэробного дыхания и уровень НАДФ-зависимого субстратного обмена между циклом трикарбоновых кислот и реакциями аминокислотного обмена.

Заключение. Несмотря на применение комбинированной антитромбоцитарной терапии АСК и клопидогрелом риск тромбообразования у пациентов с ОКС, резистентных к АСК, сохраняется. Метаболические изменения в тромбоцитах отражаются на их агрегационной активности и вызывают у пациентов с ОКС недостаточный ответ на дезагреганты.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, чувствительность, резистентность, ацетилсалициловая кислота, тромбоциты, дегидрогеназы.

Для цитирования: Гринштейн И.Ю., Савченко А.А., Гринштейн Ю.И., Петрова М.М. Особенности состояния гемостаза и активность ферментов в тромбоцитах у пациентов с разной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте при остром коронарном синдроме. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(5):509-516. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-509-516

Features of the Hemostasis and Platelets Enzyme Activity in Patients with Different Sensitivity to Acetylsalicylic Acid by the Acute Coronary Syndrome

Igor Yu. Grinshtein¹, Andrey A. Savchenko^{1,2}, Yuri I. Grinshtein¹, Marina M. Petrova¹

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

²Scientific Research Institute of Medical Problems of the North. Partizana Zheleznyaka ul. 3G, Krasnoyarsk, 660022 Russia

Aim. To study the features of the state of hemostasis and platelet enzymes activity in acetylsalicylic acid (ASA) sensitive and resistant patients with acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. The study included 53 patients (25 men and 28 women) with ACS during the first 24 hours and after 10 days. The control group included 50 healthy volunteers. Before treatment the patients were tested on the sensitivity and resistance to ASA. The indicators of vascular-platelet and plasma hemostasis were evaluated as well as the NAD(P)-dependent dehydrogenases activity in platelets was assessed by the bioluminescent method in the first day of ACS before antiplatelet therapy and on day 10.

Results. Increase in spontaneous [1.72 U (1.28-2.72 U) and 1.60 U (1.49-2.78 U), respectively] and ADP-induced [24.4% (21.1-29.8%) and 19.2% (16.1-22.9%), respectively] platelet aggregation, von Willebrand factor activity [159.0% (108.0-190.0%) and 155.0% (149.0-185.1%), respectively] was found in ASA-resistant patients with ACS in 1 and 10 day. Besides the ASA-resistant patients with ACS had very low pentose phosphate cycle and lactate dehydrogenase aerobic activity. They also demonstrated, compared with ASA-sensitive patients, higher intensity of aerobic respiration and the level of NADP-dependent substrate exchange between the tricarboxylic acid cycle and reactions of amino acid metabolism.

Conclusion. Despite the dual antiplatelet therapy with ASA and clopidogrel, risk of thrombotic events is saved in ASA resistant patients with ACS. The metabolic changes in platelet influence their aggregation activity and cause an inadequate response to the antiplatelet therapy in ACS patients.

Keywords: acute coronary syndrome, sensitivity, resistance, acetylsalicylic acid, platelets, dehydrogenases.

For citation: Grinshtein I.Yu., Savchenko A.A., Grinshtein Y.I., Petrova M.M. Features of the Hemostasis and Platelets Enzyme Activity in Patients with Different Sensitivity to Acetylsalicylic Acid by the Acute Coronary Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(5):509-516. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-509-516

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

Received / Поступила: 05.07.2016

Accepted / Принята в печать: 03.08.2016

Хорошо известно, что у части пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) не достигается адекватное подавление агрегации тромбоцитов на дезагрегантах, что может способствовать развитию коронарного атеротромбоза. При оптической агрегатометрии частота резистентности тромбоцитов к ацетилсалициловой кислоте (АСК) варьирует от 9 до 22% [1,2]. До настоящего времени непонятна роль влияния метаболического статуса тромбоцитов на их способность к агрегации, в том числе, при лечении антитромбоцитарными препаратами. Поэтому изучение метаболических процессов в тромбоцитах и особенностей гемостаза у пациентов с ОКС, чувствительных и резистентных к АСК, представляет научный и прикладной интерес.

Целью исследования явилось изучение особенностей состояния гемостаза и активности ферментов тромбоцитов у чувствительных и резистентных к ацетилсалициловой кислоте (АСК) пациентов с ОКС.

Материал и методы

В открытое проспективное сравнительное исследование включены 53 пациента с ОКС (25 мужчин и 28 женщин). Критерии включения: ОКС у пациентов обоего пола в возрасте от 35 до 75 лет в первые 24 часа от возникновения симптомов; отсутствие приема до госпитализации антиагрегантов и антикоагулянтов; подписанное информированное согласие. Диагноз ОКС, а в дальнейшем и острого инфаркта миокарда с – или без элевации сегмента ST и положительным тестом на тропонин-T устанавливался в соответствии с критериями Европейского общества кардиологов [3].

Критерии исключения: сахарный диабет; хроническая болезнь почек 3-5 стадий; острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; сердечная недостаточность III стадии; кардиогенный шок при поступлении в стационар. Всем пациентам была проведена реваскуляризация чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) с применением болюсной дозы клопидогрела 600 мг. Эноксапарин использовался только для сопровождения первичного ЧКВ. В дальнейшем пациенты получали двойную антитромбоцитарную терапию (АСК 75 мг/сут+клопидогрел 75 мг/сут), β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, статины.

Контрольная группа – 50 относительно здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту (27 мужчин и 23 женщины).

Пациенты до начала лечения были разделены на группы чувствительных к АСК (чАСК) и резистентных к АСК (рАСК). Оценка резистентности/чувствительности к АСК осуществлялась *in vitro* путем последовательного инкубирования обогащенной тромбоцитами плазмы с 5 мкМ аденозиндифосфата (АДФ) и 3,36 мМ АСК

и определения уровня агрегации тромбоцитов после каждого инкубирования. Сущность определения заключалась в том, что у больных до начала терапии АСК исследовали АДФ-индуцированную и АСК-зависимую агрегацию тромбоцитов и по их разнице определяли величину коэффициента ингибирования агрегации (КИА). Величина КИА < 24% свидетельствовала о резистентности к АСК, а при КИА \geq 24% – о чувствительности к АСК [4].

Изучались показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза: агрегация тромбоцитов, спонтанная и индуцированная, с применением индукторов АДФ в дозах 0,1 мкМ и 5 мкМ и адреналина в дозе 10 мкг/мл на агрегометре «LA230-2 БИОЛА» (Россия). Определялась активность фактора Виллебранда (ФВ) в плазме крови. Исследовались следующие показатели плазменного гемостаза: содержание фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), уровень Д-димера, тромбиновое время (ТВ), уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), антитромбина III (АТ III) на анализаторе «STA-COMPACT» (Швейцария).

Активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах крови определяли с помощью биолюминесцентного метода [5]. Биолюминесцентный анализ проводили с использованием биферментного препарата, выделенного из *Photobacterium leognathi* (получен в Институте биофизики СО РАН, Красноярск), и био-хемилюминесцентного анализатора БХЛ-3607 (СКТБ «Наука», Красноярск). Определялась активность следующих ферментов тромбоцитов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (ГЗФДГ), малик-фермента (НАДФМДГ), НАД- и НАДН-зависимой активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ и НАДН-ЛДГ), НАД- и НАДН-зависимая активность малатдегидрогеназы (МДГ и НАДН-МДГ), НАД- и НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДГДГ и НАДФГДГ), НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ (НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ) и глутатионредуктазы (ГР). Активность оксидоредуктаз выражали в ферментативных единицах (Е) на 1 мг белка (1 Е = 1 мкмоль/мин [6]). Содержание белка определяли по методу Брэдфорда.

Исследование системы гемостаза и функциональной активности нейтрофилов проводилось в первые 24 часа ОКС и в динамике на 10-е сут.

Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (C_{25} и C_{75}). Значимость различий между показателями независимых выборок (сравнение с показателями контрольной группы) оценивали по непараметрическому U-критерию Манна-Уитни. Значимость различий между показателями зависимых выборок (сравнение в каждой группе больных между

Table 1. Indicators of vascular-platelet hemostasis in ASA-sensitive and ASA-resistant patients with acute coronary syndrome during the study

Таблица 1. Показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у ЧАСК и рАСК пациентов с ОКС за время исследования

Показатели	Контроль (n=50)	ЧАСК (n=34)		рАСК (n=19)	
		1-е сут	10-е сут	1-е сут	10-е сут
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	215,0 (187,0-242,0)	216,0 (200,0 – 240,0)	250,0 (210,5-325,5)*	184,5 (180,0-207,5)+++	180,0 (146-230,0)‡
Спонтанная АТ, усл. ед.	1,33 (1,17-1,64)	1,50 (1,22-1,95)	1,625 (1,32-2,12)	1,72 (1,28-2,72)	1,60 (1,49-2,78)†
АТ с АДФ 0,1 мкМ, усл. ед.	1,72 (1,48-2,26)	2,06 (1,72-3,02)	2,07 (1,41-2,63)	3,21 (1,50-3,81)†	2,27 (1,92-3,53)†
АТ с АДФ 5 мкМ, %	38,3 (25,0-48,7)	32,6 (26,2-35,1)	23,7 (19,5-28,6)*†	24,4 (21,1-29,8)†	19,2 (16,1-22,9)†
АТ с адреналином, 10 мкг/мл, %	36,9 (21,2-47,9)	13,9 (9,2-22,9)†	19,55 (10,9-26,3)††	12,5 (9,1-25,5)†	13,8 (8,3-25,6)††
Фактор Виллебранда, %	112,0 (98,0-128,0)	149,0 (89,0-167,0)	161,5 (121,6-177,0)††	159,0 (108,0-190,0)†††	155,0 (149,0-185,1)†††

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 – по сравнению с исходным значением в той же группе; †p<0,05; ††p<0,01; †††p<0,001 – по сравнению с контролем; ‡p<0,05; ††p<0,01 – по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе
ЧАСК – чувствительные к ацетилсалициловой кислоте пациенты; рАСК – резистентные к ацетилсалициловой кислоте пациенты; АТ – агрегация тромбоцитов
Данные представлены в виде Ме (25%-75%)

1-ми и 10-ми сут обследования) оценивали по непараметрическому критерию Вилкоксона. Статистический анализ осуществляли при помощи статистического пакета Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

При исследовании состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза обнаружено, что у рАСК пациентов в 1-е сут ОКС в периферической крови снижено содержание тромбоцитов как относительно контроля, так и в сравнении с ЧАСК пациентами (табл. 1). При этом у ЧАСК-пациентов с ОКС на 10-е сут лечения количество тромбоцитов в крови повышается относительно исходного уровня, тогда как у рАСК пациентов – не изменяется. Уровень спонтанной агрегации тромбоцитов у рАСК пациентов на терапии АСК и клопидогрелом со-

храняется выше контрольных значений. Только у рАСК пациентов с ОКС в 1-е и 10-е сут лечения выявляется увеличение уровня АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов (при дозе АДФ в 0,1 мкМ) относительно контроля. На 10-е сут лечения у ЧАСК пациентов снижается уровень АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов (при дозе АДФ в 5 мкМ) относительно исходного и контрольного диапазона, а также повышается активность фактора Виллебранда при сравнении с контролем. У рАСК пациентов на 1-е и 10-е сут уровень АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов (при дозе АДФ в 5 мкМ) снижен относительно контроля, а также повышена активность фактора Виллебранда. Независимо от чувствительности к АСК у пациентов с ОКС в 1-е и 10-е сут лечения снижен уровень адреналин-зависимой агрегации тромбоцитов.

Table 2. Indicators of coagulation hemostasis in ASA-sensitive and ASA-resistant patients with acute coronary syndrome during the study

Таблица 2. Показатели коагуляционного гемостаза у ЧАСК и рАСК пациентов с ОКС за время исследования

Показатели	Контроль (n=50)	ЧАСК (n=34)		рАСК (n=19)	
		1-е сут	10-е сут	1-е сут	10-е сут
Фибриноген, г/л	2,90 (2,63-3,39)	3,41 (2,58-3,97)	4,27 (3,07-5,05)†††	2,89 (2,68-5,07)	3,76 (2,91-5,35)*†
РФМК, мг %	7,50 (5,50-9,50)	44,00 (17,00-112,50)†††	46,00 (28,00-184,00)†††	24,00 (15,00-111,00)†††	45,50 (15,00-169,00)***†††
Антитромбин III, %	97,5 (89,0-103,0)	94,5 (90,0-104,0)	104,0 (98,0-117,0)*†	101,0 (73,0-111,0)	100,0 (91,0-113,0)
ТВ, сек	15,70 (14,70-16,80)	20,60 (17,50-27,50)†††	17,35 (16,80-20,11)†††	21,20 (19,40-25,20)†††	17,40 (16,40-19,70)*†
АЧТВ, сек	35,10 (32,80-36,50)	33,45 (30,20-37,30)	30,10 (27,60-36,25)*††	36,00 (34,20-41,80)	29,60 (26,50-31,90)***†††
Д-димер, нг/мл	220,0 (168,0-220,0)	22,0 (14,0-79,0)†††	25,0 (16,0-124,0)††	68,50 (12,50-223,00)†	101,0 (24,0-222,0)††

*p<0,05; **p<0,01 – по сравнению с исходным значением в той же группе; †p<0,05; ††p<0,01; †††p<0,001 – по сравнению с контролем; ‡p<0,05 – по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе
ЧАСК – чувствительные к ацетилсалициловой кислоте пациенты; рАСК – резистентные к ацетилсалициловой кислоте пациенты;
РФМК – растворимые фибринмономерные комплексы; ТВ – тромбиновое время; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.
Данные представлены в виде Ме (25%-75%).

Table 3. Activity of NADPH-dependent dehydrogenases (mcU) in platelets from ASA-sensitive and ASA-resistant patients with acute coronary syndrome during the study

Таблица 3. Активность НАДФ-зависимых дегидрогеназ (мкЕ) в тромбоцитах у чАСК и рАСК пациентов с ОКС за время исследования

Показатели	Контроль (n=50)	чАСК (n=34)		рАСК (n=19)	
		1-е сут	10-е сут	1-е сут	10-е сут
Г6ФДГ	58,32 (14,37-114,03)	13,12 (1,21-40,38) [†]	27,90 (0,67-43,01) [†]	0,44 (0,02-1,96) ^{††††}	6,03 (0,54-11,00) ^{*††}
НАДФ МДГ	2,49 (0,58-6,35)	4,31 (0,06-16,22)	0,04 (0,01-1,28) ^{*††}	0,08 (0,01-0,37) ^{††††}	0,76 (0,11-2,86) ^{*††}
НАДФ ГДГ	1,21 (0,23-2,61)	0,07 (0,01-0,29) [†]	0,05 (0,01-2,49) [†]	0,45 (0,27-0,76) ^{††}	0,61 (0,19-3,78) [†]
НАДФ ИЦДГ	36,36 (13,68-95,66)	30,52 (0,86-98,17)	17,49 (3,05-39,41)	16,48 (3,41-55,28)	19,68 (1,20-55,28)
Глутатионредуктаза	3,90 (1,34-10,07)	14,87 (0,81-21,90)	9,65 (1,95-27,41)	15,53 (1,26-26,40)	8,58 (1,12-21,83)
НАДФН-ГДГ	62,53 (29,72-79,86)	1,17 (0,01-2,61) [†]	13,67 (3,00-104,61) [*]	55,18 (9,48-164,31) [†]	16,91 (8,88-29,43) ^{*†}

*p<0,05 – по сравнению с исходным значением в той же группе; †p<0,05; ††p<0,01; †††p<0,001 – по сравнению с контролем; †p<0,05; ††p<0,01 – по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе

чАСК – чувствительные к ацетилсалициловой кислоте пациенты; рАСК – резистентные к ацетилсалициловой кислоте пациенты; Г6ФДГ-глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа; НАДФ – никотинамиддинуклеотидфосфат; МДГ-малатдегидрогеназа; ГДГ-глутаматдегидрогеназа; ИЦДГ – изоцитратдегидрогеназа

Данные представлены в виде Ме (25%-75%)

Исследование состояния коагуляционного гемостаза показало, что на 10-е сут лечения у чАСК и рАСК пациентов повышается содержание фибриногена в плазме крови и снижается уровень АЧТВ (табл. 2). Только у чАСК пациентов на 10-е сут снижается содержания АТ III относительно исходных и контрольных значений. Независимо от чувствительности к АСК у пациентов с ОКС на 1 и 10 сут повышен уровень РФМК, удлиняется тромбиновое время и снижено содержание Д-димера. Однако у рАСК пациентов на 10-е сут наблюдается дополнительное повышение уровня РФМК и со-

кращается ТВ относительно исходного диапазона, а также выявляется снижение количества Д-димера относительно значений, выявленных в этот же период у чАСК пациентов.

Исследование активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ позволило установить, что активность Г6ФДГ в тромбоцитах больных ОКС снижена относительно контроля, а также на 1-е и 10-е сут (табл. 3). Однако у рАСК пациентов в 1-е сут ОКС внутриклеточная активность данного фермента практически в 30 раз ниже, чем у чАСК пациентов. При этом активность фер-

Table 4. The activity of NAD-dependent dehydrogenases (mcU) in platelets from ASA-sensitive and ASA-resistant patients with acute coronary syndrome during the study

Таблица 4. Активность НАД-зависимых дегидрогеназ (мкЕ) в тромбоцитах у чАСК и рАСК пациентов с ОКС за время исследования

Показатели	Контроль (n=50)	чАСК (n=34)		рАСК (n=19)	
		1-е сут	10-е сут	1-е сут	10-е сут
ГЗФДГ	45,93 (30,53-115,86)	14,80 (6,92-30,87) ^{††}	22,94 (4,05-37,75) [†]	16,27 (8,45-28,11) [†]	21,06 (11,64-31,67) [†]
ЛДГ	2354,59 (956,66-3276,58)	532,84 (17,70-2129,03) [†]	24,64 (10,66-1012,07) ^{*†††}	171,84 (29,68-1020,57) ^{†††}	576,52 (28,16-1020,57) [†]
МДГ	862,92 (333,18-2097,39)	26,14 (3,16-203,33) ^{†††}	196,75 (28,09-305,69) ^{*††}	199,48 (11,55-720,50) ^{††}	64,13 (4,09-360,61) ^{*†}
НАД ГДГ	642,77 (143,48-1184,95)	464,44 (16,60-804,75)	366,75 (42,90-823,19)	229,48 (151,63-373,42)	249,65 (39,83-748,79)
НАД ИЦДГ	12,15 (2,00-430,92)	1,66 (0,01-7,52) ^{††}	1,49 (0,46-3,42) [†]	7,67 (0,23-66,79) [†]	6,63 (3,00-53,16) [†]
НАДН-ЛДГ	1,12 (0,24-57,56)	106,46 (29,86-207,32) [†]	93,01 (60,79-113,44) [†]	50,68 (40,84-115,89) [†]	22,16 (16,18-68,44) [*]
НАДН-МДГ	317,29 (112,12-537,16)	113,41 (30,95-270,07) [†]	93,20 (69,63-150,62) ^{††}	50,69 (42,75-141,34) [†]	22,60 (16,09-68,67) ^{*††}
НАДН-ГДГ	88,65 (40,90-205,55)	27,21 (7,67-35,47) [†]	22,56 (16,59-26,80) [†]	33,47 (12,36-45,10) [†]	11,95 (6,34-89,53) [†]

*p<0,05 – по сравнению с исходным значением в той же группе; †p<0,05; ††p<0,01; †††p<0,001 – по сравнению с контролем; †p<0,05 – по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе

чАСК – чувствительные к ацетилсалициловой кислоте пациенты; рАСК – резистентные к ацетилсалициловой кислоте пациенты; ГЗФДГ-глицерол-3-фосфатдегидрогеназа; НАД – никотинамиддинуклеотид; МДГ-малатдегидрогеназа; ГДГ-глутаматдегидрогеназа; ИЦДГ – изоцитратдегидрогеназа

Данные представлены в виде Ме (25%-75%)

мента у рАСК пациентов повышается на 10-е сут лечения, тогда как у чАСК пациентов остается без выраженных изменений. Активность НАДФМДГ в тромбоцитах у чАСК пациентов в 1-е сут ОКС соответствует контрольному уровню, но на 10-е сут лечения значительно снижается. У рАСК пациентов активность данного фермента уже в 1-е сут ОКС ниже, чем в контроле и у чАСК пациентов, но повышается в 9,5 раз на 10-е сут лечения, однако, не достигая контрольного уровня. Активность НАДФГДГ в тромбоцитах чАСК пациентов с ОКС уже в 1-е сут снижена по сравнению с контролем и остается пониженной на 10-е сут лечения. У рАСК пациентов в 1-е сут ОКС внутриклеточная активность фермента также снижена относительно контроля, но в 6,4 раза превышает аналогичный уровень у чАСК пациентов. На 10-е сут лечения активность НАДФГДГ в тромбоцитах рАСК пациентов остается пониженной при сравнении с контролем. Активность НАДФН-ГДГ в тромбоцитах чАСК пациентов снижена относительно контроля в 1-е сут ОКС и повышается до контрольного диапазона на 10-е сут. У рАСК пациентов активность НАДФН-ГДГ в 1-е сут ОКС соответствует контрольному уровню и значительно выше, чем у чАСК пациентов. На 10-е сут лечения рАСК пациентов активность данного фермента снижается в 3,3 раза и становится более низкой, чем в контрольной группе.

При исследовании активности НАД-зависимых деhydroгеназ в тромбоцитах при ОКС обнаружено, что активность ГЗФДГ и НАДН-ГДГ у пациентов снижены на 1-е и на 10-е сут относительно контрольных значений (табл. 4). Активность ЛДГ у чАСК пациентов с ОКС снижена относительно контроля уже в 1-е сут, а на 10-е сут продолжает понижаться. Активность ЛДГ в тромбоцитах рАСК пациентов в 1-е сут ОКС понижена, как относительно контроля, так и уровня, выявляемого у чАСК пациентов. На 10-е сут лечения активность ЛДГ остается сниженной только относительно контрольного уровня. Активность МДГ в тромбоцитах чАСК пациентов снижена относительно контроля в 1-е сут ОКС, на 10-е сут активность фермента повышается в 7,5 раз, оставаясь ниже контрольных значений. У пациентов рАСК в 1-е сут ОКС активность МДГ ниже контрольного диапазона, но выше чем у чАСК пациентов. На 10-е сут активность фермента понижается более чем в 3 раза. Активность НАДИЦДГ в тромбоцитах чАСК пациентов с ОКС на 1-е и на 10-е сут снижена относительно контроля и уровня, выявленного у рАСК пациентов. Активность НАДН-ЛДГ в тромбоцитах чАСК пациентов с ОКС повышена в период всего наблюдения. У рАСК пациентов активность фермента повышена в 1-е сут ОКС, на 10-е сут снижается в 2,3 раза относительно исходных значений и становится соответствующей контрольному диапазону. Активность НАДН-МДГ у чАСК пациентов снижена относительно контрольного уровня в

период всего наблюдения. У рАСК пациентов активность данного фермента в 1-е сут ОКС понижена относительно контрольных значений, на 10-е сут дополнительно снижается по сравнению с контролем в 2,2 раза.

Обсуждение

Известно, что ОКС ассоциируется с повышенной реактивностью тромбоцитов, в отличие стабильной ИБС [7]. Резистентность к АСК наиболее часто наблюдается у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, что коррелирует с высоким уровнем АДФ в крови. Это обусловлено генерализованной активацией тромбоцитов и высвобождением большого количества АДФ, тромбоксана, повышенным уровнем фактора Виллебранда из-за повреждения эндотелиальных клеток. Кроме того, во время ишемии АДФ может высвобождаться и другими клетками: миоцитами, эндотелиальными клетками, эритроцитами, окончаниями симпатических нервов [8,9].

При исследовании гемостаза обнаружены различия между пациентами и контролем, свидетельствующие о тромбогенном риске при ОКС. В зависимости от чувствительности к АСК, наиболее выраженные различия при ОКС выявляются со стороны сосудисто-тромбоцитарного звена. Особенностью сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у рАСК пациентов является увеличение уровня АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов при дозе АДФ в 0,1 мкМ, что определяет повышенную готовность тромбоцитов к агрегации. При этом у рАСК пациентов риск тромбообразования определяется также тем, что на фоне пониженного количества тромбоцитов в периферической крови в 1,4 раза повышается активность фактора Виллебранда. На двойной антитромбоцитарной терапии АСК и клопидогрелом у рАСК пациентов сохраняется высокий уровень АДФ-индуцированной (при дозе 0,1 мкМ) агрегации тромбоцитов и пониженное содержание тромбоцитов при повышенной активности фактора Виллебранда. Кроме того, у пациентов данной группы на 10-е сут лечения повышается уровень спонтанной агрегации, что также свидетельствует о сохраняющемся риске тромбоза, в том числе, раннего тромбоза стентов. У чАСК пациентов на фоне терапии на 15,7% повышается содержание тромбоцитов и возрастает активность фактора Виллебранда. Независимо от чувствительности к АСК при ОКС значительно понижается адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов.

В 1-е сут ОКС состояние коагуляционного гемостаза не различается в зависимости от чувствительности к АСК и характеризуется активацией начальной стадии свертывания с увеличением длительности свертывания и значительным снижением содержания Д-димера. На 10-е сут лечения, независимо от чувствительности к АСК, у пациентов на фоне короткого ТВ, повышенного ко-

личества РФМК и низкого уровня Д-димера увеличивается содержание фибриногена и укорачивается АЧТВ. Только у ЧАСК пациентов при лечении повысилось содержание АТ III. В целом, исходя из сниженного ТВ и АЧТВ, можно заключить, что при ОКС сохраняется повышенный риск тромбообразования. Исключение составляют пациенты с ЧАСК, имеющие повышение количества АТ III, что отражает увеличение антикоагуляционной активности крови.

Независимо от чувствительности к АСК, активность дегидрогеназ-тромбоцитов при ОКС отличается от контроля. Вместе с тем, принципиальное значение имеют отличия в метаболизме тромбоцитов у рАСК и ЧАСК пациентов. Исследуемые ферменты занимают ключевые позиции на разных метаболических путях клетки, характеризуя основные обменные процессы и тем самым влияя на функциональные возможности тромбоцитов [5,6]. Так, ГбФДГ является ключевым и инициализирующим ферментом пентозофосфатного цикла, от активности которого зависит широкий спектр синтетических процессов, в том числе и синтез углеводной составляющей мембранных рецепторов [6, 10]. При этом у рАСК пациентов в 1-е сут ОКС активность фермента ниже не только контрольного диапазона, но и уровня, выявленного у ЧАСК пациентов, что может отразиться на агрегационной активности тромбоцитов. Пентозофосфатный цикл является основным конкурентом гликолиза за субстрат [6]. Снижение уровня оттока на пентозофосфатный цикл должно привести к повышению интенсивности анаэробного окисления глюкозы. Действительно, в 1-е сут ОКС выявляется повышение анаэробной активности ЛДГ (НАДН-ЛДГ), характеризующей активность терминальных реакций гликолиза. У ЧАСК пациентов через 10 сут активность фермента сохраняется, тогда как у рАСК пациентов снижается до контрольного уровня, что может быть связано с повышением активности ГбФДГ.

Стимуляция субстратного потока по гликолизу может осуществляться через ГЗФДГ – фермент, принимающий участие в процессах липидного катаболизма и глицеролфосфатном челночном механизме [11, 12]. Однако у больных ОКС активность данного фермента снижена независимо от чувствительности к АСК. Понижение активности НАДФМДГ в дебюте ОКС и на фоне терапии ведет к нарушению внутриклеточного липидного метаболизма и катаболизма ксенобиотиков [13].

Тромбоциты являются клетками, в которых сохранились и функционируют митохондрии [14, 15]. Биоэнергетика данного типа клеток определяется не только анаэробным окислением глюкозы, но и аэробными процессами. Известно, что интенсивность аэробного дыхания во многом определяется активностью цикла трикарбоновых кислот, регуляторными ферментами которого являются дегидрогеназы [6]. У рАСК пациентов

недостаточность цикла трикарбоновых кислот определяется только ферментом конечного этапа (МДГ), а у ЧАСК пациентов – ферментом начального (НАДИЦДГ) и конечного этапа (МДГ). При этом у ЧАСК пациентов наблюдается тенденция к восстановлению активности МДГ в процессе лечения. Состояние аэробного дыхания зависит не только от интенсивности субстратного потока по циклу Кребса, но и определяется уровнем водородного градиента в митохондриях, который, в свою очередь, поддерживается малат-аспартатным шунтом. Ключевую реакцию малат-аспартатного шунта катализирует НАДН-МДГ [16, 17]. У ЧАСК и рАСК пациентов активность НАДН-МДГ в тромбоцитах снижена как в 1-е сут, так и на 10-е сут лечения.

Стимуляция субстратного потока по циклу трикарбоновых кислот может осуществляться за счет аэробного гликолиза через НАД-зависимую лактатдегидрогеназу (ЛДГ). У ЧАСК и рАСК пациентов активность ЛДГ в тромбоцитах в 1-е сут ОКС снижена и продолжает понижаться к 10-м сут лечения. Следовательно, у больных ОКС с некрозом миокарда понижено стимулирование аэробного дыхания через аэробный гликолиз в тромбоцитах, независимо от чувствительности к АСК.

Важную роль в системе внутриклеточного метаболизма играет обмен азота. Ключевыми ферментами обмена азота являются НАД- и НАДФ-зависимые глутаматдегидрогеназы, которые также осуществляют субстратное и коферментное взаимодействие между циклом трикарбоновых кислот и реакциями аминокислотного обмена [6]. В тромбоцитах представлены и НАД- и НАДФ-зависимые глутаматдегидрогеназы [1, 5]. Обнаружено, что если активность НАД-ГДГ в тромбоцитах при ОКС соответствует контрольному уровню, то активность НАДН-ГДГ ниже, чем у лиц контрольной группы, независимо от чувствительности к АСК. Подобное соотношение активности НАД-зависимой глутаматдегидрогеназы определяет повышенный НАД-зависимый отток субстратов с цикла трикарбоновых кислот на реакции аминокислотного обмена. Активность НАДФ-ГДГ в тромбоцитах при ОКС снижена относительно контрольного диапазона в 1-е и 10-е сут. Активность НАДФН-ГДГ в тромбоцитах ЧАСК пациентов в 1-е сут ОКС значительно снижена как относительно контроля, так и уровня, выявленного у рАСК пациентов. Но на 10-е сут лечения у ЧАСК пациентов наблюдается восстановление активности данной ферментативной реакции до контрольного уровня. У рАСК пациентов в 1-е сут ОКС активность НАДФН-ГДГ соответствует контрольному диапазону, но на 10-е сут лечения выявляется значительное снижение активности. Можно заключить, что у ЧАСК пациентов в 1-е сут ОКС снижен уровень НАДФ-зависимого субстратного обмена между циклом Кребса и реакциями аминокислотного обмена, то-

гда как на 10-е сут лечения превалирует отток субстратов с энергетических процессов на аминокислотный обмен. У рАСК пациентов в 1-е сут ОКС наблюдается превалирование НАДФ-зависимого оттока субстратов на реакции аминокислотного обмена, тогда как на 10-е сут лечения выявляется снижение НАДФ-зависимого субстратного взаимодействия между аминокислотным обменом и цитратным циклом.

В целом можно заключить, что основными метаболическими признаками резистентности к АСК при ОКС являются следующие изменения в обменных процессах тромбоцитов: во-первых, выраженная недостаточность пентозофосфатного цикла (за счет очень низкой активности Г6ФДГ) и, соответственно, ингибирование реакций макромолекулярного синтеза. Во-вторых, у рАСК пациентов наблюдается относительно более интенсивный субстратный поток по циклу трикарбоновых кислот. Подобная особенность энергетического обмена тромбоцитов у рАСК пациентов определяет необходимость постоянного притока субстратов на цикл Кребса. Однако у рАСК пациентов, так же, как и у чАСК пациентов, в тромбоцитах повышен уровень анаэробного гликолиза, что определяется высокой анаэробной активностью ЛДГ и, соответственно, последующим выходом лактата из клетки. Единственный механизм внутриклеточного метаболизма лактата связан с аэробной активностью ЛДГ, которая окисляет лактат до пирувата, последний из которых может быть использован в широком спектре метаболических процессов, в том числе, и в аэробных реакциях [6]. В третьих, у рАСК пациентов снижена аэробная активность, что характеризует низкий уровень обмена лактата в тромбоцитах. И, в-четвертых, при резистентности к АСК выявляется усиление НАДФ-зависимого субстратного обмена между циклом трикарбоновых кислот и реакциями аминокислотного обмена (через НАДФГДГ). Необходимо отметить, что НАДФ-зависимая глутаматдегидрогеназа определяется как вспомогательный фермент лимонного цикла [18].

Данное исследование имеет ограничение: через 10 дней двойной терапии АСК и клопидогрелом изучались гемостаз и метаболизм тромбоцитов только у резистентных и чувствительных к АСК пациентов. При этом не исследовалась резистентность и чувствительность к клопидогрелу.

Заключение

У пациентов с ОКС в динамике лечения и в зависимости от чувствительности к АСК обнаружены характерные особенности в состоянии сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, выражающиеся в повышении АДФ-индуцированной агрегационной способности тромбоцитов, в снижении их количества и повышении активности фактора Виллебранда у резистентных к АСК больных в 1-е сут ОКС. На 10-е сут лечения риск тромбообразования у данной категории пациентов сохраняется за счет уже выявленных нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и повышения спонтанной агрегационной способности тромбоцитов. У чАСК пациентов при лечении наблюдается повышение количества тромбоцитов и активности фактора Виллебранда. Состояние коагуляционного гемостаза при ОКС на 1-е и 10-е сут лечения характеризуется активацией начальной стадии свертывания с увеличением длительности свертывания и значительным снижением содержания Д-димера. Однако у чАСК пациентов на 10 сут после ОКС выявляется повышение содержания АТ III. Особенностью метаболизма тромбоцитов у резистентных к АСК пациентов с ОКС является очень низкая активность пентозофосфатного цикла и аэробная активность ЛДГ, а также относительно более высокая, чем при чувствительности к АСК, интенсивность аэробного дыхания и уровень НАДФ-зависимого субстратного обмена между циклом трикарбоновых кислот и реакциями аминокислотного обмена. Представляется перспективным более детальное изучение метаболизма тромбоцитов у пациентов с разными формами ИБС, что, возможно, позволит синтезировать субстанции, контролирующие агрегационную активность тромбоцитов через коррекцию активности пентозофосфатного цикла и гликолиза, отвечающих за пластические и энергетические процессы в клетке.

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. Grinshtein Yu.I., Savchenko A.A., Grinshtein I.Yu., Savchenko E.A. Features of hemostasis, platelet metabolic activity and the frequency of aspirin resistance in patients with chronic heart failure after coronary artery bypass grafting. *Cardiology* 2008; 48(6):51-56. In Russian (Гринштейн Ю.И.; Савченко А.А.; Гринштейн И.Ю.; Савченко Е.А. Особенности гемостаза, метаболической активности тромбоцитов и частота резистентности к аспирину у больных с хронической сердечной недостаточностью после аортокоронарного шунтирования. *Кардиология* 2008; 48(6):51-56).
2. Liu X.F., Cao J., Fan L., Liu L., Li J., Hu G.L., Hu Y.X., Li X.L. Prevalence of and risk factors for aspirin resistance in elderly patients with coronary artery disease. *J Geriatr Cardiol* 2013; 10 (1): 21-7.
3. ESC Guidelines For the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2011; 32: 2999-3054.
4. Grinshtein Yu.I., Filonenko I.V., Savchenko A.A. et al. A method for diagnosing resistance to acetylsalicylic acid. Patent № 2413953 Russia, MPK G01N 33/86 (2006.01). Published 10.03.2009, Bul. № 7. Russian (Гринштейн Ю.И.; Филоненко И.В.; Савченко А.А. и др. Способ диагностики резистентности к ацетилсалициловой кислоте. Патент № 2413953 РФ, МПК G01N 33/86 (2006.01). Опубл. 10.03.2009, Бюл. № 7).
5. Savchenko E.A.; Savchenko A.A.; Gerasimchuk A.N.; Grishchenko D.A. Evaluation of the metabolic status of platelets in normal and ischemic heart disease. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika* 2006; 5: 33-6. Russian (Савченко Е.А.; Савченко А.А.; Герасимчук А.Н.; Грищенко Д.А. Оценка метаболического статуса тромбоцитов в норме и при ишемической болезни сердца. *Клиническая лабораторная диагностика* 2006; 5: 33-6).
6. Severin E.S., Alejnikova T.L., Osipov E.V., Silaeva S.A. Biological chemistry. Moscow: MIA; 2008. In Russian (Северин Е.С., Алейникова Т.Л., Осипов Е.В., Силаева С.А. Биологическая химия. М.: МИА; 2008).
7. Borna C., Lazarowski E.; van Heusden C. et al. Resistance to aspirin is increased by ST-elevation myocardial infarction and correlates with adenosine diphosphate levels. *Thromb J* 2005; 3: 10.
8. Grinshtein Yu.I.; Kosinova A.A.; Grinshtein I.Yu. The possible causes and mechanisms of development of secondary acetylsalicylic acid resistance. *Rossijskie medicinskie vesti* 2013; 2: 4-13. Russian (Гринштейн Ю.И.; Косинова А.А.; Гринштейн И.Ю. Возможные причины и механизмы развития вторичной резистентности к ацетилсалициловой кислоте. *Российские медицинские вести* 2013; 2: 4-13).
9. Chakroun T.; Gerotziakas G.; Robert F. et al. In vitro aspirin resistance detected by PFA-100 closure time: pivotal role of plasma von Willebrand factor. *Br J Haematol* 2004; 124 (1): 80-5.
10. Luzzatto L., Nannelli C., Notaro R. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016; 30(2): 373-93.
11. Sato T., Morita A., Mori N., Miura S. Glycerol 3-phosphate dehydrogenase 1 deficiency enhances exercise capacity due to increased lipid oxidation during strenuous exercise. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 457(4): 653-8.
12. Sledzinski T., Korczynska J., Goyke E., et al. Association between cytosolic glycerol 3-phosphate dehydrogenase gene expression in human subcutaneous adipose tissue and BMI. *Cell Physiol Biochem* 2013; 32(2): 300-9.
13. Liu L., Shah S., Fan J., et al. Malic enzyme tracers reveal hypoxia-induced switch in adipocyte NADPH pathway usage. *Nat Chem Biol* 2016; 12(5): 345-52.
14. Garcia-Souza L.F., Oliveira M.F. Mitochondria: biological roles in platelet physiology and pathology. *Int J Biochem Cell Biol* 2014; 50: 156-60.
15. Wang Z., Wang J., Xie R., et al. Mitochondria-derived reactive oxygen species play an important role in Doxorubicin-induced platelet apoptosis. *Int J Mol Sci* 2015; 16 (5): 11087-100.
16. Korla K., Vadlakonda L., Mitra C.K. Kinetic simulation of malate-aspartate and citrate-pyruvate shuttles in association with Krebs cycle. *J Biomol Struct Dyn* 2015; 33(11): 2390-403.
17. Wang C., Chen H., Zhang J., et al. Malate-aspartate shuttle mediates the intracellular ATP levels, antioxidation capacity and survival of differentiated PC12 cells. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2014; 6(2): 109-14.
18. Lee Y.J., Kim K.J., Kang H.Y., et al. Involvement of GDH3-encoded NADP+-dependent glutamate dehydrogenase in yeast cell resistance to stress-induced apoptosis in stationary phase cells. *J Biol Chem* 2012; 287(53): 44221-33.

About the Authors:

Igor Yu. Grinshtein – MD, PhD, Teaching Assistant, Chair of Outpatient Therapy and Family Medicine, Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voyno-Yasenetsky

Andrey A. Savchenko – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Cell-Molecular Physiology and Pathology, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Russian Academy of Medical Sciences; Head of Chair of Physiology named after Prof. A.T. Pshonik, Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voyno-Yasenetsky

Yuri I. Grinshtein – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy, Institute of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voyno-Yasenetsky

Marina M. Petrova – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Outpatient Therapy, Family Medicine and Healthy Lifestyle, Vice-rector for Scientific Work, Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voyno-Yasenetsky

Сведения об авторах:

Гринштейн Игорь Юрьевич – к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Савченко Андрей Анатольевич – д.м.н., профессор, зав. лабораторией клеточно-молекулярной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН; зав. кафедрой физиологии им. проф. А.Т. Пшоники КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

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

Петрова Марина Михайловна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом ПО, проректор по научной работе КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Статины во вторичной профилактике фибрилляции предсердий

Валерий Иванович Подзолков, Аида Ильгизовна Тарзиманова*,
Радик Габдуллин

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

Цель. Изучить влияние терапии atorvastатином на прогрессирование аритмии у больных артериальной гипертензией с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП) при многолетнем проспективном наблюдении.

Материал и методы. В исследование включено 65 пациентов с пароксизмальной формой ФП. В зависимости от уровня показателей липидного обмена пациенты распределены в 2 группы: 33 больных I группы принимали atorvastatin (10-40 мг/сут), а 32 пациента II группы (контроль) статины не принимали. Проспективное наблюдение за больными проводилось с 2011 по 2015 г., эволюцию клинического течения ФП оценивали на основании подсчета количества приступов аритмии за 3 мес. Прогрессированием аритмии считали: увеличение частоты пароксизмов аритмии за последние 3 мес; появление длительно персистирующих приступов ФП или постоянной формы ФП.

Результаты. У 14 (42%) больных I группы и 13 (41%) пациентов II группы за 4 года наблюдения было отмечено увеличение частоты и продолжительности приступов ФП. Прогрессирование ФП в более устойчивые формы наблюдалось одинаково часто в I и во II группах. Среднее значение прогрессии аритмии составило 10,5% в год у пациентов I группы и 10,3% во II группе. Значимых различий между группами в прогрессии ФП в более устойчивые формы выявлено не было ($p=0,2$).

Заключение. Назначение atorvastатина пациентам с АГ и пароксизмальной формой ФП не приводило к изменению частоты и продолжительности приступов аритмии. Среднее значение прогрессии пароксизмальной формы ФП в более устойчивые формы при проспективном наблюдении оказалось сопоставимым вне зависимости от приема atorvastатина.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, статины, вторичная профилактика.

Для цитирования: Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Гатаулин Р.Г. Статины во вторичной профилактике фибрилляции предсердий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(5):517-521. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-517-521

Statins in Secondary Prevention of Atrial Fibrillation

Valery I. Podzolkov, Aida I. Tarzimanova*, Radik G. Gataulin
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Aim. To study the effect of atorvastatin on the progression of the arrhythmia in hypertensive patients with paroxysmal atrial fibrillation (AF) in the long-term follow-up.

Material and methods. Patients with paroxysmal AF ($n=65$) were included into the study. The patients were divided into two groups depending on the level of lipid metabolism: group I ($n=33$) received atorvastatin (10-40 mg/day), and control group II ($n=32$) did not take statins. The duration of follow-up was 4 years. The evolution of the AF clinical course was evaluated by the number of arrhythmia episodes for 3 months. Increase in the frequency of paroxysms of AF over the past 3 months, the appearance of the long-standing persistent AF or permanent AF considered as the arrhythmia progression.

Results. The increase in rate and duration of AF episodes was found in 14 (42%) patients of group I and in 13 (41%) patients of group II. Progression of AF was observed with equal frequency in groups I and II. The average value of arrhythmia progression was 10.5% per year in patients of group I and 10.3% in group II. Significant differences between groups in the progression of AF were not found ($p=0.2$).

Conclusion. Atorvastatin in hypertensive patients with paroxysmal AF did not lead to a change in rate and duration of arrhythmia paroxysms. The average value of paroxysmal AF progression was comparable regardless of atorvastatin use.

Keywords: atrial fibrillation, statins, secondary prevention.

For citation: Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I., Gataulin R. G. Statins in Secondary Prevention of Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(5):517-521. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-517-521

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

В настоящее время фибрилляция предсердий (ФП) признается в качестве неоднородной клинической и электрофизиологической единицы с различными механизмами, триггерами, субстратами возникновения и поддержания аритмии, что требует различных подхо-

дов к ее лечению и профилактике. Вместе с тем в большинстве случаев лечение ФП остается симптоматической, включая в себя как профилактическую антикоагулянтную, так и различные варианты фармакологической терапии [1]. Первая имеет низкую эффективность

Received / Поступила: 27.06.2016

Accepted / Принята в печать: 23.09.2016

и связана с высоким риском побочных явлений. Эти ограничения в применении антиаритмических препаратов привели к использованию нефармакологических методов лечения и к разработке специфических терапевтических стратегий, направленных на предотвращение развития электрофизиологической среды, поддерживающей аритмию [2].

В последние годы были получены данные о влиянии на частоту возникновения и рецидивирования ФП лекарственных препаратов, не обладающих непосредственными антиаритмическими свойствами. Данное направление лечения получило название «upstream» или «дополнительная» терапия, в дословном переводе «терапия, направленная против течения» или, точнее, «не лежащая в рамках привычной антиаритмической терапии» [1]. К данной группе препаратов относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты альдостерона и статины [2-9]. Все эти лекарственные средства могут воздействовать на патогенетические механизмы ФП, поэтому, в отличие от антиаритмической терапии, которая носит в большей степени симптоматический характер в лечении ФП, «upstream» терапия может называться патогенетической.

Профилактический эффект статинов при ФП связывают с улучшением обмена липидов; улучшением эндотелиальной функции; противовоспалительным, антиоксидантным действием; изменением текучести мембран и проводимости ионных каналов [2-4]. Статины принимают участие в регуляции активности различных металлопротеиназ, что может играть роль в регуляции структурного ремоделирования при ФП. На животных моделях ФП статины подавляли электрическое и структурное ремоделирование предсердий и препятствовали развитию аритмии.

Однако, несмотря на большое количество экспериментальных исследований, доказывающих положительное влияние статинов в первичной профилактике ФП [5-9], нет убедительных данных, что их назначение пациентам с пароксизмальной формой ФП уменьшает частоту рецидивов ФП или способствует замедлению прогрессии аритмии в более устойчивые формы.

Цель исследования: изучить влияние терапии аторвастатином на прогрессирование аритмии у больных АГ с пароксизмальной формой ФП при многолетнем проспективном наблюдении.

Материал и методы

В исследование включено 65 больных АГ с пароксизмальной формой ФП в возрасте от 42 до 67 лет. Критерием включения пациентов в исследование было наличие у больных АГ документированного пароксизма ФП, подтвержденного при электрокардиографическом исследовании (ЭКГ) или мониторингировании

ЭКГ по Холтеру. Критериями исключения были: симптоматический характер АГ, стенокардия напряжения I-IV функционального класса; инфаркт миокарда в анамнезе; острый коронарный синдром; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IV функционального класса; воспалительные заболевания сердца: эндокардиты, перикардиты, миокардиты; ревматические и врожденные пороки сердца; тяжелая патология почек, печени; анемии; инфаркт миокарда или мозговой инсульт в анамнезе: ожирение III степени; любые нарушения функции щитовидной железы; онкологические заболевания, беременность, психические заболевания, злоупотребление алкоголем. До начала исследования пациенты подписывали информированное согласие. Проведение исследования было одобрено Локальным Комитетом по этике (протокол №07-11 от 15.07.2011 г.).

В зависимости от уровня показателей липидного обмена пациенты были распределены в 2 группы: 33 больных I группы принимали аторвастатин в суточной дозировке 10-40 мг с титрацией дозы препарата, 32 пациента II группы (группа сравнения) статины не принимали.

Проспективное наблюдение за больными проводилось с 2011 г. по 2015 г., и включало телефонные контакты с пациентами каждые 3 мес, ежегодное проведение клинического и лабораторно-инструментального обследования: эхокардиографии, суточного мониторингирования ЭКГ по Холтеру. Эволюцию клинического течения ФП оценивали на основании подсчета количества приступов аритмии за 3 мес, а также по результатам суточного мониторингирования ЭКГ по Холтеру. Прогрессированием аритмии считали: двукратное увеличение частоты пароксизмов аритмии за последние 3 мес; появление длительно персистирующих приступов ФП или постоянной формы ФП.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с помощью программы Statistica 8.0 с использованием стандартных статистических методов обработки информации. Статистический анализ проводился с использованием t-критерия Стьюдента для непрерывных переменных и точный тест Фишера для категориальных переменных. Показатель прогрессии аритмии определялся методом Каплана-Майера. Значимыми считали результат статистических исследований при вероятности ошибки $p < 0,05$, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях. Данные представлены в виде $M \pm SD$.

Результаты

Средний возраст участников исследования составил $55,2 \pm 2,8$ лет, средняя продолжительность наблюдения – $48,5 \pm 6,3$ месяцев. Клинико-демографическая ха-

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных

Параметр	I группа (n=33)	II группа (n=32)
Возраст, лет	55,5±4,2	54,6±2,3
Мужчины, n (%)	23 (70)	20 (63)
Длительность пароксизмальной ФП, лет	2,5±1,1	2,1±1,8
Артериальная гипертензия, n (%)		
1 степень	4 (12)	5 (16)
2 степень	16 (48)	18 (56)
3 степень	13 (39)	9 (28)
ХСН (NYHA), n (%)	16 (48)	15 (47)
I ФК	7 (21)	5 (16)
II ФК	9 (27)	10 (31)
Сахарный диабет, n (%)	5 (16)	6 (19)
ХОБЛ, n (%)	3 (9)	2 (6)
Индекс массы тела (кг/м ²)	24±3,1	25±2,5
Курение, n (%)	10 (30)	9 (28)
CHA ₂ DS ₂ -VASC, баллы	2,1±0,3	1,9±0,4
p>0,05 для всех параметров		
Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное		
ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность;		
ФК – функциональный класс; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких		

характеристика пациентов изучаемых групп представлена в табл. 1.

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, длительности существования ФП. Значимых раз-

личий между группами по степени повышения артериального давления выявлено не было.

Проводимая фармакотерапия для профилактики рецидивов ФП или контроля частоты желудочковых сокращений у пациентов изучаемых групп представлена в табл. 2. Значимых отличий в назначении антиаритмической терапии выявлено не было.

Для достижения целевых значений АГ пациентам назначались антигипертензивные препараты. Большая часть больных принимали иАПФ – 18 (55%) и 16 (50%), соответственно, а комбинированная терапия проводилась 15 (45%) больным в I группе и 13 (41%) пациентам II группы. Значимого различия между группами в приеме антикоагулянтов выявлено не было.

У пациентов I группы исходно наблюдались значительно более высокие значения показателей липидного обмена при сравнении с больными II группы: уровень общего холестерина плазмы составил, соответственно, 6,8±0,8 и 4,9±0,9 ммоль/л, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – 4,3±0,8 и 3,0±0,7 ммоль/л (p<0,05 для обоих).

Через 4 года наблюдения у всех больных I группы, принимавших аторвастатин, наблюдалось значимое уменьшение уровня общего холестерина с 6,8±0,8 до 4,3±0,3 ммоль/л (p=0,0001) и ЛПНП с 4,3±0,8 до 2,8 ммоль/л (p=0,0002), соответственно. В группе сравнения значимого изменения показателей липидного обмена не было: уровень общего холестерина незначительно увеличился с 4,9±0,9 до 5,0±0,4 ммоль/л, ЛПНП с 3,0±0,7 до 3,1±0,9 ммоль/л.

Несмотря на значимое уменьшение уровня общего холестерина и ЛПНП, в I группе не наблюдалось

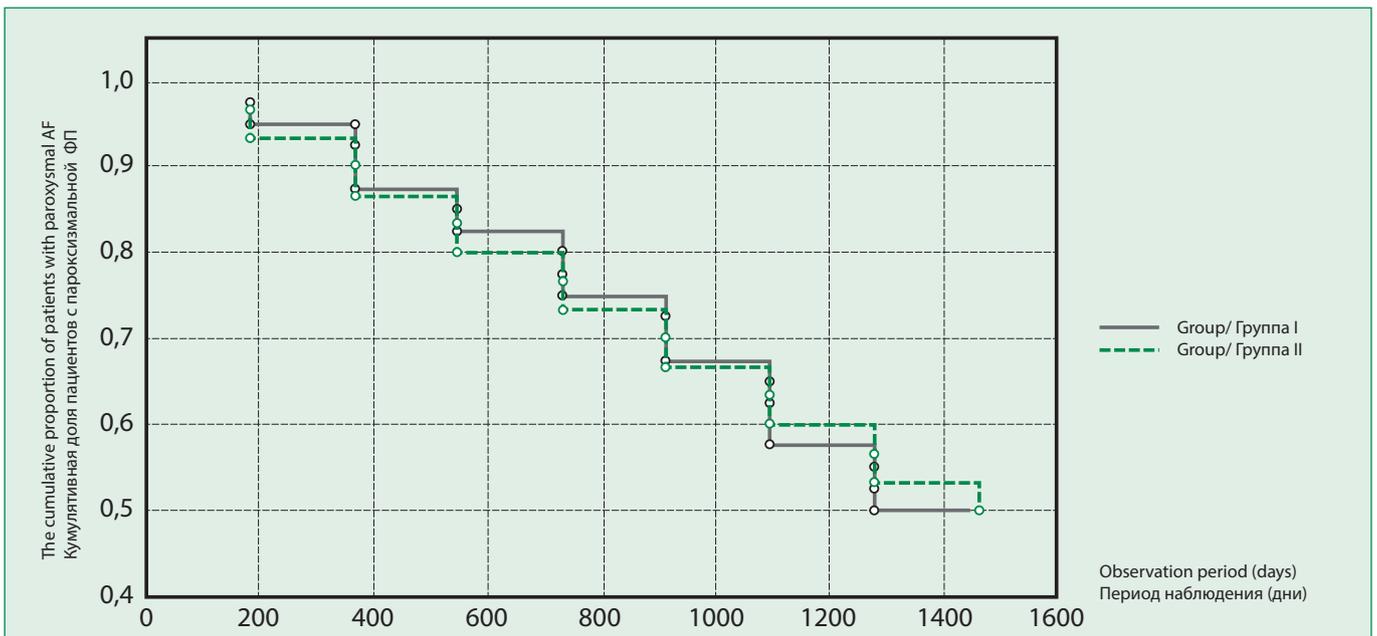


Figure 1. Kaplan-Meier progression of paroxysmal AF in persistent or permanent AF in Groups I and II (p=0.2)

Рисунок 1. Кривые Каплана-Майера прогрессирования ФП из пароксизмальной в персистирующую или постоянную формы в I и II группах (p=0,2)

Table 2. Pharmacotherapy in the study groups

Таблица 2. Фармакотерапия в исследуемых группах

Препарат/группа препаратов	I группа (n=33)	II группа (n=32)
Пропафенон, n (%)	7 (21)	6 (19)
Соталол, n (%)	5 (15)	5 (15)
Амиодарон, n (%)	7 (21)	7 (22)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	14 (42)	14 (44)
Ингибиторы АПФ, n (%)	18 (55)	16 (50)
Блокаторы рецепторов к ангиотензину, n (%)	5 (15)	4 (13)
Диуретики, n (%)	7 (21)	6 (19)
Антагонисты кальция	8 (24)	7 (22)
Антикоагулянты	17 (52)	16 (50)
p>0,05 для всех параметров		

уменьшение частоты пароксизмов ФП. При проведении корреляционного анализа не установлено взаимосвязей между частотой приступов ФП и уровнем липидов плазмы крови.

За время наблюдения пациенты I группы регулярно принимали исследуемый препарат, нежелательных явлений и изменений базисной терапии не было.

У 14 (42%) больных I группы и 13 (41%) пациентов II группы за 4 года наблюдения было отмечено увеличение частоты и продолжительности приступов ФП. Прогрессирование ФП в более устойчивые формы наблюдалось одинаково часто в I и во II группах. Среднее значение прогрессии аритмии составило 10,5% в год у пациентов I группы и 10,3% во II группе. Значимых различий между группами в прогрессии ФП в более устойчивые формы выявлено не было (p=0,2), что иллюстрирует рис. 1.

Table 3. AF progression factors in the study groups

Таблица 3. Факторы прогрессирования ФП в исследуемых группах

Факторы прогрессирования	I группа		II группа	
	Прогрессирование ФП (IA подгруппа; n=14)	Без прогрессирования ФП (IB группа; n=19)	Прогрессирование ФП (IIA подгруппа; n=13)	Без прогрессирования ФП (IIB группа; n=19)
Возраст, лет	63,4±2,4	52,3±3,2**	62,3±2,6	51,9±2,3**
ХСН, n (%)	12(86)	4 (21)**	12 (92)	3 (16)***
Сахарный диабет, n (%)	2 (14)	3 (16)	3 (23)	3 (16)
ХОБЛ, n (%)	2 (14)	1 (5)	1 (8)	1 (5)
ИМТ, кг/м ²	25,4±3	24,1±4	26,2±4	23,9±3
Стратегия контроля ЧЖС, n (%)	7 (50)	7 (37)	8 (62)	6 (32)
ЛП, мм	43±11	40±9	42±10	39±9
ИММ ЛЖ, г/м ²	161,2±21,3	111,1±34,3***	152,3±27,6	102,6±30,1***
ФВ ЛЖ, %	63±5	68±4	65±4	69±6
p<0,01, *p<0,001 по сравнению с подгруппой A той же группы				
ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИМТ – индекс массы тела; ЧЖС – частота желудочковых сокращений; ЛП – левое предсердие; ИММ – индекс массы миокарда; ЛЖ – левый желудочек; ФВ – фракция выброса				

Для выявления наиболее значимых факторов прогрессирования аритмии исследуемые группы были разделены на 4 подгруппы: IA и IIA подгруппы составили пациенты с прогрессированием ФП в более устойчивые формы, IB и IIB подгруппы – больные без прогрессирования ФП. Сравнение подгрупп по основным факторам прогрессирования на момент включения пациентов в исследование представлено в табл. 3.

Следует отметить, что пациенты с прогрессированием ФП были значимо старше, а частота ХСН среди них была больше, чем у пациентов без прогрессирования аритмии. Число пациентов с сахарным диабетом и ХОБЛ, а также значение ИМТ не имели значимых различий между группами.

Стратегия контроля ЧЖС назначалась одинаково часто пациентам с прогрессированием аритмии и без прогрессирования ФП.

Независимым фактором риска прогрессирования ФП в более устойчивые формы считают гипертрофию левого желудочка. При выполнении эхокардиографии было обнаружено, что у пациентов с прогрессированием ФП индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ) был значимо выше, чем у пациентов без прогрессирования аритмии. Размер левого предсердия и фракция выброса левого желудочка не имели значимых различий между группами.

Обсуждение

Назначение статинов в профилактике ФП является предметом дискуссии и имеет ряд сторонников и их оппонентов. Наиболее крупный метаанализ по изучению аторвастатина в первичной и вторичной профилактике ФП был опубликован Yang Q. и соавт. в 2014 г. [10]. Метаанализ включал 18 рандомизированных исследований

(n=9952), целью которых было изучить влияние терапии аторвастатином на развитие и рецидивирование ФП. В 10 исследованиях оценивался эффект аторвастатина в первичной профилактике ФП, 8 исследований было посвящено изучению вторичной профилактики аторвастатина на частоту рецидивирования ФП.

Результаты мета-анализа показали, что в первичной профилактике аторвастатин уменьшает риск развития новых случаев ФП в послеоперационном периоде аорто-коронарного шунтирования [отношение шансов (ОШ) 0,44; доверительный интервал 0,29-0,68, $p=0,0002$], но не влияет на развитие новых приступов ФП у пациентов без предшествующих коронарных вмешательств (ОШ=0,97; 95% доверительный интервал 0,59-1,58; $p=0,89$). Во вторичной профилактике ФП аторвастатин не уменьшал частоту рецидивов ФП после электрической кардиоверсии и не влиял на количество приступов при назначении антиаритмических лекарственных препаратов [10].

Ретроспективный анализ подисследования Euro Heart Survey (2010), в который были включены 1219 пациентов с пароксизмальной формой ФП, позволил выделить наиболее значимые факторы прогрессии ФП и обосновать шкалу риска перехода пароксизмальной ФП в перманентную форму [11]. Прогрессирование аритмии было связано с возрастом, наличием ХСН, предшествующей тромбоэмболии или инсульта, хронической обструктивной болезни легких и АГ.

Результаты нашего исследования не обнаружили значимого снижения частоты рецидивов ФП при на-

значении аторвастатина пациентам АГ с пароксизмальной формой ФП. Несмотря на длительный прием статинов, у 14 (42%) пациентов через 4 года наблюдения была диагностирована прогрессия аритмии из пароксизмальной формы ФП в персистирующую или постоянную форму. Среднее значение прогрессии аритмии составило 10,5% в год у пациентов, принимающих аторвастатин, и было сопоставимо с аналогичным показателем в группе сравнения - 10,3% ($p=0,2$).

Наиболее значимыми факторами прогрессии ФП в более устойчивые формы у больных АГ в нашей работе были: возраст пациентов, наличие ХСН и гипертрофия левого желудочка. Назначение аторвастатина не влияло на прогрессирование аритмии.

Закключение

Назначение аторвастатина пациентам АГ с пароксизмальной формой ФП не оказывало значимого влияния на частоту и продолжительность приступов аритмии. Среднее значение прогрессии пароксизмальной формы ФП в более устойчивые формы при проспективном наблюдении составило 10,5% в год у пациентов, принимающих аторвастатин, и 10,3% в группе сравнения, и не имело значимых различий между группами.

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. 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(10):1360-420.
2. Savelieva I., Camm A.J. Statins and polyunsaturated fatty acids for treatment of atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5: 30-41.
3. Savelieva I., Kourliouros A., Camm J. Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2010; 381: 1-13.
4. Santangeli P., Ferrante G., Pelargonio G., et al. Usefulness of statins in preventing atrial fibrillation in patients with permanent pacemaker: a systematic review. *Europace* 2010; 12: 649-54.
5. Patti G., Chello M., Candura D., et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation* 2006; 114: 1455-61.
6. Liakopoulos O.J., Choi Y.H., Kuhn E.W., et al. Statins for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic literature review. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 678-86e1.
7. Almroth H., Hoglund N., Boman K., et al. Atorvastatin and persistent atrial fibrillation following cardioversion: a randomized placebo-controlled multicentre study. *Eur Heart J* 2009; 30: 827-33.
8. Fauchier L., Pierre B., de Labriolle A., et al. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC* 2008; 51: 828-35.
9. Liu T., Li L., Korantzopoulos P., et al. Statin use and development of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies. *Int J Cardiol* 2008; 126: 160-70.
10. Yang Q., Qi X1, Li Y. The preventive effect of atorvastatin on atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14:99.
11. De Vos C.B., Pisters R., Nieuwlaet R et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation. *JACC* 2010; 55(8): 725-31.

About the Authors:

Valery I. Podzolkov – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy #2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Aida I. Tarzimanova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy #2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Radik G. Gataulin – Student, Center of Innovative Educational Programs «Medicine of the Future», I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Сведения об авторах:

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

Тарзиманова Аида Ильгизовна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии №2 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Гатаулин Радик Габдуллович – студент Центра инновационных образовательных программ «Медицина будущего» Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Гипертрофическая кардиомиопатия и синдром дисплазии соединительной ткани, варианты сочетанной патологии

Юрий Никитич Беленков, Елена Витальевна Привалова,
Вера Юрьевна Каплунова*, Ирина Сергеевна Чекнева,
Юлия Игоревна Найманн, Мария Владимировна Кожевникова,
Гаянэ Андронникова Шакарьянц, Алексей Сергеевич Лишута

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

Цель. Изучить структуру сопутствующей патологии, прежде всего, синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани (СДСТ) у больных гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) для определения алгоритма комплексного обследования больных.

Материал и методы. Обследовали 186 пациентов с ГКМП (88 мужчин и 78 женщин). Диагноз ГКМП устанавливали согласно действующим рекомендациям; при отсутствии фенотипических проявлений, проводили молекулярно-генетическое исследование.

Всем пациентам выполнили эхокардиографическое исследование, а также стандартное обследование кардиологического пациента для выявления сопутствующих заболеваний. У 61 больного и 61 человека контрольной группы провели генотипирование полиморфизмов 12 генов модификаторов.

Результаты. Наиболее часто ГКМП сочеталась с миомой матки (52%), кардиальными и внекардиальными аномалиями развития (50%), заболеваниями щитовидной железы (37%). Сочетание ГКМП с различными вариантами дисплазии соединительной ткани отмечено в 17% случаев (пролапс митрального клапана – в 6,3%, пролапс трикуспидального клапана – 2,7%, дополнительные хорды – 4,5%, двухстворчатый аортальный клапан – 1,8%, повышенная трабекулярность левого желудочка – 3,6%, аневризма межпредсердной перегородки – 3,6%, дефект мембранозной части межжелудочковой перегородки – 1,8%).

Заключение. У больных ГКМП одной из наиболее частых сопутствующих нарушений является СДСТ. Оценка сочетания СДСТ с ГКМП, характер их генетической структуры и общности патогенеза требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, вариант течения, прогноз, синдром дисплазии соединительной ткани, полиморфизмы генов модификаторов.

Для цитирования: Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю., Чекнева И.С., Найманн Ю.И., Кожевникова М.В., Шакарьянц Г.А., Лишута А.С. Гипертрофическая кардиомиопатия и синдром дисплазии соединительной ткани, варианты сочетанной патологии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(5):522-527. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-522-527

Hypertrophic Cardiomyopathy and Connective Tissue Dysplasia Syndrome: Comorbidity Variants

Yury N. Belenkov, Elena V. Privalova, Vera Yu. Kaplunova*, Irina S. Chekneva, Yulia I. Najmann, Maria V. Kozhevnikova, Gayane A. Shakaryants, Alexey S. Lishuta
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Aim. To study the structure of co-morbidities, especially connective tissue undifferentiated dysplasia syndrome (CTDS), in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) to develop an algorithm of complex examination of patients.

Material and methods. Patients with HCM (n=186; 88 men and 78 women) were examined. The diagnosis of HCM was based on current guidelines; molecular genetic study was performed in the absence of phenotypic manifestations. Echocardiography and standard examination of cardiac patient were performed in all patients to identify comorbidities. Genotyping of polymorphisms of 12 modifying genes was performed in 61 patients and 61 people in the control group.

Results. HCM was most often associated with uterine myoma (52%), cardiac and extracardiac congenital malformations (50%), and thyroid diseases (37%). Combination of HCM with different variants of connective tissue dysplasia was found in 17% of patients (mitral valve prolapse – 6.3%, tricuspid valve prolapse – 2.7%, supplemental chords – 4.5%, bivalve aortic disease – 1.8%, increased left ventricular trabeculation – 3.6%, atrial septal aneurysm – 3.6%, membranous ventricular septal defect – 1.8%).

Conclusion. CTDS is one of the most often associated disorders in patients with HCM. The study of the association of CTDS and HCM, the nature of their genetic structure and similarity of pathogenesis require further study.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, disease variants, prognosis, connective tissue dysplasia syndrome, modifying genes polymorphisms.

For citation: Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Kaplunova V.Yu., Chekneva I.S., Najmann Yu.I., Kozhevnikova M.V., Shakaryants G.A., Lishuta A.S. Hypertrophic Cardiomyopathy and Connective Tissue Dysplasia Syndrome: Comorbidity Variants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(5):522-527. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-522-527

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

Received / Поступила: 08.04.2016

Accepted / Принята в печать: 02.09.2016

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – заболевание, обусловленное мутациями в генах, которые кодируют сократительные белки кардиомиоцитов. Морфологическими проявлениями ГКМП являются дезориентация и гипертрофия кардиомиоцитов, а также интерстициальный фиброз [1].

В настоящее время недостаточно изучена проблема сопутствующей патологии при ГКМП, хотя эти данные крайне важны, учитывая необходимость практически постоянной медикаментозной терапии и хирургической коррекции обструктивных форм заболевания у данных пациентов. Отсутствует система, характеризующая комплекс сопутствующей патологии при ГКМП, имеются лишь единичные сообщения по данному вопросу [2-12].

В исследованиях по оценке поражения сердца при синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани (СДСТ) в Российской популяции в большинстве случаев речь идет о единичных дополнительных хордах левого желудочка (ДХЛЖ) – 61,6%, две хорды выявлены в 15,5% случаев, а три – в 2,7% случаев. При этом наиболее часто отмечено наличие поперечного расположения хорд – 65,4% наблюдений, а продольное – в 2,5% случаев [3]. Итак, наиболее часто встречаются сочетанные малые аномалии сердца (МАС) в программе СДСТ – до 75%, при этом пролапс митрального клапана (ПМК) – до 68,5% и ДХЛЖ – до 65% [13, 14]. При больших проспективных исследованиях (более 2 тыс. человек), было выявлено, что в 21% случаев ДХЛЖ не сопровождаются другой патологией сердца, в 19% выявлено сочетание с ревматическим поражением сердца, еще в 19% – с атеросклеротическим поражением сердца, в 12% – с ПМК, в 5% – с дефектом межжелудочковой перегородки (МЖП) и в 5% – с дилатационной кардиомиопатией [3]. При этом фенотипическими внекардиальными признаками были кифосколиоз и повышенная растяжимость кожи. Пролапсы трикуспидального клапана в российской популяции отмечены в 3-5,5% случаях, при этом они чаще сочетаются с ПМК, а аневризмы межпредсердной перегородки (МПП) отмечены в 2-5% наблюдений. Описанные выше варианты поражения сердца при СДСТ являются факторами риска, прежде всего, для развития аритмий, что крайне важно при ГКМП, и присоединения инфекционного эндокардита [3-5, 15]. По результатам исследований Кадуриной Т.И. и соавт. выпущена монография «Дисплазия соединительной ткани», где систематизирован и классифицирован весь спектр патологии, характеризующей СДСТ. Помимо этого и наиболее известных феноменов с поражением сердца (синдром Марфана, Элерса-Данло, Лоеса-Диетза, первичная легочная гипертензия, двухстворчатый аортальный клапан) к дисплазии соединительной ткани были отнесены моногенные кардиомиопатии и

аритмии. В эту группу вошли: гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии, аритмогенная дисплазия правого желудочка (семейный вариант), болезнь Наксоза, стресс-индуцированная желудочковая тахикардия, синдромы длинного и короткого QT, включая синдром Бругады [6].

Целью настоящего исследования явился анализ структуры сопутствующей патологии, прежде всего СДСТ, у больных ГКМП для определения алгоритма комплексного обследования больных.

Материал и методы

Обследовано 186 пациентов с ГКМП (88 мужчин и 78 женщин). Диагноз ГКМП устанавливался согласно рекомендациям по диагностике и лечению больных ГКМП [16] на основании алгоритма обследования кардиологического больного. При отсутствии фенотипических проявлений проводилось молекулярно-генетическое исследование.

Эхокардиографическое исследование пациентам проводили на эхокардиографе Vivid 7 Dimension/Vivid 7 PRO версия 6.0.x (Германия) по методике двухмерной эхокардиографии с использованием М- и В-режимов, а также с использованием импульсно-волнового и непрерывно-волнового доплеровского режимов. Оценивали размеры камер сердца, основные показатели гипертрофии миокарда, в том числе – толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщину задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), показатели диастолической дисфункции, нарушения глобальной и локальной сократимости миокарда. На основании полученных данных производили вычисление следующих параметров согласно стандартизованным математическим формулам: масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), отношение между наполнением ЛЖ в диастолу (пик E) и систолу предсердий (пик A) – E/A, индекс объем-масса (ИОМ), предсердно-желудочковое отношение (ПЖО).

Все пациенты обследованы комплексно по алгоритму кардиологического больного с использованием методик для оценки сопутствующей патологии (рентгенография органов грудной клетки и позвоночного столба, ультразвуковые исследования, компьютерная томография, эндоскопические методы исследования).

У 61 больного (26 мужчин и 35 женщин) и 61 человека контрольной группы с подбором «один в один» проведено генотипирование полиморфизмов 12 генов модификаторов: ген эндотелиальной NO-синтазы (NOS3), ген эндотелина 1 (EDN1), ген рецептора эндотелина типа A (EDNRA), ген химазы (CMA1), ген ангиотензиногена (AGT), ген ангиотензина II рецептора типа 1 (AGTR1), ген матриксной металлопротеиназы 3 (MMP-3), ген тромбоцитарного гликопротеина IIIA (ITGB3), гены коагуляционных факторов F2, F5, F7.

В работе использовали образцы ДНК, выделенные из периферической крови. Проводилась полимеразная цепная реакция синтеза ДНК и рестрикционный анализ амплифицированных фрагментов ДНК. Амплификация была выполнена с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на термоциклере «Терцик» производства компании «ДНК технология» (Россия). Разделение амплифицированных фрагментов ДНК проводили при помощи электрофореза. После окончания электрофореза гель окрашивали раствором бромистого этидия и анализировали в проходящем ультрафиолетовом свете с использованием системы гель-видеодокументации «Vilber Lormat» (Германия).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием статистического пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Определение вида распределения для количественных признаков осуществлялось с помощью критерия Шапиро-Уилка. При сравнении групп по количественному признаку в случае соответствия его нормальному распределению использовался t-критерий Стьюдента. Для сравнения количественных признаков, распределенных ненормально, применялся U-критерий Манна-Уитни, либо критерий Краскела-Уоллиса. При попарном сравнении частот генотипов аллелей использовался точный двусторонний критерий Фишера. Для трех и более категорий применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), где вероятность случайного различия определялась по критерию Фишера $p(F)$. Критерий хи-квадрат χ^2 использовался для оценки признаков, измеряемых в номинальной (категорийной) шкале. Раз-

личия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Если p был в пределах от 0,1 до 0,05, то результат рассматривался как тенденция.

Результаты

Средний возраст пациентов составил $47,1 \pm 10,0$ лет, средняя продолжительность наблюдения – $7,66 \pm 0,36$ лет (от 3 до 28).

Среди наблюдаемых в 55,4% случаев ($n=103$) выявлен прогрессирующий вариант течения ГКМП (ПВТ), в 35,5% ($n=66$) – стабильный вариант (СВТ), в 5,9% ($n=11$) – вариант фибрилляция предсердий (ВФП), в 2,7% ($n=5$) – внезапная сердечная смерть (ВВСС), а в 0,5% ($n=1$) – вариант конечная стадия (ВКС). Преобладали пациенты с обструктивными вариантами ГКМП (67,7%) и асимметричным вариантом гипертрофии (79%), при этом 44,6% пробандов имели семейную форму заболевания.

Анализ результатов проведенных исследований и длительного наблюдения за исследуемой группой в клинике выявил следующие закономерности по сопутствующей патологии при ГКМП (рис. 1). Полученные данные свидетельствуют о том, что в 50% наблюдений наиболее часто ГКМП сочетается с аномалиями развития, как кардиальными, так и внекардиальными, в том числе, в программе дисплазии соединительной ткани: дополнительные хорды и усиленная трабекулярность ЛЖ, усиленное развитие сети Хиари, пролапсы митрального и трикуспидального клапанов, аневризматическое выпячивание и дефект МЖП, аномальное отхождение левой коронарной артерии от легочного

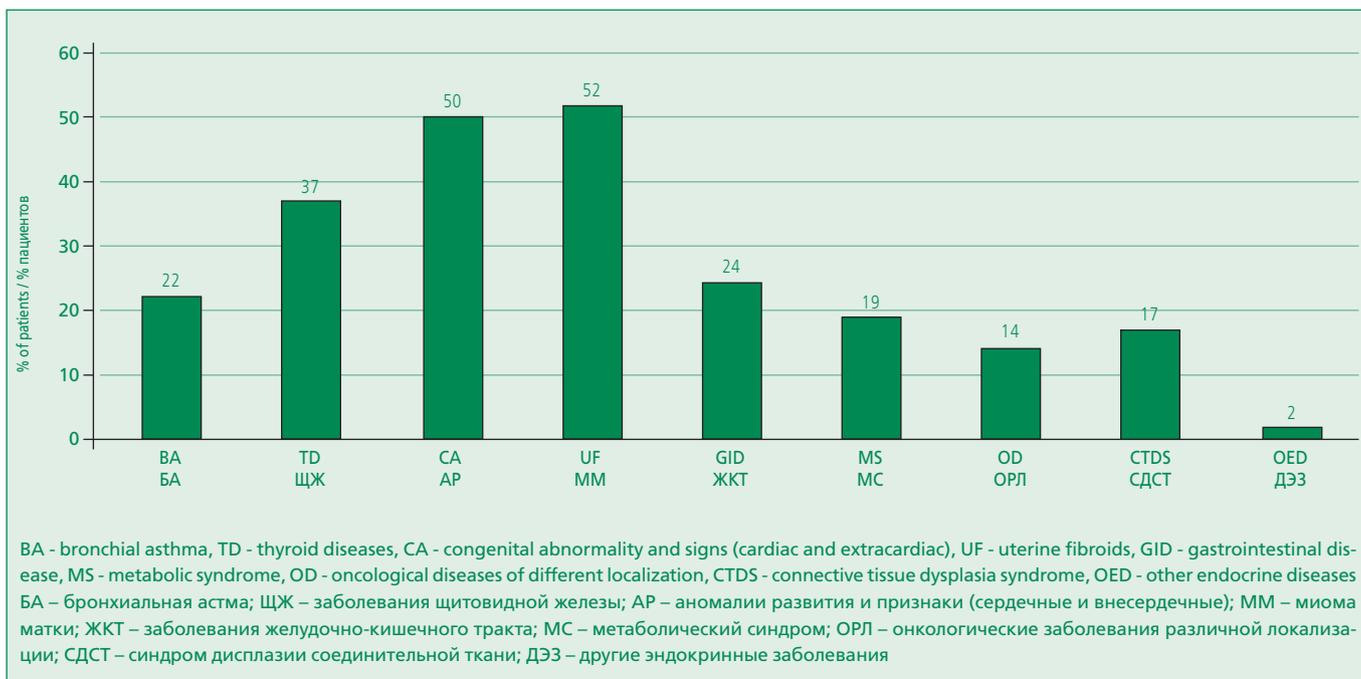


Figure 1. Comorbidities in patients with hypertrophic cardiomyopathy

Рисунок 1. Сопутствующая патология у больных ГКМП

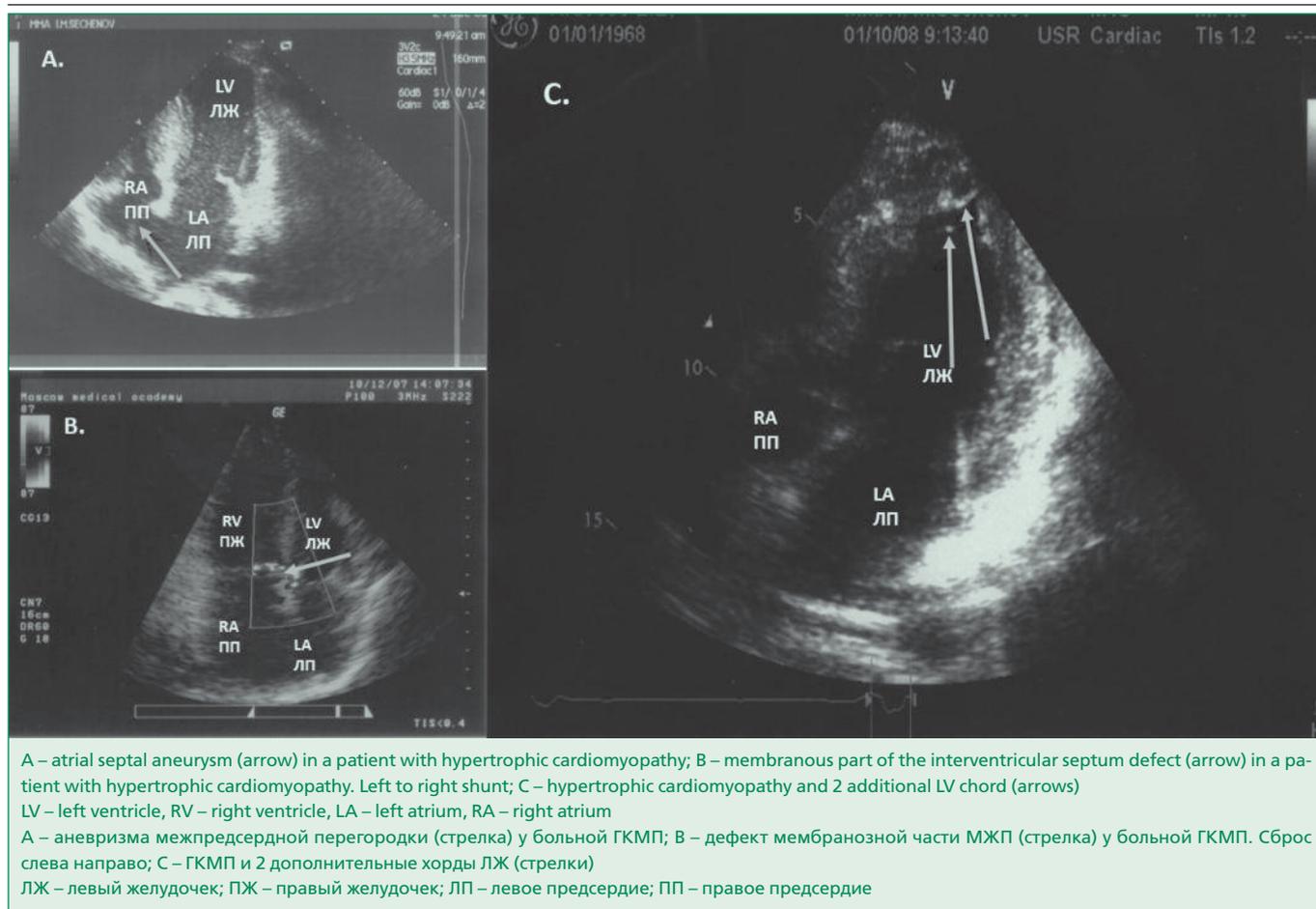


Figure 2. Variants of intracardiac manifestations of connective tissue dysplasia in patients with hypertrophic cardiomyopathy
Рисунок 2. Демонстрация вариантов внутрисердечных проявлений дисплазии соединительной ткани у больных ГКМП

ствола, двухстворчатый аортальный клапан без формирования патологического градиента на аортальном клапане. Среди экстракардиальных аномалий развития наиболее часто встречались дополнительные соски, глухонемота, аномальное развитие кистей, грыжи различной локализации, варикозная болезнь нижних конечностей. Таким образом, в 17% случаев отмечено сочетание ГКМП с различными вариантами дисплазии соединительной ткани. Полученные данные по сопутствующей патологии носят описательный характер, так как отсутствуют данные сравнительного статистического анализа по сопутствующей патологии больных ГКМП и средние статистические данные по нозологиям в Российской популяции жителей крупных городов. Однако результаты многолетних наблюдений за группой пациентов с изучаемой патологией требуют дальнейшего изучения спектра сопутствующей патологии.

При анализе результатов обследования группы наблюдаемых больных ГКМП, как указывалось выше, в 17% случаев было отмечено наличие признаков СДСТ, при этом поражение сердца отмечено в 14,5% наблюдений. Оценка структуры выявленных изменений у наблюдаемых больных выявила следующие показате-

тели: ПМК – 6,3%, пролапс трикуспидального клапана – 2,7%, дополнительные хорды – 4,5% двухстворчатый аортальный клапан – 1,8%, повышенная трабекулярность ЛЖ – 3,6%, аневризма МПП – 3,6%, дефект мембранозной части МЖП – 1,8%.

Демонстрация вариантов внутрисердечных проявлений дисплазии соединительной ткани представлена на рис. 2.

Своевременная диагностика признаков СДСТ, прежде всего, с поражением сердца, у больных ГКМП позволяет внести коррективы при прогнозировании течения заболевания и подходы к тактике ведения.

Далее представлены результаты по наиболее значимым корреляциям полиморфизмов изучаемых генов модификаторов и вариантам сопутствующей патологии больных ГКМП, прежде всего, с СДСТ.

По данным, полученным при исследовании полиморфизма P1 A1/A2, [rs5918] гена тромбоцитарного гликопротеина IIIA (ITGB3), очевидно, что больные с С/С генотипом значительно преобладают при синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани ($p=0,008$). При варианте генотипа Т/Т выявлена тенденция наличия у больных ГКМП – грыжи пи-

щеводного отверстия диафрагмы ($p=0,086$). С учетом полученных данных по оценке структуры полиморфизма -1171 5A/6A, [rs3025058] гена матриксной металло-протеиназы-3 (ММП-3) можно говорить, что вариант генотипа 5/5 имеет тенденцию быть более устойчивым проявлениям дисплазии соединительной ткани ($p=0,067$). В остальном значимых различий по исследуемым полиморфизмам при сочетании ГКМП и СДСТ не выявлено.

Обсуждение

Оценивая результаты проспективных исследований, характеризующих эпидемиологию, этиологию, клинику, варианты течения ГКМП, риски ВСС и подходы к ведению больных следует отметить, что нет четких статистических данных по сопутствующей патологии при ГКМП. Полученные в исследовании результаты при многолетнем наблюдении за пациентами ГКМП указывают на усиление и упорство аритмий при сочетании с МАС в программе СДСТ. По данным литературы известно, что наиболее часто встречаются сочетанные МАС в программе СДСТ, среди которых первое место занимают ПМК и дополнительные хорды ЛЖ [7]. При этом отсутствуют однозначные статистические данные о сочетании ГКМП и МАС. Активное изучение дисплазии соединительной ткани начинается с конца XX и начала XXI веков, когда появляются работы А.С. Калмыковой и ее учеников о признаках дисплазии соединительной ткани при поражении сердечно-сосудистой системы (ССС) у детей [7]. В дальнейшем в работах Э.В. Земцовского и А.А. Алексеева оценивается комплекс соединительнотканых нарушений в различных возрастных группах, формируются подходы к терапии и ведению таких пациентов [4,5,8]. Особое внимание уделяется такому грозному осложнению при поражении сердца, как инфекционный эндокардит. Основное место в работах занимает поражение ССС. Имеются сообщения о сочетании ГКМП с двухстворчатым аортальным клапаном, дефектом МЖП и незакрытым овальным окном, дополнительными хордами ЛЖ. На основании российского

и зарубежного опыта была создана монография «Дисплазия соединительной ткани», авторы Т.И. Кадурина и В.Н. Горбунова, где кардиомиопатии, в том числе и гипертрофическая, рассматриваются авторами в программе СДСТ [6]. В работах зарубежных авторов освещены преимущественно генетические аспекты СДСТ и ГКМП. Согласно действующим рекомендациям наследственные нарушения соединительной ткани представляют собой гетерогенную группу заболеваний, обусловленных мутациями генов белков внеклеточного матрикса или ферментов их биосинтеза, а также генов белков, участвующих в морфогенезе соединительной ткани [15]. Эти гены ответственны за синтез или распад компонентов экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани. В то же время в основе изменений, наблюдаемых при ГКМП, в большинстве случаев лежат мутации в генах, кодирующих саркомерные белки миокарда [16]. Данный факт с учетом различий гистогенеза соединительной и мышечной тканей не совпадает с мнением авторов, относящих ГКМП к СДСТ [6].

Заключение

По результатам длительных наблюдений (более 25 лет) выявлено, что у больных ГКМП одной из наиболее частых нарушений в структуре сопутствующей патологии является синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Оценка патологии ССС при СДСТ, сочетание с ГКМП, характер их генетической структуры требуют дальнейшего изучения, т.к. могут подтвердить общность патогенеза кардиомиопатии и соединительнотканной дисплазии с поражением сердца. Знание структуры сопутствующей патологии и ее особенностей могут помочь в определении тактики ведения больных ГКМП.

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. Ramaraj R. Hypertrophic cardiomyopathy: etiology, diagnosis, and treatment. *Cardiol Rev* 2008; 16: 172-80.
2. Bokeria LA, Borisov KV, Sinev AF, Savchenko ED. The risk of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Grudnaja i serdechno-sosudistaja hirurgija* 2001; 1: 61-70. In Russian (Бокерия Л.А., Борисов К.В., Синева А.Ф., Савченко Е.Д. Риск внезапной смерти у больных гипертрофической кардиомиопатией. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия* 2001; 1: 61-70).
3. Zemtsovsky EV. Connective heart dysplasia. St. Petersburg: Polyteh; 2000. In Russian (Земцовский Э.В. Соединительнотканная дисплазия сердца. СПб.: Политех; 2000).
4. Zemtsovsky EV, Malev EG. Small and dysplastic abnormalities of the heart phenotypes. St. Petersburg: IVESEP; 2012. In Russian (Земцовский Э. В., Малев Э.Г. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы. СПб.: ИВЭСЭП; 2012).
5. Zemtsovsky EV. Mitral valve prolapse. St. Petersburg: Общество «Знание»; 2010. In Russian (Земцовский Э. В. Проплап митрального клапана. СПб.: Общество «Знание»; 2010).
6. Kadurina TI, Gorbunova VN. Connective tissue dysplasia. Guidelines for doctors. St. Petersburg: Elbi-SPB; 2009. In Russian (Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.: Элби -СПБ; 2009).
7. Maron BJ, Casey S. A., Hauser R. G. et al. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy with survival to advanced age. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(5): 882-8.
8. Maron BJ, Casey SA, Hurrell DG, Aeppli DM. Relation of left ventricular thickness to age and gender in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003; 91: 626-8.
9. Mogensen J, Klausen LC, Pedersen AK et al. Alpha-cardiac actin is a novel disease gene in familial hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Invest* 1999; 103: R39-43.
10. Mogensen J., Murphy R.T., Kubo T. et al. Frequency and clinical expression of cardiac troponin I mutations in 748 consecutive families with hypertrophic cardiomyopathy. *JACC* 2004; 44(12): 2315-225.
11. Monserrat L., Hermida-Prieto M., Fernandez X. et al., Mutation in the alpha-cardiac acting gene associated with apical hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular non-compaction, and septal defects. *Eur Heart J* 2007; 28, 1953-61.
12. Richard P, Charron P, Carrier L, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. Distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 2003; 107: 2227-32.
13. Kalmikova AS Bases of formation of children's health. Moscow: GEOTAR MEDIA; 2015. In Russian (Калмыкова А.С. Основы формирования здоровья детей. М.: ГЕОТАР-МЕДИА; 2015).
14. Alekseev AA, Titov OV. Connective biology and medicine of the 21st century based on the universal law of the trinity. Moscow: Mir; 1997. In Russian (Алексеев А.А., Титов О.В. Соединительнотканная биология и медицина 21 века на основе всеобщего закона триединства. М.: Мир; 1997).
15. Hereditary disorders of connective tissue. Russian recommendations (revision 2012). *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* 2009; 8 (6) suppl 5: 1-24. In Russian (Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации (пересмотр 2012 г). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8(6) приложение 5: 1-24).
16. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2014;35(39):2733-79

About the Authors:

Yury N. Belenkov – MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Science, Head of the Chair of Hospital Therapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Elena V. Privalova – MD, PhD, Professor of the Chair of Hospital Therapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Vera Yu. Kaplunova – MD, PhD, Leading Researcher, Research and Education Clinical Center “Metabolic Syndrome”, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Irina S. Chekneva – MD, PhD, Teaching Assistant, Chair of Hospital Therapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Yulia I. Najmann – MD, PhD, Head of Cardiology Unit, University Clinical Hospital #1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Maria V. Kozhevnikova – MD, PhD, Teaching Assistant, Chair of Hospital Therapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Gayane A. Shakaryants – MD, PhD, Teaching Assistant, Chair of Hospital Therapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Alexey S. Lishuta – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Сведения об авторах:

Беленков Юрий Никитич – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Привалова Елена Витальевна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Каплунова Вера Юрьевна – д.м.н., в.н.с. научно-образовательного клинического центра «Метаболический синдром», Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Чекнева Ирина Сергеевна – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Наймман Юлия Игоревна – к.м.н., зав. отделением кардиологии УКБ №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Кожевникова Мария Владимировна – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Шакарьянц Гаянэ Андронникова – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Лишута Алексей Сергеевич – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Клинические и лабораторные предикторы неблагоприятных кардиальных событий у больных ишемической болезнью сердца после планового чрескожного коронарного вмешательства

Елена Зеликовна Голухова, Марина Вруйровна Григорян*,
Мария Николаевна Рябинина, Наида Ибадулаевна Булаева

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева
Россия, 121552, Москва, Рублевское шоссе, 135

Предпосылки. Несмотря на значительные достижения в области разработки стентов и совершенствующиеся подходы к медикаментозному сопровождению, осложнения после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) по-прежнему остаются основными факторами, определяющими развитие «больших кардиальных событий» (КС) после интервенционных вмешательств. Поэтому прогнозирование процессов рестенозирования, развития нефатального инфаркта миокарда и тромбоза стента имеет важнейшее значение.

Цель. Выявить клинические и лабораторные предикторы неблагоприятных КС после стентирования коронарных артерий.

Материал и методы. В одноцентровое проспективное исследование «случай-контроль» были включены 94 пациента с документированным поражением коронарного русла, требующими проведения ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием. Все пациенты находились на двойной антиагрегантной терапии ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом. Оценивались различные клинические характеристики и лабораторные биомаркеры до проведения ЧКВ. После выписки из стационара всем 94 пациентам было проведено генотипирование CYP2C19 по аллелю *2. Комбинированная конечная точка включала в себя «большие кардиальные события» (смерть, нефатальный инфаркт миокарда, реваскуляризация целевого сосуда, инсульт, тромбоз стента), а также возврат стенокардии и in-stent рестеноз. Средний период наблюдения составил 28,2 мес ($\pm 15,5$ мес).

Результаты. Неблагоприятные КС были зарегистрированы у 23 пациентов. По данным однофакторного регрессионного анализа установлено, что сахарный диабет ($p=0,049$), уровень единиц реакции P2Y12-рецепторов (P2Y12 Reaction Units, PRU) по данным VerifyNow® ($p=0,01$), число стентированных артерий более 2-х ($p=0,01$), число имплантированных стентов более 2-х ($p=0,01$), исходный уровень ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) ($p=0,03$) и активность фактора фон Виллебранда (ФВ) ($p=0,01$) являются предикторами развития неблагоприятных КС после планового ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием. По данным многофакторного анализа независимыми предикторами КС после ЧКВ явились сопутствующий сахарный диабет, уровень PRU (по данным VerifyNow®) ≥ 202 , исходный уровень PAI-1 $\geq 75,95$ нг/мл и активности ФВ в плазме $\geq 155,15\%$. Другие включенные в анализ факторы не показали достоверного независимого влияния на исходы после ЧКВ, включая носительство аллеля CYP2C19*2.

Заключение. Сопутствующий сахарный диабет, высокая реактивность тромбоцитов (по данным VerifyNow®), а также значения исходного уровня PAI-1 и активности фактора фон Виллебранда являются независимыми предикторами неблагоприятных кардиальных событий после проведения ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием.

Ключевые слова: двойная антиагрегантная терапия, агрегация тромбоцитов, стентирование коронарных артерий, тромбоз стента, рестеноз стента, провоспалительные маркеры, ингибитор активатора плазминогена-1, фактор фон Виллебранда.

Для цитирования: Голухова Е.З., Григорян М.В., Рябинина М.Н., Булаева Н.И. Клинические и лабораторные предикторы неблагоприятных кардиальных событий у больных ишемической болезнью сердца после планового чрескожного коронарного вмешательства. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(5):528-535. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-5-528-535

Clinical and Laboratory Predictors of Major Adverse Cardiac Events in Patients with Ischemic Heart Disease Following Elective Percutaneous Coronary Intervention

Elena Z. Golukhova, Marina V. Grigoryan*, Mariya N. Ryabinina, Naida I. Bulaeva
Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery. Roublyevskoe Shosse 135, Moscow, 121552 Russia

Background. Despite recent advances in stent design and constantly improving protective pharmacological strategies, complications and adverse events following percutaneous coronary interventions (PCI) are still major factors influencing morbidity and mortality. Therefore, predicting secondary vascular occlusions represents an unmet medical need.

Aim. To triage clinical and laboratory predictors of major adverse clinical events (MACE) following coronary stenting.

Material and methods. This was a prospective, case-controlled, single-center study, which included 94 consecutive patients with documented ischemic heart disease (IHD) who underwent PCI with drug-eluting stent implantation. All patients received dual antiplatelet therapy with acetyl salicylic acid and clopidogrel. Numerous clinical characteristics and laboratory biomarkers were assessed before stenting, as well as CYP2C19 genotyping after patient's discharge and were correlated with poststenting MACE over the mean follow-up of 28 months. MACE included death, nonfatal myocardial infarction, target vessel revascularisation, stroke, stent thrombosis, angina recurrence and in-stent restenosis.

Results. Twenty-three patients experienced MACE. According to univariate regression analysis we found following MACE predictors after PCI: diabetes mellitus ($p=0.049$), P2Y12 Reaction Units (PRU) according to VerifyNow® ($p=0.01$), number of stented arteries more than 2 ($p=0.01$), number of implanted stents more than 2 ($p=0.01$), baseline levels of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) ($p=0.03$) and von Willebrand activity (vWF) ($p=0.01$). Using multivariate analysis we demonstrated that concomitant diabetes mellitus, PRU ≥ 202 , PAI-1 level ≥ 75.95 ng/ml, von Willebrand factor activity $\geq 155.15\%$ are independent predictors of adverse cardiac events after PCI in stable IHD patients. Other clinical characteristics and laboratory indices,

including CYP2C19*2 carriage, showed no significant impact on outcomes after elective PCI.

Conclusions. Background diabetes mellitus, high on-treatment platelet reactivity (according to VerifyNow®), PAI-1 and vWF presenting activity may be useful for MACE prediction over 28 months of follow-up after PCI with drug-eluting stent implantation.

Keywords: dual antiplatelet therapy, platelet aggregation, coronary artery stenting, stent thrombosis, stent restenosis, plasminogen activator inhibitor -1, von Willebrand factor.

For citation: Golukhova E.Z., Grigoryan M.V., Ryabinina M.N., Bulaeva N.I. Clinical and Laboratory Predictors of Major Adverse Cardiac Events in Patients with Ischemic Heart Disease Following Elective Percutaneous Coronary Intervention. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(5):528-535. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-528-535

*Corresponding author (Автор; ответственный за переписку): m_grigoryan@mail.ru

Received / Поступила: 17.08.2016

Accepted / Принята в печать: 29.09.2016

У пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) остается предпочтительным методом лечения, что в свою очередь требует сложного фармакологического сопровождения. Несмотря на технический прорыв в области разработки стентов и доставляющих устройств нового поколения, в международных исследованиях [1,2] приводятся данные о высокой частоте осложнений и/или неблагоприятных событий после стентирования коронарных артерий. Прогнозирование выживаемости и выявление пациентов с высоким риском тромбоза и/или кровотечения в настоящее время является одним из приоритетных направлений в кардиологии. Таким образом, эти усилия направлены на поиск и выявление клинических признаков и биомаркеров, которые могут указать на развитие «больших коронарных событий» (КС) в будущем. К сожалению, в реальной клинической практике используется небольшое количество прогностических шкал, отметим также некоторое расхождение между оценкой результатов процедур интервенционными кардиологами и теоретическими расчетами в прогностических моделях/шкалах и лабораторных маркерах [3-5]. Кроме того, до сих пор не получено однозначного ответа на вопрос: имеет ли преимущество персонализированный подход к назначению двойной антиагрегантной терапии в снижении частоты «больших КС» после ЧКВ. Оптимальное ингибирование тромбоцитов на фоне двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) – это одна из основных проблем, с которой сталкивается кардиолог при ведении пациентов, перенесших ЧКВ, а высокая реактивность тромбоцитов (ВРТ) на фоне ДААТ может иметь неблагоприятное влияние на исходы после вмешательства [6,7]. Согласно последним рекомендациям по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов (2014), ДААТ следует назначать минимум в течение 6 мес после имплантации стентов с антипролиферативным покрытием второго поколения у пациентов ИБС после планового ЧКВ с низким риском

развития ишемических событий [8]. Как известно, клопидогрел, являясь пролекарством, обладает широкой вариабельностью ответа, что может быть опосредовано различными клиническими, генетическими и клеточными факторами. Клиническими факторами могут стать ОКС, сахарный диабет, возраст, ожирение, воспаление, почечная и сердечная недостаточность [7]. Роль ВРТ как независимого предиктора развития ишемических событий после ЧКВ была продемонстрирована в нескольких проспективных исследованиях [9,10]. ВРТ была также связана с повышенной частотой нефатального инфаркта миокарда, тромбоза стента или смерти от сердечно-сосудистых причин по данным нескольких мета-анализов [11]. Поэтому достижение оптимального баланса между риском тромботических осложнений и кровотечений после ЧКВ – это непростая и важная задача, для решения которой требуется проведение дальнейших исследований, направленных на поиск факторов, определяющих исходы после проведения чрескожных вмешательств на коронарных артериях.

С учетом вышеизложенного нами было проведено долгосрочное проспективное одноцентровое исследование с целью выявления различных клинических и лабораторных предикторов неблагоприятных КС после планового ЧКВ.

Материал и методы

Дизайн исследования

В настоящее проспективное одноцентровое исследование были включены 94 пациента со стабильным течением ИБС, которые поступили в НЦССХ им. А.Н. Бакулева (Москва, Россия) в отделение неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии в период с 2009 по 2012 гг. В исследование включались пациенты с инструментально подтвержденной ишемией миокарда и поражением коронарных артерий, требующих проведения ЧКВ с имплантацией «покрытых» стентов. Всем паци-

енты, которым планировалось выполнить ЧКВ, началась ДААТ [нагрузочная доза ацетилсалициловой кислоты (АСК) 300 мг/сут, далее – поддерживающая доза 100 мг/сут и нагрузочная доза клопидогрела – 600 мг/сут, далее поддерживающая – 75 мг/сут] не менее 12 мес после стентирования. Забор венозной крови и ЧКВ выполнялись не ранее, чем через 24 часа после приема нагрузочных доз антиагрегантов. Были определены следующие критерии исключения: ОКС, число тромбоцитов < 100 или $> 450 \times 10^9$ /л, гематокрит $< 30\%$, гемоглобин менее 100 г/л, почечная недостаточность (уровень креатинина сыворотки $\geq 2,0$ мг/дл или необходимость проведения гемодиализа), непереносимость клопидогрела и/или АСК, обширные хирургические вмешательства или травмы в течение 1 мес до включения в исследование, сопутствующие онкологические и/или воспалительные заболевания, отказ от участия в исследовании. В ходе исследования регистрировалась комбинированная конечная точка – «неблагоприятное КС», которое включало в себя «большие КС» [смерть от кардиальных причин, нефатальный инфаркт миокарда, реваскуляризация целевого сосуда, инсульт, тромбоз стента (ТС)], а также возврат стенокардии с ангиографически подтвержденным рестенозом стента. Кардиальными расценивались все случаи смерти, если не было установлено другой причины. При установлении диагноза «тромбоз стента» использовалась классификация Академического исследовательского консорциума (Academic Research Consortium). Средний срок наблюдения за пациентами составил 28,2 мес ($\pm 15,5$ мес). 78 пациентов находились под наблюдением более 2-х лет и проходили динамическое обследование через 1, 3, 6 и 12 мес, далее связь поддерживалась по телефону или при непосредственном визите. Контрольное ангиографическое обследование проводилось через 12 мес или при появлении ангинозных болей и/или ишемии по данным инструментальных методов исследования. Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Все включенные пациенты дали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Методы оценки реактивности тромбоцитов на фоне ДААТ

Световая оптическая агрегатометрия

Световая агрегатометрия выполнялась на двухканальном лазерном анализаторе «230LA» НПФ «БИО-ЛА» (Москва, Россия). Агрегация регистрировалась турбидиметрическим методом и на основании среднего размера агрегатов в реальном времени, которые регистрировались в виде осцилляций. При значениях агрегации с 5 ммоль/л АДФ $\geq 50\%$ реактивность тромбоцитов расценивалась как высокая.

Метод VerifyNow®

Метод VerifyNow® («Accumetrics», Сан Диего, США) с наборами «P2Y12» и «Aspirin». Оценка светопропускания проводится в двух одинаковых камерах в каждом картридже и измеряется степень агрегации, вызванная воздействием агонистов. Для оценки аспирина в качестве агониста используется арахидоновая кислота, далее интенсивность проходящего света преобразуется в единицы реакции Aspirin Reaction Units (ARU). Для оценки рецепторов P2Y12 (клопидогрела) используется комбинация АДФ и простагландина E1 и выражается в единицах реакции P2Y12-рецепторов (P2Y12 Reaction Units, PRU). Референсные значения на фоне ДААТ, рекомендованные фирмой-производителем, составляют: ARU < 550 ; PRU < 208 ; процент ингибирования P2Y12 рецепторов > 23 .

Методы определения уровня провоспалительных и эндотелиальных биомаркеров

Для определения уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) в сыворотке использовался метод кинетической турбидиметрии в ближнем инфракрасном диапазоне (NIPIA) с иммунохимической системой IMMAGE® (Beckman Coulter, Ирландия).

Уровень растворимого Р-селектина, растворимого CD40 лиганда и высокочувствительного интерлейкина-6 (вч-ИЛ-6) в плазме определялись с использованием соответствующих иммуноферментных наборов (eBioscience, Австрия).

Уровень антигена PAI-1 в плазме определялся с использованием иммуноферментного набора TECHNOZYM® «PAI-1-antigen-ELISA» (Technoclone GmbH, Австрия).

Активность фактора фон Виллебранда (ФВ) в плазме оценивалась методом имунотурбидиметрии с помощью иммуноферментного набора «NemosIL von Willebrand Factor Antigen» с усиленными латексными частицами (IL Coagulation Systems, Италия).

Определение полиморфизма CYP2C19*2 проводилось с помощью наборов «SNP-экспресс-РВ» (НПФ «Литех», Москва, Россия) на приборе iCycler IQ5 (Bio-Rad, США).

Статистическая обработка данных

Для определения нормальности распределения всех выборок с количественными переменными использовался тест Колмогорова-Смирнова. В описательной статистике количественные переменные были представлены в виде медиан, минимальных и максимальных значений, а номинальные переменные – в виде долей. Тест Манна-Уитни использовался для сравнения количественных признаков, и тест Фишера – для сравнения номинальных переменных в группах. Факторы риска развития неблагоприятных ишемических событий после ЧКВ устанавливались с помощью одно-

Table 1. Baseline clinical characteristics of the patients
Таблица 1. Исходная клиническая характеристика пациентов

Показатель	Все пациенты (n=94; 100%)	Группа без КС (n=71; 75,5%)	Группа КС (n=23; 24,5%)	p
Возраст, лет	59 (35-76)	57 (35-76)	63 (43-75)	0,18
Мужчины, n (%)	81 (86,2)	60 (84,5)	20 (87,0)	0,77
ИМТ, кг/м ²	28,7 (20,0-41,1)	28,1 (20,0-41,0)	29,0 (23,0-41,1)	0,22
Статус курения, n (%)	56 (59,6)	46 (64,8)	10 (43,5)	0,07
Сахарный диабет, n (%)	19 (20,2)	11 (15,5)	8 (34,8)†	0,045
Артериальная гипертензия, n (%)	86 (91,5)	63 (88,7)	23 (100)	0,09
Гиперлипидемия, n (%)	59 (62,8)	46 (64,8)	13 (56,5)	0,48
ИМ в анамнезе, n (%)	51 (54,3)	38 (53,5)	13 (56,5)	0,80
Тромболизис в анамнезе, n (%)	26 (27,7)	3 (4,2)	4 (17,4)†	0,039
ЧКВ в анамнезе, n (%)	30 (31,9)	19 (26,8)	11 (47,8)	0,08
ХСН, n (%)	9 (9,6)	6 (8,5)	3 (13,0)	0,68
Медикаментозная терапия до госпитализации				
Аспирин, n (%)	93 (98,9)	70 (98,6)	23 (100)	0,58
Клопидогрел, n (%)	62 (66,0)	44 (62,0)	18 (78,3)	0,15
Статины, n (%)	42 (44,7)	33 (46,5)	9 (39,1)	0,54
ИПП, n (%)	16 (17,0)	14 (19,7)	2 (8,7)	0,22
БКК, n (%)	18 (19,1)	57 (80,3)	19 (82,6)	0,80
Данные ЭхоКГ				
ФВЛЖ, %	62 (32-76)	62 (32-76)	63 (50-69)	0,25
Гипокинез ЛЖ, n (%)	26 (27,7)	23 (32,4)	4 (17,4)	0,17
Лабораторные параметры				
Гемоглобин, г/л	142 (116-176)	142 (116-172)	145 (116-176)	0,72
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	235 (126-400)	231 (134-390)	263 (126-400)	0,45
Гематокрит, %	43 (30-51,7)	42,9 (35,1-50,0)	44,0 (30,51,7)	0,46
Креатинин, мкмоль/л	90 (59-141)	90,0 (59,0-141,0)	90,0 (59,0-127,0)	0,64
Холестерин, ммоль/л	4,89 (2,06-9,56)	4,88 (2,06-9,56)	5,0 (2,19-8,3)	0,87
ЛПНП, ммоль/л	2,87 (0,94-7,31)	2,87 (0,94-7,31)	2,81 (1,14-4,99)	0,71
Триглицериды, ммоль/л	0,87 (0,51-1,66)	1,24 (0,37-3,02)	1,41 (0,44-15,0)	0,42
Глюкоза, ммоль/л	5,80 (3,8-14,5)	5,32 (3,8-11,8)	5,64 (3,9-14,5)	0,40
Реактивность тромбоцитов на фоне ДААТ до ЧКВ				
АГР 5АДФ, %	38,4 (7,0-65,0)	41,0 (7,0-63,0)	42,0 (13,0-65,0)	0,31
ARU	390 (250-591)	390 (250-391)	400 (290-585)	0,27
PRU	159 (25-336)	145 (25-336)	203 (59-321)†	0,015
BasePRU	259,5 (88-386)	259,5 (88-344)	259 (59-321)	0,53
% ингибирования P2Y12	41 (0-98)	43 (0-98)	35 (1-72)	0,14
Провоспалительные и эндотелиальные маркеры				
вч-СРБ, мг/л	1,53 (0,16-17,7)	1,04 (0,16-17,7)	2,59 (0,39-17,4)	0,21
sP-селектин, нг/мл	56,14 (20,54-120,41)	56,6 (20,5-120,4)	50,9 (35,4-97,5)	0,39
sCD40 лиганд, нг/мл	0,67 (0,06-10,73)	0,6 (0,06-10,7)	0,69 (0,06-5,39)	0,41
вч-ИЛ-6, пг/мл	1,28 (0,16-9,76)	1,13 (0,16-9,76)	1,71 (0,37-8,22)	0,10
PAI-1, ng/ml	51,18 (3,93-124,00)	40,6 (3,9-113,9)	79,1 (8,8-124,0)††	0,008
активность ФВ, %	88,7 (46,7-189,1)	79,5 (46,7-180,0)	161,8 (54,189,1)††	0,007
Генотип CYP2C19				
Носительство CYP2C19*2	27 (28,7%)	20 (28,2%)	7 (30,4%)	0,83
Количественные параметры представлены в виде медиан (минимальное и максимальное значение), номинальные переменные – в виде долей				
† p<0,05, †† p<0,01 по сравнению с группой без КС				
КС – кардиальные события; ИМТ – индекс массы тела; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ДААТ – двойная антиагрегантная терапия; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; АГР 5 АДФ – агрегация тромбоцитов с 5 мкмоль/л АДФ; АДФ – аденозиндифосфат, ARU (Aspirin reaction units) – единицы реакции на аспирин; PRU (P2Y12 reaction units) – единицы реакции P2Y12-рецепторов; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; вч-ИЛ-6 – высокочувствительный интерлейкин-6; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1; ФВ – фактор фон Виллебранда; CYP2C19 – фермент из семейства цитохрома P450; *2 – аллель гена CYP2C19				

факторного и многофакторного регрессионного анализа. На основании ROC-кривых проводилась дополнительная оценка прогностического влияния количественных признаков, а также устанавливались критические значения. Значимыми считались различия при величине $p < 0,05$. Расчеты проводились с помощью следующих программ: Statistica 8.0 (StatSoft Inc., Тусла, США) и SPSS Statistics 17.0 (SPSS, Чикаго, США).

Результаты

Исходная характеристика пациентов, включенных в исследование

В настоящее исследование было включено 94 больных стабильной ИБС. В табл. 1 представлена исходная клиничко-лабораторная и сравнительная характеристика больных в группах с наличием и отсутствием неблагоприятных КС после ЧКВ.

По данным коронароангиографии 39 пациентов (41,5%) имели трехсосудистое поражение, 26 пациентов (27,7%) – двухсосудистое, 16 пациентов (17,0%) – однососудистое и 13 (13,8%) – многососудистое поражение коронарного русла. Большинство прооперированных больных ($n=72$; 76,6%) исходно имели стенокардию 3 ФК. Всем пациентам было выполнено ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием. Необходимо отметить, что стенты первого поколения (покрытые сиролимусом и паклитакселом) имплантировали в начале исследования у 43 пациентов (46%). Начиная с 2011 г., пациентам имплантировали стенты второго поколения (покрытые эверолимусом и зотаролимусом) – 51 пациент (34%). Более 1 стента было имплантировано у 15 пациентов.

Средний срок наблюдения составил 28,2 мес ($\pm 15,5$ мес). В ходе исследования не было зарегистрировано случаев больших или малых кровотечений. Частота комбинированной конечной точки в исследуемой популяции составила 24,5% (23 пациента). В 2 случаях (2,1%) была зарегистрирована кардиальная смерть от прогрессирования хронической сердечной недостаточности и в 1 случае (1,1%) зарегистрирована остановкой сердечной деятельности с успешными реанимационными мероприятиями. Случаи ТС имели следующее распределение: острый ТС (до 24 час после ЧКВ) – 4 пациента (4,3%), поздний ТС (от 30 дней до 1 года после ЧКВ) – 1 пациент (1%) и очень поздний ТС (более 1 года после ЧКВ) – 4 пациента (4,3%). Часть пациентов отмечала возврат стенокардии ($n=14$), однако ангиографически подтвержденный in-stent рестеноз был выявлен у 11 пациентов.

С помощью однофакторного регрессионного анализа были выявлены следующие факторы, определяющие развитие КС после ЧКВ: сопутствующий сахарный диабет 2 типа [отношение рисков (ОР) 0,344; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,118-1,004; $p=0,049$],

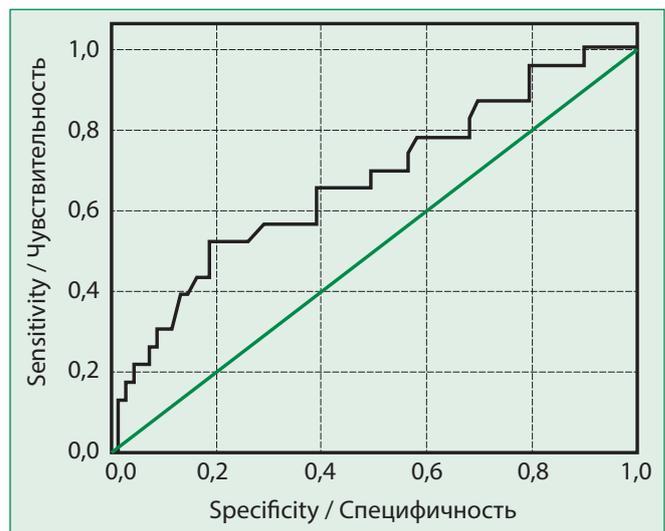


Figure 1. ROC-curve for PRU (according VerifyNow®)

Рисунок 1. ROC-кривая для PRU (по данным VerifyNow®)

значение PRU [ОР 1,009; 95%ДИ 1,002-1,017; $p=0,01$], стентирование 2-х и более коронарных артерий [ОР 4,00; 95%ДИ 1,475-10,848; $p=0,01$], имплантация 2-х стентов и более [ОР 3,672; 95%ДИ 1,366-9,872; $p=0,01$], а также уровень PAI-1 [ОР 1,000; 95%ДИ 0,999-1,000; $p=0,03$] и активность ФВ [ОР 1,000; 95%ДИ 1,000-2,003; $p=0,01$]. Далее при проведении многофакторного регрессионного анализа установлены независимые предикторы КС: сахарный диабет 2 типа [ОР 10,299; 95%ДИ 1,236-85,850; $p=0,03$], уровень PRU [ОР 1,016; 95%ДИ 1,002-1,030; $p=0,03$], уровень PAI-1 [ОР 0,999; 95%ДИ 0,999-1,000; $p=0,01$] и активность ФВ [ОР 1,000; 95%ДИ 1,000-1,000; $p=0,045$].

Следует отметить, что мы не получили значимой разницы в частоте выявления носительства аллеля CYP2C19*2 (со сниженной функцией) у пациентов, перенесших КС и без таковых после ЧКВ, которая составила 30,4% против 28,2%, соответственно ($p=0,83$). При проведении однофакторного регрессионного анализа

Table 2. Predictive model of risk of adverse cardiac events after PCI

Таблица 2. Прогностическая модель риска развития неблагоприятных кардиальных событий после ЧКВ

Фактор риска	Баллы
Сахарный диабет	
Есть	2
Нет	-1
Уровень PRU ≥ 202	1
Уровень PAI-1 $\geq 75,95$ нг/мл	1
Активность фактора фон Виллебранда $\geq 155,15\%$	1
PRU (P2Y12 reaction units) – единицы реакции P2Y12-рецепторов; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1	

также было установлено, что в исследуемой популяции носительство аллеля CYP2C19*2 у пациентов на фоне терапии аспирином и клопидогрелом не является фактором риска развития неблагоприятных исходов после ЧКВ (ОР 1,116; 95% ДИ 0,99-3,118; $p=0,84$).

С целью определения критических значений для количественных предикторов были построены ROC-кривые. В исследуемой выборке критическое значение для PRU составило 202 (AUC=0,664; 95%ДИ 0,531-0,796; $p=0,02$), для PAI-1 - 75,95 нг/мл (AUC=0,726; 95%ДИ 0,576-0,876; $p=0,01$) и для активности ФВ - 155,15% (AUC=0,724; 95%ДИ 0,561-0,887; $p=0,01$) (рис. 1).

Используя значения коэффициента регрессии ($\exp[B]$) нами построена прогностическая модель для расчета риска развития кардиальных событий у больных стабильной ИБС после ЧКВ. Группа низкого риска включает больных с суммой баллов не более 0 (вероятность развития КС – 5%). Группа промежуточного риска включает больных с 1-м баллом (вероятность развития КС – 40%), высокого риска – с суммой баллов 2 и более (вероятность развития КС – 60%) (табл. 2).

Обсуждение

Основным результатом нашего проспективного одностороннего исследования стало установление независимых клинических и лабораторных предикторов развития неблагоприятных кардиальных событий после ЧКВ у пациентов стабильной ИБС. Таковыми явились: сопутствующий сахарный диабет, остаточная реактивность тромбоцитов по данным метода VerifyNow® (значение PRU), исходный уровень PAI-1 и активность ФВ.

Что касается связи ВРТ с развитием «больших кардиальных событий» после ЧКВ, наши данные схожи с результатами нескольких крупных проспективных исследований. Так, Park и соавт. установили, что у пациентов с ВРТ, по данным VerifyNow®, частота ИМ и смертность после планового ЧКВ были значимо выше в сравнении с пациентами с нормальной реактивностью тромбоцитов на фоне ДААТ (2,5% против 0,5%; $p=0,022$) [12]. В недавних крупных проспективных исследованиях Price с соавт. [13], а также Breet с соавт. [14] продемонстрировали, что показатели VerifyNow® значимо ассоциировались с атеротромботическими событиями после ЧКВ. Напротив, в последних рандомизированных исследованиях, таких как GRAVITAS [15], TRIGGER-PCI [16], ADAPT-DES [17] и ARCTIC [18] не было показано преимущества персонализированного подхода к назначению антиаритмической терапии у пациентов после ЧКВ. Эти расхождения между небольшими проспективными и крупными многоцентровыми рандомизированными исследованиями, возможно, связаны с более одно-

родными группами пациентов в небольших исследованиях [19]. И, конечно, нельзя обойти вниманием результаты последнего мета-анализа 17 исследований, проведенного Aradi с соавт. [20], которые в очередной раз продемонстрировали преимущества персонализированного подхода в назначении ДААТ по результатам специфических лабораторных методов определения реактивности тромбоцитов. Авторы заключили, что пациенты с оптимальным ингибированием тромбоцитов имеют наименьшее количество осложнений.

В большом числе исследований была показана взаимосвязь между уровнями различных провоспалительных маркеров, таких как СРБ [21], ИЛ-6 [22,23], ФВ и различных адгезивных молекул [24] и развитием неблагоприятных кардиальных событий, включая ТС и рестенозы после ЧКВ. Тем не менее, нами не было получено данных относительно влияния СРБ на развитие неблагоприятных КС после стентирования. Одна из причин такого расхождения может быть связана с тем, что основная часть работ проводилась с включением пациентов с ОКС. Наиболее крупное исследование, включавшее пациентов со стабильной ИБС, было проведено Park и соавт. [25]. В него вошло 2849 пациентов, которым было выполнено плановое ЧКВ на фоне приема аспирина и клопидогрела. Авторы продемонстрировали, что повышенный уровень СРБ значимо ассоциировался с развитием «больших кардиальных событий» после стентирования. Также было показано, что ВРТ, по данным VerifyNow®, и повышенный уровень СРБ являются факторами риска развития тромботических событий в будущем.

Нам также не удалось получить подтверждение относительно влияния уровня sP-селектина, растворимого CD40 лиганда и ИЛ-6 на развитие неблагоприятных КС после ЧКВ. В настоящее время данные о прогностическом влиянии этих маркеров у пациентов со стабильным течением ИБС скудны и противоречивы, а полученные результаты во многом зависят от таких факторов, как критерии включения в исследование, время забора крови и методы оценки биомаркеров.

Суммируя вышеизложенное относительно вклада воспалительного ответа в развитие «больших кардиальных событий», можно предположить, что роль этих маркеров во многом зависит от исходного воспалительного статуса больного до вмешательства, а также от препаратов, применяемых до проведения вмешательства. Как известно, не только статины, но и клопидогрел обладают плеiotропным действием, которое заключается в снижении воспалительного ответа. Хотелось бы отметить, что в исследуемой нами популяции больше половины больных еще до включения в исследование принимали клопидогрел (66,0%) и около половины – статины

(44,7%), и это отчасти может объяснять отсутствие значимого влияния этих показателей на исходы в исследуемой популяции.

Мы также оценивали уровень PAI-1 и активность ФВ до стентирования. Эти два параметра можно отнести не только к провоспалительным, но и к эндотелиальным маркерам. При проведении многофакторного регрессионного анализа было установлено, что исходный уровень PAI-1 и ФВ являются независимыми предикторами развития КС после планового ЧКВ. В 2014 г. Nikolopoulos с соавт. опубликовали результаты мета-анализа 53 работ и продемонстрировали, что наличие полиморфизма в гене PAI-1 приводит к повышению его активности в плазме, тем самым повышая риск развития ИМ [26]. Необходимо отметить, что уровень PAI-1 ассоциируется с высоким риском развития рестенозов и ТС после имплантации стентов с лекарственным покрытием [27]. Neger с соавт. [28] обнаружили, что пациенты с многососудистым поражением коронарного русла, требующие имплантации нескольких стентов, имеют повышенную экспрессию ФВ в коронарных артериях, и это может играть важную роль в патогенезе подострого ТС и рестеноза. В исследовании, проведенное Miura с соавт. [29], было включено 225 больных стабильной ИБС, которым оценивался уровень ФВ, и было подтверждено его прогностическое влияние на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, что полностью поддерживает полученные нами данные.

В исследуемой нами популяции частота носительства CYP2C19*2 в группе без КС и с КС была сопоставима а также не было получено данных о влиянии носительства *2 аллеля CYP2C19 на развитие неблагоприятных КС после стентирования по данным регрессионного анализа. Эти результаты расходятся с данными некоторых международных исследований, подтвердивших прогностическую роль носительства аллеля CYP2C19*2 в риске развития «больших коронарных событий» после ЧКВ [30]. Однако по нашим данным пациенты с носительством аллеля CYP2C19*2 имели значимо более высокие значения реактивно-

сти тромбоцитов на фоне ДААТ как по данным АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, так и по данным VerifyNow®. Эти результаты будут подробно освещены в следующей публикации.

Закключение

В результате проведенного нами исследования были установлены следующие независимые предикторы неблагоприятных коронарных событий у больных стабильной ИБС, которым планируется проведение планового ЧКВ: сопутствующий сахарный диабет 2 типа, значение PRU \geq 202 (по данным VerifyNow®) на фоне ДААТ, исходный уровень ингибитора активатора плазминогена-1 \geq 75,95 нг/мл и активность ФВ \geq 155,15%. Также нами не было получено данных о независимом влиянии носительства аллеля CYP2C19*2 и значений АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на фоне ДААТ на клинические исходы после планового ЧКВ в исследуемой популяции. Мы надеемся, что полученные результаты и разработанная прогностическая модель будут полезны в клинической практике и позволят улучшить прогноз у данной категории больных путем оптимизации медикаментозной терапии и тактики ведения до проведения вмешательства.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» по проведению научных исследований «Особенности лабораторного контроля антиагрегантной и антикоагулянтной терапии у пациентов при реваскуляризации миокарда и протезировании клапанов сердца с сопутствующей патологией (фибрилляция предсердий, сахарный диабет)».

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. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010;31:943-57.
2. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, et al. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med* 2011;124:40-7.
3. Loh JP, Torguson R, Pendyala LK, et al. Impact of early versus late clopidogrel discontinuation on stent thrombosis following percutaneous coronary intervention with first and second-generation drug-eluting stents. *Am J Cardiol* 2014;113:1968-76.
4. Legrand V, Cuisset T, Chenu P, et al. Platelet reactivity and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease: the Stent Thrombosis in Belgium (STIB) trial. *Euro Intervention* 2014;10:204-11.
5. Yakushiji T, Inaba S, Maehara A, et al. Frequency, mechanisms, and implications of late peri-stent contrast staining: analysis (from the HORIZONS-AMI Trial). *Am J Cardiol* 2013;111:1587-92.
6. Geisler T, Grass D, Bigalke B, et al. The residual platelet aggregation after deployment of intracoronary stent (PREDICT) score. *J Thromb Haemost* 2008;6:54-61.
7. Fontana P, Berdagué P, Castelli C, et al. Clinical predictors of dual aspirin and clopidogrel poor responsiveness in stable cardiovascular patients from the ADRIE study. *J Thromb Haemost* 2010;8:2614-23.
8. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015 Feb;68(2):144.
9. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, et al. High on-treatment platelet reactivity to both aspirin and clopidogrel is associated with the highest risk of adverse events following percutaneous coronary intervention. *Heart* 2011;97(12):983-90.
10. Stone GW. A large-scale, prospective, multicenter registry examining the relationship between platelet responsiveness and stent thrombosis after DES implantation. Results from the ADAPT-DES study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(Suppl B):122.
11. Aradi D, Komocsi A, Vorobcsuk A, et al. Prognostic significance of high on-clopidogrel platelet reactivity after percutaneous coronary intervention: Systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2010;160:543-51.

12. Park KW, Jeon KH, Kang SH, et al. Clinical outcomes of high on-treatment platelet reactivity in Koreans receiving elective percutaneous coronary intervention (from results of the CROSS VERIFY study). *Am J Cardiol* 2011;108(11):1556-63.
13. Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, et al. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2008; 29: 992-1000.
14. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, et al. High on-treatment platelet reactivity to both aspirin and clopidogrel is associated with the highest risk of adverse events following percutaneous coronary intervention. *Heart* 2011;97(12):983-90.
15. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard-versus high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011; 305: 1097-105.
16. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER PCI (Testing Platelet Reactivity in Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy with Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 2159-64.
17. Stone GW, Witzencbichler B, Weisz G, et al. ADAPT-DES Investigators: Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet* 2013; 382:614-23.
18. Collet JP, Cuisset T, Rangé G, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 2012; 367: 2100-9.
19. Golukhova EZ, Ryabinina MN, Bulaeva NI, et al. Clopidogrel response variability: impact of genetic polymorphism and platelet biomarkers for predicting adverse outcomes poststenting. *Am J Ther* 2015;22(3):222-30.
20. Aradi D, Kirtane A, Bonello L, et al. Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2015;36(27):1762-71.
21. Saleh N, Tornvall P. Serum C-reactive protein response to percutaneous coronary intervention in patients with unstable or stable angina pectoris is associated with the risk of clinical restenosis. *Atherosclerosis* 2007; 195: 374-8.
22. Chen SL, Liu Y, Lin L, et al. Interleukin-6, but not C-reactive protein, predicts the occurrence of cardiovascular events after drug-eluting stent for unstable angina. *J Interv Cardiol* 2014; 27: 142-54.
23. Kang WC II, Moon C, Lee K, et al. Comparison of inflammatory biomarkers for the prediction of neointimal hyperplasia after drug-eluting stent implantation. *Coron Artery Dis* 2011; 22: 526-32.
24. Jin C, Lu L, Zhu ZB, et al. Increased serum vWF and sVCAM-1 levels are associated with late or very late angiographic stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Coron Artery Dis* 2010; 21: 273-7.
25. Park KW, Jeon KH, Kang SH, et al. Clinical outcomes of high on-treatment platelet reactivity in Koreans receiving elective percutaneous coronary intervention (from results of the CROSS VERIFY study). *Am J Cardiol* 2011;108(11):1556-63.
26. Kaikita K, Ono T, Iwashita S, et al. Impact of CYP2C19 polymorphism on platelet function tests and coagulation and inflammatory biomarkers in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Atheroscler Thromb* 2014;21(1):64-76.
27. Nikolopoulos GK, Bagos PG, Tsangaris I, et al. The association between plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) levels, PAI-1 4G/5G polymorphism, and myocardial infarction: a Mendelian randomization meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2014;52(7):937-50.
28. Heper G, Murat SN, Durmaz T, Kalkan F. Prospective evaluation of von Willebrand factor release after multiple and single stenting. *Angiology* 2004;55(2):177-86.
29. Miura M, Kaikita K, Matsukawa M, et al. Prognostic value of plasma von Willebrand factor-cleaving (ADAMTS13) and antigen levels in patients with coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2010; 103: 623-9.
30. Wallentin L, James S, Storey RF, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcome of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet* 2010; 376: 1320-8.

About the Authors:

Elena Z. Golukhova – MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Non-invasive Arrhythmology and Surgical Treatment of Combined Pathology, Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery
Marina V. Grigoryan – MD, PhD, Researcher, Department of Non-invasive Arrhythmology and Surgical Treatment of Combined Pathology, Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery
Mariya N. Ryabinina – MD, PhD, Researcher, Department of Non-invasive Arrhythmology and Surgical Treatment of Combined Pathology, Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery
Naida I. Bulaeva – MD, PhD, Researcher, Department of Non-invasive Arrhythmology and Surgical Treatment of Combined Pathology, Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery

Сведения об авторах:

Голухова Елена Зеликовна – член.-корр РАН, д.м.н., руководитель отделения неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии, НЦССХ им. А.Н. Бакулева
Григорян Марина Вруйровна – врач-кардиолог, к.м.н., н.с. отделения неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии, НЦССХ им. А.Н. Бакулева
Рябинина Мария Николаевна – врач-кардиолог, к.м.н., н.с. отделения неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии, НЦССХ им. А.Н. Бакулева
Булаева Наида Ибадулаевна – врач-кардиолог, к.м.н., н.с. отделения неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии, НЦССХ им. А.Н. Бакулева

Коррекция эндотелиальной дисфункции у пациентов с гипертонической болезнью при применении комбинации препаратов олмесартан/лерканидипин и зофеноприл/лерканидипин

Ольга Викторовна Зимницкая*, Марина Михайловна Петрова

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

Цель. Изучить влияние комбинации олмесартан + лерканидипин и комбинации зофеноприл + лерканидипин на уровень молекул адгезии эндотелия и тромбоцитов 1-го типа (sPECAM-1) в плазме крови у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) II-III стадии.

Материал и методы. Было обследовано 44 человека. В контрольную группу вошли 16 практически здоровых добровольцев, в исследуемую группу – 28 пациентов с АГ II-III стадии в возрасте от 40 до 71 года. Пациенты исследуемой группы были разделены на 2 подгруппы: пациенты с АГ II стадии (n=8), пациенты с АГ III стадии (n=20). Концентрацию sPECAM-1 в плазме крови пациентов контрольной и исследуемой групп определяли с помощью количественного твердофазного иммуноферментного анализа. Пациенты исследуемой группы (n=17) были разделены на 2 подгруппы лечения: 1А подгруппа (n=6) получала комбинацию олмесартан 10-40 мг/сут + лерканидипин 5-10 мг/сут; 1Б подгруппа (n=11) получала комбинацию зофеноприл 7,5-30 мг/сут + лерканидипин 5-10 мг/сут. Обследование в начале исследования и через 7 мес включало измерение офисного систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, определение уровня sPECAM-1, электрокардиографию (ЭКГ), трансторакальную эхокардиографию, развернутый анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением липидного спектра.

Результаты. У пациентов с АГ III стадии уровень sPECAM-1 был значимо выше, чем в контрольной группе (259,10 [145,36; 329,33] против 133,18 [73,07; 170,99] пг/мл, соответственно; $p < 0,05$). У пациентов с АГ III стадии был значимо выше уровень холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов по сравнению с контрольной группой. Через 7 мес терапии произошло статистически значимое снижение офисных уровней САД/ДАД в обеих группах: на 19/7 мм рт.ст. в 1А подгруппе против 37/8 мм рт.ст. в 1Б подгруппе. В обеих подгруппах после терапии отмечено снижение уровня sPECAM-1, но только в 1А подгруппе оно оказалось статистически значимым ($p < 0,05$).

Заключение. При АГ III стадии уровень sPECAM-1 повышается. Несмотря на снижение офисного САД и ДАД в обеих группах лечения, только в группе олмесартан + лерканидипин уровень sPECAM-1 снизился статистически значимо, что может свидетельствовать о более выраженном влиянии на эндотелиальную функцию, чем у комбинации зофеноприл + лерканидипин.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, олмесартан, зофеноприл, лерканидипин, молекулы клеточной адгезии эндотелия и тромбоцитов, эндотелиальная дисфункция.

Для цитирования: Зимницкая О.В., Петрова М.М. Коррекция эндотелиальной дисфункции у пациентов с гипертонической болезнью при применении комбинации препаратов олмесартан/лерканидипин и зофеноприл/лерканидипин. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(5):536-541. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-536-541

Correction of Endothelial Dysfunction in Patients with Essential Hypertension when Using a Combination of Olmesartan/Lercanidipine and Zofenopril/Lercanidipine

Olga V. Zimnitskaya*, Marina M. Petrova

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

Aim. To study the effect of olmesartan/lercanidipine combination and zofenopril/lercanidipine combination on the level of soluble platelet-endothelial cell adhesion molecule of the first type (sPECAM-1) in plasma in patients with essential hypertension (HT) stage II-III.

Material and methods. We examined 44 people: 16 healthy volunteers (control group) and 28 patients with essential HT aged 40 to 71 years; among them 8 patients with HT II stage and 20 patients with HT III stage. Part of HP patients (subgroup 1A, n=6) received a combination of olmesartan 10-40 mg/day + lercanidipine 5-10 mg/day; another part of HP patients (subgroup 1B, n=11) received a combination of zofenopril 7.5-30 mg/day + lercanidipine 5-10 mg/day. The examination at baseline and after 7 months included the measurement of office systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure, determination of sPECAM-1 levels in blood plasma by quantitative solid-phase enzyme immunoassay, electrocardiography, transthoracic echocardiography, complete clinical blood test, general urine analysis, biochemical blood test with lipid profile.

Results. In patients with HT stage III the level of sPECAM-1 was significantly higher than in the control group (259.10 [145.36; 329.33] vs 133.18 [73.07; 170.99] pg/ml, respectively; $p < 0.05$). These patients had also significantly higher level of low density lipoproteins cholesterol and triglycerides compared with the control group. After 7 months of therapy a significant reduction in office SBP/DBP levels was found both in 1A and in 1B subgroups (19/7 and 37/8 mmHg, respectively). Reduction in sPECAM-1 levels was also observed in both subgroups of treated patients; however, it was significant only in the 1A subgroup ($p < 0.05$).

Conclusion. sPECAM-1 level is increased in patients with essential HT stage III. Despite the reduction in office SBP and DBP in both treated groups, only the subgroup of olmesartan + lercanidipine demonstrated significant decrease in sPECAM-1 level ($p < 0.05$). Thus, olmesartan + lercanidipine combination has more significant effect on endothelial function than zofenopril + lercanidipine combination.

Key words: essential hypertension, olmesartan, zofenopril, lercanidipine, platelet-endothelial cell adhesion molecule, endothelial dysfunction

For citation: Zimnitskaya O.V., Petrova M.M. Correction of Endothelial Dysfunction in Patients with Essential Hypertension when Using a Combination of Olmesartan/Lercanidipine and Zofenopril/Lercanidipine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(5):536-541. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-536-541

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): zvezda_5786@mail.ru

Received / Поступила: 19.09.2016

Accepted / Принята в печать: 05.10.2016

Артериальная гипертензия (АГ) в России и во всем мире является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. По данным эпидемиологического исследования в рамках проекта ЭССЕ РФ (2012) установлено, что распространенность АГ в России составляет 40% взрослого населения. У 90-95% причиной повышенного артериального давления (АД) является эссенциальная АГ (гипертоническая болезнь), и только у 5-10% – вторичная гипертензия [1,2].

Ключевым звеном патогенеза АГ является эндотелиальная дисфункция (ЭД) [3,4]. ЭД представляет собой дисбаланс между вазодилатирующими и вазоконстрикторными механизмами в сторону увеличения последних [5]. В литературе описано много маркеров функционального состояния эндотелия: оксид азота, эндотелин-1, С-реактивный белок, молекулы клеточной адгезии эндотелия и тромбоцитов 1 типа (sPECAM-1) [6-8]. Молекулы межклеточной адгезии – гликопротеины, пронизывающие плазматическую мембрану, экспрессируются на многих клетках, функция которых заключается в обеспечении механического взаимодействия эндотелия с лейкоцитами, лимфоцитами и моноцитами [9]. Учеными выделено 5 семейств молекул клеточной адгезии: семейство интегринов, суперсемейство иммуноглобулинов, семейство селектинов, семейство кадгеринов, семейство хоминговых рецепторов [10, 11]. Но только 2 семейства молекул клеточной адгезии участвуют в регуляции воспаления сосудистой стенки: суперсемейство иммуноглобулинов и семейство селектинов [12].

Молекула адгезии эндотелия и тромбоцитов 1-го типа (platelet-endothelial cell adhesion molecule-1) относится к суперсемейству иммуноглобулинов [11].

Существует 2 формы молекул адгезии эндотелия и тромбоцитов 1-го типа:

- 1) мембраносвязанная форма – PECAM-1
- 2) растворимая форма –sPECAM-1 (soluble Platelet-endothelial cell adhesion molecule-1)

Мембраносвязанная форма молекул адгезии эндотелия и тромбоцитов 1-го типа представляет собой гликопротеины размером 130 кДа [13], встроенные в мембрану эндотелиальных клеток и тромбоцитов [9,11,14-16].

Растворимая форма молекул адгезии эндотелия и тромбоцитов 1-го типа (sPECAM-1) имеет цитоплазматический хвост, не прикреплен к мембране клеток и на 5-10 кДа меньше, чем мембраносвязанная форма. Эндотелиальные клетки в физиологических условиях практически не экспрессируют молекулы клеточной адгезии. Только при действии повреждающих факторов на эндотелий сосудов эндотелиальные клетки начинают экспрессировать в большом количестве молекулы клеточной адгезии [9,17]. sPECAM-1 относится к общепризнанным маркерам ЭД. Растворимую форму молекул адгезии эндотелия и тромбоцитов 1-го типа можно определить в плазме крови с помощью иммуноферментного анализа. Иммуноферментный анализ для определения концентрации sPECAM-1 является дорогостоящим, поэтому используется только в научных целях [18].

Так как главной целью антигипертензивной терапии является не только снижение артериального давления до целевого уровня, но и снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений [1], поиск антигипертензивных препаратов, влияющих на эндотелиальную дисфункцию, в настоящее время является актуальной задачей.

По Российским клиническим рекомендациям 5 классов антигипертензивных препаратов являются равноценными и могут применяться у пациентов с АГ для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений и снижения АД. Этими классами препаратов являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты кальция (АК), диуретики и бета-адреноблокаторы [1].

Олмесартана медоксомил – один из новых представителей класса БРА. Этот препарат обладает не только антигипертензивным, но и вазопротективным эффектом [19]. В многоцентровом двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании MORE (Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation) изучалось влияние олмесартана на показатели атеросклеротического поражения артерий – толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий и объем атеросклеротической бляшки (АБ) у пациентов с ги-

пертоической болезнью. Эффект олмесартана сравнивался с эффектом атенолола на ТИМ и объем АБ. Оценка маркеров атеросклеротического поражения проводилась на основании 3D-ультразвуковых исследований. Длительность антигипертензивной терапии составила 104 недели. Олмесартан статистически значимо снижал ТИМ сонных артерий, и, по сравнению с атенололом, более выражено уменьшал объем АБ [20].

Зофеноприл является представителем сульфгидрильных иАПФ, обладающим высокой липофильностью, кардиоселективностью и выраженной антиоксидантной активностью. Высокая липофильность помогает препарату легко проникать в органы и ткани, обеспечивая длительное подавление чрезмерной активности тканевой РААС. За счет наличия в молекуле зофеноприла сульфгидрильных групп он обладает антиоксидантными свойствами. Зофеноприл активирует эндотелиальную NO-синтазу, что приводит к выработке большого количества оксида азота – главного вазодилатирующего фактора [21,22].

Лерканидипин – дигидропиридиновый АК 3-го поколения, особенностями которого является высокая липофильность и вазоселективность. За счет фиксации лерканидипина к липидному бислою мембраны гладкомышечных клеток сосудов возникает длительная блокада трансмембранных кальциевых каналов [23]. Ученые, проводившие эксперименты на крысах с индуцированным сахарным диабетом, установили, что назначение животным лерканидипина не только снизило уровень артериального давления, но и затормозило развитие эндотелиальной дисфункции: произошла нормализация параметров эндотелий-зависимой вазодилатации, уменьшилась активность матриксных металлопротеиназ [24].

Целью нашего исследования было изучить влияние комбинации олмесартан/лерканидипин и комбинации зофеноприл/лерканидипин на уровень молекул адгезии эндотелия и тромбоцитов 1-го типа в плазме крови у пациентов с АГ II-III стадии.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе КГБУЗ «Краевая клиническая больница» и отделения общей врачебной практики Университетской клиники семейной медицины КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 53/2013, 26.12.13).

Было обследовано 44 человека. Из них в исследуемую группу (группа 1) вошли 28 пациентов с АГ II-III стадии в возрасте от 40 до 71 года, а в контрольную группу (группа 2) – 16 практически здоровых добровольцев. Согласно актуальным рекомендациям [1] диагноз АГ II стадии выставлялся при наличии поражения одного или нескольких органов-мишеней, диагноз АГ III стадии

выставлялся при наличии ассоциированных клинических состояний. Пациенты исследуемой группы были разделены на 2 подгруппы в зависимости от стадии: АГ II стадии (n=8) и АГ III стадии (n=20). Из обследования были исключены пациенты с бронхиальной астмой, сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями, заболеваниями почек, эндокринной патологией. Всеми обследуемыми было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании. У всех пациентов была исключена вторичная артериальная гипертензия на основании анамнеза, объективного осмотра, проведения измерения АД на верхних и нижних конечностях, УЗИ почек и надпочечников, дуплексного сканирования с цветным доплеровским картированием сосудов почек. Все испытуемые прошли обследование, включающее в себя сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, ЭКГ, трансторакальную эхокардиографию, развернутый анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением липидного спектра. Измерение офисного систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) проводили тонометром фирмы «Omron» в положении сидя после 5 мин покоя по 2 раза на каждой руке с интервалом в 2 мин. Определяли среднее двух измерений. У всех обследуемых был проведен забор венозной крови. Кровь забирали утром натощак из локтевой вены. Кровь центрифугировали при 3000 оборотов в мин в течение 15 мин. Концентрацию молекулы адгезии эндотелия и тромбоцитов 1-го типа в плазме крови обследуемых контрольной и исследуемой групп определяли с помощью количественного твердофазного иммуноферментного анализа, результат оценивался с помощью микропланшетного фотометра Zenyth 1100 (Anthos Labtec Instruments GmbH, Австрия).

Пациенты исследуемой группы (n=28) были рандомизированы в 2 подгруппы лечения механическим способом. Каждый обследуемый получал порядковый номер. Пациенты исследуемой группы с нечетными номерами попадали в подгруппу лечения 1А и получали комбинацию олмесартан 10-40 мг/сут/лерканидипин 5-10 мг/сут., пациенты исследуемой группы с четными номерами попадали в группу лечения 1Б и получали комбинацию зофеноприл 7,5-30 мг/сут/лерканидипин 5-10 мг/сут. Дозы препаратов подбирались в зависимости от уровня АД. Этим пациентам забор крови проводился 2 раза: до лечения и через 7 мес от начала приема препаратов. По программе госгарантий обследование пациента в ККБ не должно продолжаться более 10 дней от момента первичного приема до выписки. До обследования никакие препараты не отменялись. Забор крови проводился в первый день обследования натощак, утром пациенты никакие препараты не принимали. Набор обследуемых проводился на базе консультативно-диагностической поликлиники

Table 1. Clinical characteristics of patients

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Параметр	Контрольная группа (n=16)	АГ II стадии (n=8)	АГ III стадии (n=20)
Возраст	54 [52; 59]	59 [49; 62]	59 [54; 64]
Рост, м	1,69 [1,61; 1,76]	1,64 [1,56; 1,72]	1,64 [1,62; 1,72]
Вес, кг	71,5 [68,5; 78,0]	86 [73; 92]	78 [63; 91]
ОХС, ммоль/л	4,73 [4,23; 5,66]	5,70 [4,44; 6,77]	5,57 [5,08; 6,18]
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,40 [2,09; 3,25]	3,88 [3,10; 4,38]*	3,57 [3,16; 4,23]*
ТГ, ммоль/л	0,94 [0,71; 1,32]	1,22 [1,02; 2,42]	1,21 [1,06; 1,97]*
sPECAM-1, пг/мл	133,18 [73,07; 170,99]	90,73 [49,18; 222,76]	259,10 [145,36; 329,33]*†

*p<0,05 по сравнению с контрольной группой; †p<0,05 по сравнению с АГ II стадии (критерий Манна-Уитни)
ОХС – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ – триглицериды

ки ККБ, поэтому пациенты были из разных районов Красноярского края. Неравное количество обследуемых в группах лечения объясняется тем, что не все пациенты, включенные в группы лечения и получившие препараты, вернулись через 7 мес от начала приема препаратов. В 1А подгруппу изначально вошло 12 испытуемых, два визита (исходно и через 7 мес) прошли 6 испытуемых. В 1Б подгруппу изначально вошло 12 испытуемых, два визита (исходно и через 7 мес) прошли 11 испытуемых.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием SPSS 17 с помощью методов непараметрической статистики. Количественные данные представлены как медиана с указанием 25-го и 75-го перцентиля (Me [25; 75]). Проведено сравнение трех независимых групп пациентов (контрольная группа, пациенты с АГ II и пациенты с АГ III стадии) по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Проведено сравнение показателей до и после лечения у пациентов, принимавших комбинацию олесартан/лерканидипин и комбинацию зофеноприл/лерканидипин по критерию Уилкоксона. Статистически значимыми считались различия при p<0,05.

Результаты

Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Группы оказались сопоставимыми по возрасту. В подгруппе пациентов с АГ III стадии уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) был значимо выше, чем в контрольной группе. При этом при АГ III стадии концентрация молекул адгезии эндотелия и тромбоцитов 1-го типа оказалась значимо выше, чем при АГ II стадии и в группе контроля. Не выявлено статистически значимых различий по уровню sPECAM-1 в контрольной группе и группе пациентов с АГ II стадии. Таким образом уровень sPECAM-1 статистически значимо повышается при АГ III стадии.

Клиническая характеристика пациентов, включенных в подгруппы лечения и исходно принимаемые пациентами препараты представлены в табл. 2.

Динамика офисного АД представлена в табл. 3.

Офисное АД более выражено снизилось в подгруппе 1Б по сравнению с подгруппой 1А (37/8 против 19/7 мм рт.ст.).

В подгруппе 1А уровень sPECAM-1 снизился в 3,3 раза (p<0,05), тогда как в подгруппе 1А – в 2,6 раза (p>0,05).

Table 2. Clinical characteristics of patients enrolled in the treatment subgroup

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов, включенных в подгруппы лечения (n=17)

Показатели	Пациенты, включенные в группы лечения (n=17)
Артериальная гипертония, n (%)	
II стадия	2 (11,8)
III стадия	15 (88,2)
ТИА в анамнезе, n (%)	1 (5,9)
ОНМК в анамнезе, n (%)	2 (11,8)
ИБС, n (%)	12 (70,6)
ИМ в анамнезе, n (%)	6 (35,3)
ЭП КА в анамнезе, n (%)	5 (29,4)
КШ в анамнезе, n (%)	2 (11,8)
АСК, n (%)	13 (76,5)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	12 (70,6)
Ингибиторы АПФ, n (%)	8 (47,1)
БРА, n (%)	4 (23,5)
АК, n (%)	2 (11,8)
Диуретики, n (%)	6 (35,3)
Не принимали кардиологических препаратов, n (%)	2 (11,8)
ТИА – транзиторная ишемическая атака; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ЭПКА – эндоваскулярная пластика коронарных артерий, КШ – коронарное шунтирование; АСК – ацетилсалициловая кислота; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; АК – антагонисты кальция	

Table 3. Changes in office BP level sPECAM-1 in the treatment of subgroups

Таблица 3. Динамика офисного АД, уровня sPECAM-1 в подгруппах лечения

Параметр	Подгруппа 1А (n=6)		Подгруппа 1Б (n=11)	
	Исходно	Через 7 мес	Исходно	Через 7 мес
Офисное САД, мм.рт.ст.	152 [140; 171]	133 [123;147]***	167 [143;178]	130 [123;137]**
Офисное ДАД, мм.рт.ст.	90 [84; 97]	83 [70; 90]***	94 [80;97]	86 [65; 89]**
sPECAM-1	337,836 [144,662; 711,959]	101,512 [56,386; 331,304]*	145,361 [77,218; 259,104]	55,897 [46,658; 272,537]

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с исходным значением в той же подгруппе (критерий Уилкоксона)

Обсуждение

В ходе нашего исследования было установлено, что при АГ III стадии уровень молекул клеточной адгезии sPECAM-1 значимо повышается по сравнению с контрольной группой. Через 7 мес, во время которых пациенты принимали комбинацию олмесартан /лерканидипин отмечено статистически значимое снижение уровня sPECAM-1 в плазме крови.

Наши данные о том, что при АГ повышается уровень молекул клеточной адгезии sPECAM-1, согласуются с данными, полученными в исследовании А.И. Инжутовой и соавт. при исследовании уровня sPECAM-1 у 110 пациентов с АГ, поступивших в стационар с ОНМК [25]. Уровень sPECAM-1 определялся в 1-е и 20-е сут госпитализации. В 1-е сут отмечался высокий уровень sPECAM-1 в плазме крови пациентов с АГ. К 20-м сут на фоне терапии ингибиторами АПФ уровень sPECAM-1 снижался. Также было проведено сравнение влияния препаратов периндоприла и эналаприла на степень снижения sPECAM-1. Установлено, что периндоприл по сравнению с эналаприлом снижал уровень sPECAM-1 более выражено [25].

В 2014 г. М.А. Ермакова и соавт. провели исследование, в котором изучалось влияние 6-ти месячного приема комбинации валсартан 160 мг/амлодипин 10 мг на уровень молекул клеточной адгезии sPECAM-1 у пациентов с АГ II стадии. В результате исследования было установлено значимое снижение уровня sPECAM-1 на фоне 6-ти месячной терапии комбинацией валсартан 160 мг/амлодипин 10 мг [26]. Данное исследование также показывает, что при АГ уровень молекул клеточной адгезии sPECAM-1 повышен, и проводятся

попытки найти антигипертензивные препараты, способные снизить sPECAM-1 в крови и предотвратить дальнейшее ремоделирование сосудов.

Заключение

При АГ III стадии уровень молекул адгезии эндотелия и тромбоцитов 1-го типа повышается. Офисное АД более выражено снизилось в группе пациентов, принимавших комбинацию зофеноприл/лерканидипин по сравнению с группой олмесартан/лерканидипин. Однако уровень молекул адгезии эндотелия и тромбоцитов 1-го типа снизился статистически значимо только в группе приема комбинации олмесартан/лерканидипин. Концентрация sPECAM-1 в плазме крови характеризует выраженность эндотелиальной дисфункции. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что комбинация олмесартана с лерканидипином оказывает более значимое влияние на эндотелиальную дисфункцию, чем комбинация зофеноприла с лерканидипином.

Ограничения. Ограничения связаны, в первую очередь, с небольшим числом пациентов, что может влиять на силу полученных результатов.

Limitations. Limitations are foremost related to few number of patients, which can affect the strength of the results.

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

- Russian Medical Society for Arterial Hypertension and the All-Russian Scientific Society of Cardiology. Clinical guidelines on diagnostics and treatment of arterial hypertension. *Kardiologicheskii Vestnik*. 2015;10(1):3-30. (In Russian) [Российское медицинское общество по артериальной гипертензии и Всероссийское научное общество кардиологов. Клинические рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. *Кардиологический Вестник*. 2015;10(1):3-30].
- Chazova IE, Zhernakova YuV, Oshhepkova EV, et al. The prevalence of risk factors for cardiovascular diseases in Russian population of patients with arterial hypertension. *Kardiologiya*. 2014;54(10):4-12. (In Russian) [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014;54(10):4-12].
- Vlasova SP, Il'chenko MYu, Kazakova EB, et al. Endothelial dysfunction and arterial hypertension. Samara: ООО «Офорт»; 2010. (In Russian) [Власова С.П., Ильченко М.Ю., Казакова Е.Б. и др. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия. Самара: ООО «Офорт»; 2010].
- Zagidullin NSh, Valeeva KF, Gassanov N, Zagidullin ShZ. The value of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases and methods of its pharmacological correction. *Kardiologiya*. 2010;50(5):54-60. (In Russian) [Загидуллин Н.Ш., Валеева К.Ф., Гассанов Н., Загидуллин Ш.З. Значение дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы ее медикаментозной коррекции. *Кардиология*. 2010;50(5):54-60].
- Popova AA, Berezikova EN, Majanskaja SD, Jakovleva NF. Endothelial dysfunction and the mechanisms of its formation. *Sibirskoe Medicinskoe Obozrenie*. 2010; 64(4): 7-11. (In Russian) [Попова А.А., Бerezикова Е.Н., Маянская С.Д., Яковлева Н.Ф. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования. *Сибирское Медицинское Обозрение*. 2010;64(4):7-11].

6. Korjakina LB, Pivovarov Yul, Kuril'skaja TE, et al. Dysfunction of the vascular endothelium in arterial hypertension and coronary heart disease (review of literature). *Bulleten' VSNCSO RAMN*. 2013; (2): 165-70. (In Russian) [Корякина Л.Б., Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е. и др. Дисфункция сосудистого эндотелия при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (обзор литературы). *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2013;(2):165-70].
7. Jakushin SS, Filippov EV. The importance of assessment of endothelial function at the population level (data from MERIDIAN-RO). *Nauka Molodyh*. 2013;(3):48-55. (In Russian) [Якушин С.С., Филиппов Е.В. Значение оценки эндотелиальной функции на популяционном уровне (по данным исследования МЕРИДИАН-РО). *Наука Молодых*. 2013;3:48-55].
8. Petrova MM, Salmina AB, Inzhutova AI. Modern approaches to the diagnosis of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Sibirskoe Medicinskoje Obozrenie*. 2007;(4):17-20. (In Russian) [Петрова М.М., Салмина А.Б., Инжутова А.И. Современные подходы к диагностике эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью. *Сибирское Медицинское Обозрение*. 2007;(4): 17-20].
9. Gijazova GI, Muhoramova IS, Rudenko JuA, Koroj PV. Role of adhesion molecules in the immune response. *Vestnik Molodogo Uchenogo*. 2012;(2):21-7. (In Russian) [Гилязова Г.И., Мухорамова И.С., Руденко Ю.А., Корой П.В. Роль молекул адгезии в иммунном ответе. *Вестник Молодого Ученого*. 2012;(2):21-7].
10. Jacenko JaO. A theoretical analysis of the problem of maintenance of intercellular adhesion in medical research. *Apriori. Estestvennye i Tehnicheskie Nauki*. 2015;(2):1-8. (In Russian) [Яценко Я.О. Теоретический анализ проблемы обеспечения межклеточной адгезии в медицинских исследованиях. *Apriori. Естественные и Технические Науки*. 2015;(2):1-8].
11. Titov VS, Lazarenko VA, Bobrovskaja EA. Adhesive endothelial dysfunction in patients with atherosclerosis before and after surgery. *Izvestija Jugo-Zapadnogo Gosudarstvennogo Universiteta. Upravlenie, Vychnislitel'naja Tehnika, Informatika Medicinskoje Priborostroenie*. 2015;14(1):79-85. (In Russian) [Титов В.С., Лазаренко В.А., Бобровская Е.А. Адгезионная дисфункция эндотелия у больных облитерирующим атеросклерозом до и после оперативного вмешательства. *Известия Юго-Западного Государственного Университета. Управление, Вычислительная Техника, Информатика Медицинское Приборостроение*. 2015;14(1):79-85].
12. Popova LA, Vaizova OE. Modern views on vascular endothelium from the position of General systems theory (part I). *Fundamentalnye Issledovanija*. 2011;(10):354-8. (In Russian) [Попова Л.А., Ваизова О.Е. Современные представления о сосудистом эндотелии с позиции общей теории систем (часть I). *Фундаментальные Исследования*. 2011;(10):354-8].
13. Lutzky VP, Carnevale RP, Alvarez MJ, et al. Platelet-endothelial cell adhesion molecule-1 (CD31) recycles and induces cell growth inhibition on human tumor cell lines. *J Cell Biochem*. 2006;98(5):1334-50. doi: 10.1002/jcb.20769
14. Ribeiro F, Alves AJ, Teixeira M, et al. function and atherosclerosis: circulatory markers with clinical usefulness. *Rev Port Cardiol*. 2009;28(10):1121-51.
15. Tete S, Mastrangelo F, Grimaldi S, et al. Immunohistochemical evaluation of CD31 in human cystic radicular lesions and in keratocysts. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2005;18(3):39-45.
16. Shilkina NP, Butusova SV, Drjazhenkova IV. System of microcirculation, markers of vascular wall lesions and the systemic nature of the process in rheumatic diseases. *Angiologija i Sosudistaja Hirurgija*. 2014;20(1):27-34. (In Russian) [Шилкина Н.П., Бутусова С.В., Дряженкова И.В. Система микроциркуляции, маркеры поражения сосудистой стенки и системность процесса при ревматических болезнях. *Ангиология и Сосудистая Хирургия*. 2014;20(1):27-34].
17. Kozlovskij VI, Akuljonok AV. Activation of leukocytes, role in endothelial injury and the development of cardiovascular disease. *Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Medicinskogo Universiteta*. 2005;4(2):5-13. (In Russian) [Козловский В.И., Акулёнок А.В. Активация лейкоцитов, роль в повреждении эндотелия и развитии сердечно-сосудистой патологии. *Вестник Витебского Государственного Медицинского Университета*. 2005;4(2):5-13].
18. Inzhutova AI, Larionov AA, Salmina AB, Petrova MM. Molecular and cellular mechanisms of endothelial dysfunction of various origins (message 1). *Sibirskij Medicinskij Zhurnal*. 2010;96(5):85-8. (In Russian) [Инжутова А.И., Ларионов А.А., Салмина А.Б., Петрова М.М. Молекулярно-клеточные механизмы эндотелиальной дисфункции различного генеза (сообщение 1). *Сибирский Медицинский Журнал*. 2010;96(5):85-8].
19. Nebieridze DV, Safarjan AS, Ivanishina TV, Vinnickaja NL. The role of angioprotective in the treatment of hypertension: focus on olmesartan. *Kardiovaskuljarnaja Terapija i Profilaktika*. 2012;11(5):67-70. (In Russian) [Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., Иванишина Т.В., Винницкая Н.Л. Роль ангиопротекции в лечении артериальной гипертензии: фокус на оллесартан. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2012;11(5):67-70].
20. Stumpe KO, Agabiti-Rosei E, Zielinski T, et al. Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study. *Therap Adv Cardiovasc Dis*. 2007;1(2):97-106. doi: 10.1177/1753944707085982
21. Nesukaj EG. Zofenopril: inhibitor of angiotensin converting enzyme with specific properties. *Ukrainskij Kardiologicheskij Zhurnal*. 2013;2:97-102. (In Russian) [Несукай Е.Г. Зофеноприл: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента с особыми свойствами. *Украинский Кардиологический Журнал*. 2013;2:97-102].
22. Leva C, Mariscalco G, Ferrarese S, et al. The role of zofenopril in myocardial protection during cardioplegia arrest: an isolated rat heart model. *J Card Surg*. 2006;21(1): 44-9. doi: 10.1111/j.1540-8191.2006.00167.x
23. Minushkina LO. Calcium antagonists in the treatment of arterial hypertension: features of lercanidipine. *Rossijskij Kardiologicheskij Zhurnal*. 2015;118(2):110-4. (In Russian) [Минушкина Л.О. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии: особенности лерканидипина. *Российский Кардиологический Журнал*. 2015;118(2):110-4].
24. Mackenzie IS, McEnery CM, Dhakam Z, et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension*. 2009;54(2):409-413. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133801
25. Inzhutova AI, Petrova MM, Salmina AB. Therapy of complicated forms of hypertension with the ACE inhibitor perindopril. *Klinicheskaja Medicina*. 2007;85(11):58-61. (In Russian) [Инжутова А.И., Петрова М.М., Салмина А.Б. Терапия осложненных форм гипертонической болезни ингибитором АПФ периндоприлом. *Клиническая Медицина*. 2007;85(11):58-61].
26. Ermakova MA, Shpagin IS, Gerasimenko ON, Suhaterina NA. Performance evaluation of intima-media complex and cell adhesion molecules in combination therapy in patients with arterial hypertension depending on the degree of professional risk. *Klinicheskaja Farmakologija i Terapija*. 2014; 23(3): 67-70. (In Russian) [Ермакова М.А., Шпагин И.С., Герасименко О.Н., Сухатерина Н.А. Оценка показателей комплекса интима-медиа и молекул клеточной адгезии при комбинированной терапии у больных артериальной гипертензией в зависимости от степени профессионального риска. *Клиническая Фармакология и Терапия*. 2014; 23(3): 67-70].

About the Authors:

Olga V. Zimnitskaya – MD, Postgraduate Student, Chair of Outpatient Therapy, Family Medicine and Healthy Lifestyle with a Course of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky; Cardiologist of consultative and diagnostic Outpatient Clinic, Regional Clinical Hospital

Marina M. Petrova – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Outpatient Therapy, Family Medicine and Healthy Lifestyle with a Course of Postgraduate Education, Vice-rector for Scientific Work, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky

Сведения об авторах:

Зимницкая Ольга Викторовна – аспирант кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом последипломного образования КрасГМУ им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого; врач-кардиолог консультативно-диагностической поликлиники Краевой клинической больницы

Петрова Марина Михайловна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом последипломного образования, проректор по научной работе, КрасГМУ им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого

Функциональные показатели легких у больных дилатационной кардиомиопатией, осложненной легочной гипертензией

Тимур Атаназарович Абдуллаев¹, Яшин Равшанович Ахматов^{1*}, Баходир Умаркулович Марданов², Регина Шавкатовна Бекбулатова¹

¹ Республиканский специализированный центр кардиологии
Узбекистан, 100052, Ташкент, ул. Осие, 4

² Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр.3

Цель. Изучить особенности клинико-морфофункциональных показателей и характеристики функции внешнего дыхания у больных дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) с легочной гипертензией (ЛГ) и без нее.

Материал и методы. Обследован 91 больной с идиопатической ДКМП (34 женщины и 57 мужчин; средний возраст $46,4 \pm 13,7$ лет). 25 (27,4%) больных имели правожелудочковую ДКМП (ПЖ ДКМП). Всем пациентам проводили тест 6-минутной ходьбы (ТШХ), стандартную ЭКГ в 12 отведениях, оценку клинического состояния (по шкале оценки клинического состояния; ШОКС), трансторакальную эхокардиографию, спирометрию. Пациенты с ЛГ ($n=48$) составили I группу. Вторую группу составили больные без ЛГ ($n=43$). Количество пациентов с ПЖ ДКМП в каждой группе составило 11 (23%) и 14 (32,5%), соответственно.

Результаты. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) у больных I группы составило $48,1 \pm 10,7$ мм рт. ст. (у 71% – 1 степень ЛГ, 29% – 2 степень). Также у больных I группы выявлено значимое снижение практически всех скоростных показателей функции внешнего дыхания. Выявлена обратная зависимость между СДЛА и индексом Тиффно ($p=0,03$) у больных I группы, и положительная корреляция между форсированной жизненной емкостью легких ($53,17 \pm 9,21\%$) и длиной пройденной дистанции в ТШХ ($206,7 \pm 80,3$ м; $p=0,017$).

Заключение. Синдром ЛГ довольно часто отягощает течение ДКМП. В качестве показателей нарушений функции внешнего дыхания у больных ДКМП выступают объем форсированного выдоха за первую секунду, индекс Тиффно, а также некоторые скоростные показатели.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, правый желудочек, легочная гипертензия, функция внешнего дыхания.

Для цитирования: Абдуллаев Т.А., Ахматов Я.Р., Марданов Б.У., Бекбулатова Р.Ш. Функциональные показатели легких у больных дилатационной кардиомиопатией, осложненной легочной гипертензией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(5):542-546. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-542-546

Lung Function Parameters in Patients with Dilated Cardiomyopathy Complicated by Pulmonary Hypertension

Timur A. Abdullaev¹, Yashin R. Ahmatov^{1*}, Bahodir U. Mardanov², Regina Sh. Bekbulatova¹

¹ Republican Specialized Center of Cardiology. Osie ul. 4, Tashkent, 100052 Uzbekistan

² State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To study clinical and morphofunctional indicators of respiratory function in patients with dilated cardiomyopathy (DCM) with and without pulmonary hypertension (PH).

Material and methods. 91 patients with idiopathic DCM (34 women and 57 men; mean age of 46.4 ± 13.7 years) were included into the study. 25 (27.4%) patients had right ventricular DCM (RV DCM). 6-minute walking test (6MWT), the standard 12-lead ECG, spirometry, echocardiography were performed in all patients. PH occurred in 48 of DCM patients (Group I) and 43 DCM patients had no PH (Group II). A number of patients with RV DCM in Groups I and II was 11 (23%) and 14 (32.5%), respectively.

Results. Pulmonary artery systolic pressure (PASP) in group I was 48.1 ± 10.7 mmHg (in 71% of the patients – degree 1 of PH, and in 29% – degree 2). A significant decrease in the majority of speed indicators of respiratory functions was found in Group I. The inverse relationship between PASP and Tiffno index ($p=0.03$) and a positive correlation between forced vital capacity ($53.17 \pm 9.21\%$) and 6MWT distance (206.7 ± 80.3 m; $p=0.017$) were found in patients of Group I.

Conclusion. PH syndrome often aggravates the DCM course. Forced expiratory volume in the first second, Tiffno index, and some speed indicators show disorders of respiratory function in DCM patients.

Keywords: dilated cardiomyopathy, the right ventricle, pulmonary hypertension, respiratory function.

For citation: Abdullaev T.A., Ahmatov Ya.R., Mardanov B.U., Bekbulatova R.Sh. Lung Function Parameters in Patients with Dilated Cardiomyopathy Complicated by Pulmonary Hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(5):542-546. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-542-546

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

Received/Поступила: 21.06.2016

Accepted/Принята в печать: 23.09.2016

Внимание исследователей в последнее десятилетие продолжает привлекать проблема кардиомиопатий, которая сохраняет ряд вопросов, касающихся как своевременной диагностики, так и эффективной терапии. Кардиомиопатии являются неоднородной группой заболеваний миокарда, вызываемой различными причинами (многие из которых – генетические), связанные с нарушением механической и/или электрической функции, что обычно (хотя и не обязательно) сопровождается патологической гипертрофией или дилатацией желудочков [1]. Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) является клинической формой кардиомиопатий с наиболее тяжелым течением. Клинико-морфологической особенностью ДКМП является поражение как левых, так и правых отделов сердца с развитием тотальной сердечной недостаточности. Дополнительно отягощает состояние больных развитие синдрома легочной гипертензии (ЛГ) вторичного характера, приводящего к перегрузке правого сердца. В качестве основных механизмов развития данного синдрома у больных ДКМП принято рассматривать снижение насосной функции сердца и повышение конечно-диастолического давления в ЛЖ, способствующих развитию застоя в малом кругу кровообращения [2, 3]. На сегодняшний день доказано, что синдром ЛГ является закономерным звеном патогенеза хронической сердечной недостаточности (ХСН). Но именно в аспекте неклапанной ХСН она остается малоизученной. Так, несмотря на общность проявлений клинической манифестации и течения синдрома ЛГ, не существует единых стандартов ее профилактики и коррекции у больных с ХСН, в отсутствие первичной патологии легких и поражения клапанов.

Целью нашего исследования явилось изучение клинико-морфофункциональных особенностей и показателей функции внешнего дыхания у больных ДКМП с и без ЛГ.

Материал и методы

В исследование включен 91 больной с идиопатической ДКМП (34 женщины и 57 мужчин). При этом 25 (27,45) больных страдали правожелудочковой кардиомиопатией (ПЖ ДКМП). Диагнозы ДКМП и ПЖ ДКМП устанавливались согласно рекомендациям Рабочей группы ВОЗ/МОФК (1995) [4], а также дополнительных диагностических критериев [5]. Пациенты включались в исследование после установления диагноза, либо во время очередной госпитализации в отделение сердечной недостаточности и некоронарогенной патологии миокарда РСЦК. Комплекс диагностических методов обследования, помимо объективного осмотра, включал тест 6-минутной ходьбы (ТШХ), стандартную ЭКГ в 12 отведениях. Клинический статус больных оценивали по «шкале оценки клинического состояния» (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева [6].

Трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ; Siemens Sonoline verso pro) проводили в покое по общепринятой методике с определением объемных и линейных параметров сердца, с вычислением сократительной способности миокарда ЛЖ по методу Teicholz. Для вычисления фракции выброса ПЖ (ФВ ПЖ) пользовались формулой R. Levine и соавт. (1984): $RVEF\% = (RVVd - RVVs) / RVVd \times 100$, где RVEF% – ФВ ПЖ, RVVd – объем ПЖ в диастолу, RVVs – объем ПЖ в систолу.

Помимо указанного, оценивалась также функция внешнего дыхания больных кардиомиопатиями на портативном микропроцессорном спирографе СМП-21/01-«Р-Д» (Россия). Определялись: статические [жизненная емкость легких (ЖЕЛ)] и динамические [форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю сек (ОФВ1), максимальная объемная скорость в точке 25% (МОС25); пиковая скорость выдоха (ПОС)]. Также вычислялись индексированные показатели Тиффно (ОФВ1/ЖЕЛ) и Генслера (ОФВ1/ФЖЕЛ). ЛГ диагностировалась при наличии клинических признаков в сочетании с повышением систолического давления в легочной артерии (СДЛА) >30 мм рт.ст. Степень ЛГ оценивалась согласно общепринятой классификации. СДЛА оценивалось по систолическому градиенту давления между правым желудочком и правым предсердием (ПП) с учетом давления в ПП, определяемого по колабированию нижней полой вены.

В зависимости от наличия ЛГ пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу (n=48) составили больные с ЛГ. Вторая группа (n=43) включала пациентов без ЛГ.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи статистического пакета Biostatistics for Windows 4.03. Вычисляли среднее арифметическое (M), среднеквадратичное (стандартное) отклонение (SD). Для анализа значимости различий по качественным признакам использовали критерий χ^2 . Значимость различий определяли согласно и с использованием непараметрического t-критерия Стьюдента в случае нормального распределения признака, при несоблюдении последнего – Манна-Уитни. Данные представлены в виде $M \pm SD$. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов изучаемых групп представлена в табл. 1.

Средние значения СДЛА у больных I группы составили $48,1 \pm 10,7$ мм рт.ст. Большинство больных к моменту включения в исследование характеризовались тяжелым состоянием. Не выявлено значимых межгрупповых различий, о чем свидетельствуют средние ФК ХСН (NYHA) и количество баллов по ШОКС. Стоит отметить,

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with dilated cardiomyopathy
Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных ДКМП

Параметр	Группа I (n=48)	Группа II (n=43)	χ^2 ; p
Средний возраст, лет	46,9 ± 11,4	46,3 ± 15,4	0,832
Мужчины, n (%)	28 (58,3)	29 (67,4)	0,497
Давность ХСН, мес	26,1 ± 12,3	25,2 ± 12,6	0,717
ПЖ ДКМП, n (%)	11 (22,9)	14 (32,6)	0,428
ФК ХСН	2,87 ± 0,53	2,85 ± 0,52	0,857
ШОКС, баллы	9,3 ± 2,7	10,1 ± 3,2	0,199
Дистанция 6-минутной ходьбы, м	206,7 ± 80,3	204,3 ± 101,5	0,9
Фибрилляция предсердий, n (%)	19 (39,5)	10 (23)	2,084; 0,149
Рентгенологические признаки застоя в МКК, n (%)	40 (83)	29 (67)	2,318; 0,128
Систолическое давление в ЛА, мм рт.ст.	48,1 ± 10,7	25,7 ± 8,3	0,000
ЛГ I степени, n (%)	34 (71)	-	
ЛГ II степени, n (%)	14 (29)	-	

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ПЖ – правый желудочек; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; ФК – функциональный класс; ШОКС – шкала оценки клинического состояния; МКК – малый круг кровообращения; ЛА – легочная артерия; ЛГ – легочная гипертензия; ИАПФ – ингибиторы АПФ; БАБ – бета-адреноблокаторы

Table 2. Indicators of respiratory function in patients of compared groups

Таблица 2. Показатели функции внешнего дыхания больных сравниваемых групп

Параметр	Группа I (n=48)	Группа II (n=43)
ЖЕЛ, %	57,7 ± 11,6	62,3 ± 8,3
ФЖЕЛ, %	53,17 ± 9,21	59,28 ± 9,37
ОФВ1	45,67 ± 9,37	56,53 ± 9,23*
ОФВ1/ЖЕЛ	66,23 ± 12,01	76,33 ± 11,03*
ОФВ1/ФЖЕЛ	76,74 ± 12,07	79,56 ± 10,57
МОС 25, л/с	31,2 ± 16,8	39,8 ± 9,04**
ПОС, л/с	34,6 ± 11,3	44,5 ± 11,6*

*p < 0,05, **p < 0,01 по сравнению I группой
ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная ЖЕЛ; ОФВ1 – объем форсированного выдоха; ОФВ1/ЖЕЛ – индекс Тиффно; ОФВ1/ФЖЕЛ – индекс Генслера; МОС25 – максимальная объемная скорость в точке 25%; ПОС – пиковая скорость выдоха

что средняя длительность заболевания к моменту включения в исследование составляла свыше 2-х лет как в одной, так и в другой группе (табл. 1). Большую часть в обеих группах составляли мужчины.

Тяжесть ХСН, оцениваемая согласно критериям NYHA, у пациентов ДКМП характеризовалась как умеренная и тяжелая, при среднем ФК по I и II группам: 2,87 ± 0,53 и 2,85 ± 0,52, соответственно. Средняя сумма баллов по ШОКС у больных сравниваемых групп была сопоставимой (p > 0,05). При анализе пунктов опросника отмечено, что у больных ПЖ ДКМП (которые составили 27,4% от общего количества больных) максимальное количество баллов набиралось вследствие симптомов, характеризующих правожелудоч-

ковую недостаточность (набухание яремных вен, гепатомегалия, отеки ног). Обращает на себя внимание тот факт, что среди больных с ЛГ оказалось практически в 2 раза больше больных с различными формами фибрилляции предсердий (39,5% и 23%, соответственно; p < 0,01). Высокие значения СДЛА у больных I группы сопровождалась также рентгенологическим признаками застоя в малом круге кровообращения (МКК), и по данному показателю группы также отличались статистически значимо.

Состояние функции внешнего дыхания больных кардиомиопатиями по результатам спирографии в зависимости от наличия или отсутствия синдрома ЛГ отражено в табл. 2.

Необходимо отметить, что представленные данные спирометрии приведены с сопоставлением их с табличными величинами, автоматически рассчитанными, исходя из индивидуальных характеристик пациента (пол, возраст, рост, вес). У пациентов с ДКМП имели место нарушения ФВД, характеризующиеся как рестриктивные, т.е. обусловленные застоем крови в легочной системе (снижение ФЖЕЛ, ОФВ1, показатель соотношения ОФВ1/ЖЕЛ – табл. 2). При этом ни в одном случае не выявлено признаков бронхообструкции (у всех пациентов ОФВ1/ФЖЕЛ оказался выше 75%).

В зависимости от значений СДЛА нами выявлены определенные особенности показателей функции легких у больных кардиомиопатиями. Так, у больных ДКМП и ЛГ выявлено значимое снижение практически всех скоростных показателей. Объем форсированного выдоха за первую сек у больных I группы составлял 45,6% от нормы, что на 24,4% меньше аналогичного показателя группы сравнения. Значимые межгрупповые

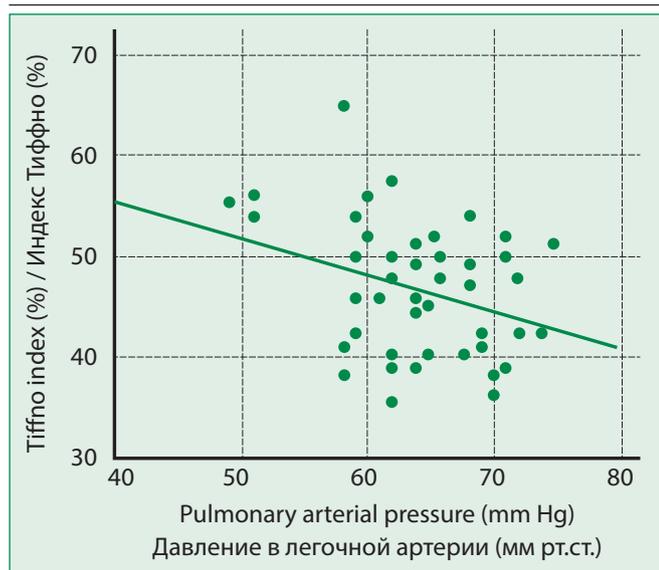


Figure 1. Relationship of systolic pulmonary artery pressure and Tiffno index in patients with pulmonary hypertension

Рисунок 1. Взаимосвязь СДЛА и индекса Тиффно у больных с ЛГ

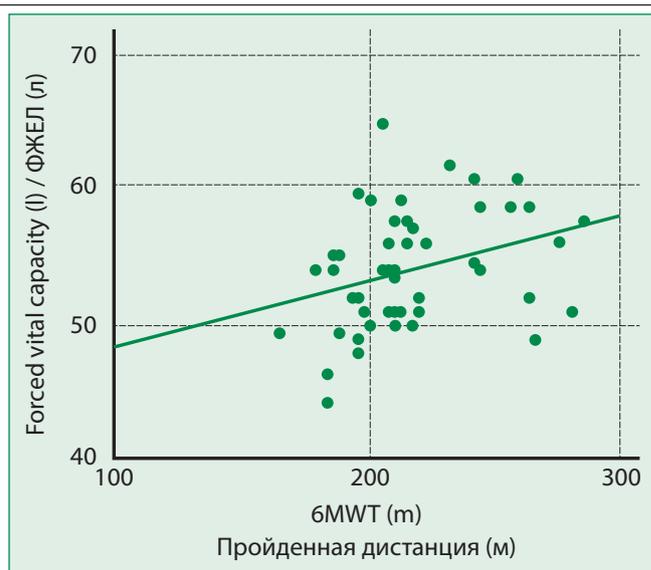


Figure 2. Correlation of forced vital capacity with distance in the 6-minute walk test in patients of group I.

6MWT – 6-minute walk test

Рисунок 2. Взаимосвязь значений ФЖЕЛ и пройденной дистанции в тесте 6-минутной ходьбы у больных I группы

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

различия также выявлены при сравнении индекса Тиффно ($p < 0,01$). Больные ДКМП с ЛГ характеризовались значимым снижением пиковых и мгновенных объемных скоростей, в том числе косвенно отражающих выраженность застоя в малом круге кровообращения. Так, показатель максимальной объемной скорости выдоха в точке 25% (МОС 25%) у больных I группы оказался на 21,6% ниже аналогичного показателя в сравниваемой группе, а разница в значениях пиковой скорости выдоха составила 22,4% ($p < 0,05$ для обоих; табл. 2).

Следующим этапом нашего исследования явилось изучение взаимосвязи нарушений функции легких с клинико-гемодинамическими показателями больных ДКМП, осложненной ЛГ.

По результатам проведенного корреляционного анализа выявлено наличие обратной зависимости между СДЛА ($48,1 \pm 10,7$) и индексом Тиффно ($66,23 \pm 12,01$) у больных I группы (наклон $b = -0,34$; $r = -0,308$; $t = -2,19$; $p = 0,03$) (рис. 1).

Взаимосвязь аналогичной направленности также прослеживалась при сравнении среднего количества баллов по ШОКС и ОФВ1 больных (наклон $b = 1,805$; $r = 0,91$; $t = 1,46$; $p = 0,323$), но в данном случае оцениваемая связь не достигала уровня статистической значимости. Положительная корреляция отмечена между ФЖЕЛ ($53,17 \pm 9,21\%$) и пройденной дистанцией в ТШХ ($206,7 \pm 80,3$ м) (наклон $b = 0,05$; $r = 0,34$; $p = 0,017$) (рис. 2).

Обсуждение

Проблема легочной гипертензии является актуальной при большом количестве клинических состояний. Повышение давления в системе легочной артерии встречается при многих заболеваниях внутренних органов и является закономерным этапом прогрессирования ХСН [8]. Распространенность ЛГ у больных с систолической ХСН может достигать 60% [9]. Патогенез повышения давления в легочной артерии у больных кардиомиопатиями обусловлен нарушением систолического, диастолического и дыхательного взаимодействия. При этом ЛГ является результатом не только повышения внутрижелудочкового давления и последующей гиперактивации нейрогуморальной системы, но также и нарушениями функции дыхания рестриктивного характера [10]. По результатам нашего исследования было отмечено, что синдром легочной гипертензии имел место как у больных с идиопатической ДКМП, так и преимущественным поражением правого желудочка. При этом обращает внимание тот факт, что среди больных с ДКМП и ЛГ количество женщин оказалось выше, чем в группе сравнения на 30%. Согласно критериям тяжести, пациенты I группы характеризовались ЛГ I и II степени в отсутствие случаев тяжелой. Исходный анализ показателей больных в зависимости от сопутствующей ЛГ выявил достоверное превалирование частоты встречаемости постоянной формы ФП, а также рентгенологических признаков застоя в МКК.

При оценке показателей внешнего дыхания выявлено значимое снижение показателей ЖЕЛ и ФЖЕЛ

у больных обеих групп. Больные с ЛГ и ДКМП характеризовались достоверным уменьшением скоростных показателей, в частности ОФВ1 и индекса Тиффно. При этом показатель ОФВ1 выделяется в качестве основного показателя рестриктивных нарушений у больных ХСН различной этиологии. Так, в исследованиях доказано, что снижение ОФВ1 на каждые 10% увеличивает сердечно-сосудистую летальность на 28% [11]. Наличие ХСН высокого ФК сопровождается более выраженным снижением ОФВ1 и уровня диффузионной способности легких, демонстрируя вклад патологии миокарда в респираторную дисфункцию у этих больных [12]. Нарушения функции внешнего дыхания у больных ХСН обусловлены центральной и периферической гипоксемией в результате застоя в МКК при левожелудочковой недостаточности и периферическими циркуляторными расстройствами в результате снижения минутного объема сердца [13]. Проведенный корреляционный анализ показал взаимосвязь между изменениями отдельных клинико-гемодинамических показателей (в первую очередь – СДЛА) и параметрами ФВД больных ДКМП и ЛГ.

Таким образом проведенное нами исследование демонстрирует высокую распространенность вторичной легочной гипертензии у больных ДКМП с бивентрикулярной сердечной недостаточностью и преимущественным поражением правого желудочка. При этом прослеживаются некоторые гендерные особенности, характеризующиеся превалированием лиц женского пола среди больных кардиомиопатиями и ЛГ. В качестве нарушений ФВД у больных ДКМП выступают показатели ОФВ1, индекс Тиффно, а также некоторые скоростные показатели. Полученные результаты еще раз подчеркивают актуальность медикаментозной коррекции вторичной ЛГ, и, возможно, в новых редакциях рекомендаций по лечению больных ХСН стоит рассмотреть целесообразность применения в особых клинических ситуациях препаратов, снижающих легочное сосудистое сопротивление.

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. Barry J.M. The 2006 American Heart Association Classification of Cardiomyopathies Is the Gold Standard. *Circulation* 2008;1:72-6.
2. Baksheev VI, Kolomoets NM, Tursunov GF. Clinical value of echocardiography techniques right heart. *Klinicheskaya Meditsina* 2006; 10: 16-23. In Russian (Бакшеев В.И., Коломоец Н.М., Турсунова Г.Ф. Клиническое значение методик эхокардиографического исследования правых отделов сердца. *Клиническая Медицина* 2006; 10: 16-23)
3. Gulati A., Ismail T.F., Jabbour A. The Prevalence and Prognostic Significance of Right Ventricular Systolic Dysfunction in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *Circulation* 2013;128:1623-33.
4. Richardson P., McKenna W., Bristow M., et al. Report of the 1995 World Organization International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93: 841-2.
5. Abdullayev TA, Ahmatov YR, Bekbulatova RSh, et al. Clinical and hemodynamic manifestations of right ventricular dilated cardiomyopathy. *Serdechnaya Nedostatochnost'* 2012; 4: 228-32. In Russian (Абдуллаев Т.А., Ахматов Я.Р., Бекбулатова Р.Ш. и др. Клинико-гемодинамические проявления правожелудочковой дилатационной кардиомиопатии. *Сердечная Недостаточность* 2012; 4: 228-32).
6. Mareev VY. Pharmacoeconomic evaluation of the use of ACE inhibitors in the treatment of ambulatory patients with heart failure (shapes). *Serdechnaya Nedostatochnost'* 2002; 3 (1): 38-9. In Russian (Мареєв В. Ю. Фармакоэкономическая оценка использования иАПФ в амбулаторном лечении больных с сердечной недостаточностью (ФАСОН). *Сердечная Недостаточность* 2002; 3(1):38-9).
7. Mareev VY, Ageev FT, Arutyunov GP et al. National guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). *Serdechnaya Nedostatochnost'* 2013; 14 (7): 4-37. In Russian (Мареєв В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый пересмотр). *Сердечная Недостаточность* 2013; 14(7): 4-37).
8. Dixon DL, Griggs KM, De Pasquale CG, et al. Pulmonary effects of chronic elevation in microvascular pressure differ between hypertension and myocardial infarct induced heart failure. *Heart Lung Circ* 2015;24(2):158-64.
9. Breiting S, Ravindran K, Goldenberg NM, Kuebler WM. The pathophysiology of pulmonary hypertension in left heart disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015;309(9):924-41.
10. Ramu B, Thenappan T. Evolving Concepts of Pulmonary Hypertension Secondary to Left Heart Disease. *Curr Heart Fail Rep* 2016 Feb 17. Epub ahead of print.
11. Shmelev EI. Chronic obstructive pulmonary disease and related conditions. *Pulmonologia* 2007; 2: 5-9. In Russian (Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. *Пульмонология* 2007;2:5-9).
12. Bazdyrev ED, Bairakov YuV, Polikutina OM, et al. The relationship of the respiratory function of the lungs and structural-functional state of the myocardium in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease. *Kardiologia* 2015; 1: 24-32. In Russian (Баздырев Е.Д., Байракова Ю.В., Поликутина О.М. и др. Взаимосвязь респираторной функции легких и структурно-функционального состояния миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 2015;1:24-32).
13. Murphy RM, Shah RV, Malhotra R, et al. Exercise Oscillatory Ventilation in Systolic Heart Failure: An Indicator of Impaired Hemodynamic Response to Exercise. *Circulation* 2011; 124(13): 1442-51.

About the Authors:

Timur A. Abdullaev – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Heart Failure and Non-coronary Myocardial Diseases, Republican Specialized Center of Cardiology

Yashin R. Ahmatov – MD, Junior Researcher, Laboratory of Heart Failure and Non-coronary Myocardial Diseases, Republican Specialized Center of Cardiology

Bahodir U. Mardanov – MD, PhD, Senior Researcher, State Research Center for Preventive Medicine

Regina Sh. Bekbulatova – MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Heart Failure and Non-coronary Myocardial Diseases, Republican Specialized Center of Cardiology

Сведения об авторах:

Абдуллаев Тимур Атаназарович – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории сердечной недостаточности и некоронарогенных заболеваний миокарда, РСЦК

Ахматов Яшин Равшанович – м.н.с. лаборатории сердечной недостаточности и некоронарогенных заболеваний миокарда, РСЦК

Марданов Баходир Умаркулович – к.м.н., с.н.с. Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины

Бекбулатова Регина Шавкатовна – к.м.н., с.н.с. лаборатории сердечной недостаточности и некоронарогенных заболеваний миокарда, РСЦК

Артериальная гипертензия у больных ревматоидным артритом. Что нужно знать для диагностики и учитывать при лечении?

Наталья Михайловна Никитина*, Татьяна Александровна Романова, Илья Альбертович Афанасьев, Мария Александровна Тяпкина, Андрей Петрович Ребров

Саратовский Государственный Медицинский Университет им. В.И. Разумовского
Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Риск развития сердечно-сосудистых событий у больных ревматоидным артритом (РА) выше, чем в популяции в 3,96 раза. Одним из модифицируемых факторов риска является артериальная гипертензия (АГ). Согласно данным литературы у 10-30% больных АГ является «маскированной», т.е. выявляется только при суточном мониторинге артериального давления (АД). По данным собственного исследования распространенность «маскированной» АГ среди больных РА составляет 28,2%. В группе больных с сочетанием АГ и РА 7,5% пациентов имели резистентную АГ, 36,8% больных регулярно не контролировали уровень АД. При суточном мониторинге жесткости артерий, по нашим данным, у больных РА в сочетании с АГ амбулаторный индекс ригидности достоверно выше, чем у больных эссенциальной АГ ($p < 0,05$).

Известно, что базисные противовоспалительные препараты снижают сердечно-сосудистый риск, однако данные в отношении симптоматической терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и глюкокортикоидами не однозначны.

Гипотензивная терапия больных АГ в сочетании с РА должна подбираться с учетом проводимой противовоспалительной терапии. Наиболее оправдано назначение блокаторов кальциевых каналов, которые не снижают свою эффективность при одновременном назначении с НПВП.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления и жесткости артерий.

Для цитирования: Никитина Н.М., Романова Т.А., Афанасьев И.А., Тяпкина М.А., Ребров А.П. Артериальная гипертензия у больных ревматоидным артритом. Что нужно знать для диагностики и учитывать при лечении? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(5):547-552. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-547-552

Arterial Hypertension in Patients with Rheumatoid Arthritis. What should be known and considered at diagnosis and treatment?

Natalia M. Nikitina*, Tatiana A. Romanova, Ilya A. Afanas'ev, Maria A. Tyapkina, Andrey P. Rebrov

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky.

Bolshaya Kazachya str., 112, Saratov, 410012 Russia

The risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis (RA) is higher than this in population in 3.96 times. Arterial hypertension (HT) is one of the modifiable risk factors. According to published data 10-30% of patients have "masked" HT, detectable by the daily monitoring of blood pressure (BP). According to our own study, the prevalence of "masked" HT among RA patients is 28.2%. Among hypertensive patients with RA 7.5% of patients had resistant HT, 36.8% - do not regularly control BP. During daily monitoring of arterial stiffness in RA patients with HT we revealed that outpatient stiffness index was significantly higher than this in patients with essential hypertension ($p < 0.05$).

It is known that the basic anti-inflammatory drugs reduce cardiovascular risk; however, data regarding symptomatic treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and glucocorticoids are contradictory.

Antihypertensive treatment of HT patients with RA should be selected taking into account concomitant anti-inflammatory therapy. Treatment with calcium channel blockers is the most justified because they do not reduce their efficacy when used simultaneously with NSAIDs.

Keywords: rheumatoid arthritis, arterial hypertension, daily monitoring of blood pressure and arterial stiffness.

For citation: Nikitina N.M, Romanova T.A., Afanas'ev I.A., Tyapkina M.A., Rebrov A.P. Arterial Hypertension in Patients with Rheumatoid Arthritis. What should be known and considered at diagnosis and treatment? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(5):547-552. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-547-552

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): nikina02@yandex.ru

Received / Поступила: 03.07.2016

Accepted / Принята в печать: 12.08.2016

Введение

Болезни костно-мышечной системы занимают третье место среди всех заболеваний человека [1]. Среди воспалительных заболеваний суставов ведущее место принадлежит ревматоидному артриту (РА) – аутоиммунному заболеванию неизвестной этиологии, характеризующемуся хроническим эрозивным артритом и системным воспалительным поражением внутренних органов. РА является социально-значимым заболеванием. С одной стороны, без проведения адекватной базисной противовоспалительной терапии пациент быстро становится инвалидом: известно, что в течение двух лет от установления диагноза нередко наблюдается умеренное снижение работоспособности, а через 10 лет до 30% больных могут утратить работоспособность [2]. С другой стороны, для улучшения прогноза заболевания требуется использование одних из самых высокочувствительных методов лечения. Несмотря на использование современных средств лечения, включающих синтетические базисные противовоспалительные (БПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), продолжительность жизни больных РА, по данным проведенных проспективных исследований, существенно не изменилась [3-5].

Предикторы сердечно-сосудистых событий у больных ревматоидным артритом

Одной из причин преждевременной смерти больных РА являются сердечно-сосудистые заболевания. Известно, что частота сердечно-сосудистых событий у больных РА в 3,96 раз выше, чем в выборке из общей популяции [4,6]. Мета-анализ канадских ученых, включающий 14 исследований (41 490 больных РА), показал увеличение риска кардиоваскулярных событий у пациентов с РА на 48% по сравнению с населением в целом [7].

Одним из распространенных сердечно-сосудистых заболеваний является артериальная гипертензия (АГ). Распространенность АГ в нашей стране составляет 39,3% среди населения в целом (у респондентов без сердечно-сосудистых осложнений – 33,6%) при среднем возрасте больных 57,9 лет. Самой высокой распространенностью АГ среди женщин оказалась в Саратовской области – 51,6% [8].

Согласно результатам целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации» (2009) распространенность АГ среди населения Российской Федерации составляет 40,8% [9]. Это согласуется с опубликованными в 2013 г. результатами греческого исследования АТТІСА, в котором распространенность АГ в общей популяции составила 44% [10]. По данным нашего исследования, включающего 584 пациента, АГ у больных РА встречалась у 342 (58,6%) больных [11], из них у

46% больных с РА преобладает систолическая АГ [11].

Факторы сердечно-сосудистого риска (ФР) у больных РА хорошо известны. Наряду с традиционными ФР для развития АГ у больных РА играют роль выраженность воспаления и эндотелиальная дисфункция [12]. По нашим данным РА является самостоятельным фактором риска развития АГ и атеросклероза [13].

Обоснованность ранней диагностики артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом

Основными методами выявления АГ являются «офисное» измерение артериального давления (АД) и суточное мониторирование АД (СМАД), а поражение органов-мишеней является важным независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности. К маркерам бессимптомного поражения органов-мишеней можно отнести альбуминурию, повышение скорости пульсовой волны, гипертрофию левого желудочка, изменение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий. По данным литературы больные с «маскированной» АГ имеют более высокий индекс массы миокарда левого желудочка в отличие от больных с нормотонией до данным «офисного» измерения или СМАД [14]. Взаимосвязи между уровнем систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), поражением органов-мишеней, ассоциированными клиническими состояниями лучше отражает СМАД [15].

Учитывая влияние высокого нормального АД на развитие субклинического поражения сердца и сосудов, в 2014 г. были расширены показания к проведению СМАД: Европейское общество по изучению гипертензии предложило проводить СМАД у всех лиц с высоким сердечно-сосудистым риском [16,17]. С этих позиций обязательное проведение СМАД больным РА становится оправданным, так как позволит выявить феномен маскированной (скрытой) АГ. По данным наших наблюдений при «офисном» измерении АД и СМАД у 11 (28,2%) из 39 обследованных больных с РА без АГ в анамнезе повышение АД было выявлено только при проведении СМАД. Среди больных с сочетанием АГ и РА 7,69% пациентов имели резистентную АГ (неэффективность 3-х антигипертензивных препаратов, включая диуретик), 14 (36,8%) больных регулярно не контролировали уровень АД (неопубликованные данные). Для сравнения, в исследовании АТТІСА 10% больных не знали о существовании у них АГ, 29% пациентов с установленным диагнозом АГ не контролировали АД, а 9% больных имели резистентную АГ [10].

Повышенная вариабельность ночного САД связана с дополнительным повышением на 51% риска развития сердечно-сосудистых событий [18,19]. При долгосрочном наблюдении больные РА имели большую вариабельность систолического АД в отличие от пациен-

тов без РА [20]. По данным проведенного нами ранее исследования суточный ритм АД у больных РА по данным СМАД у 46% пациентов характеризуется повышением уровня САД, отсутствием адекватного снижения АД в ночные часы. Выявлена взаимосвязь нарушений суточного профиля АД и активности РА [21].

Клинико-диагностическое значение нарушений артериальной ригидности у больных ревматоидным артритом

Артериальная жесткость – маркер эндотелиальной дисфункции и независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых событий у больных с АГ [22]. По данным литературы каждый третий пациент с РА имеет повышение жесткости артерий [23]. Наиболее распространенными методами изучения жесткости артерий являются неинвазивные – сфигмография, плетизмография, ультразвуковое исследование высокого разрешения, аппланационная тонометрия и осциллометрия.

В настоящее время становится актуальным суточное мониторирование жесткости артерий (СМЖА). Независимыми предикторами развития кардиоваскулярных событий по данным СМЖА являются скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWV_{ao}) и амбулаторный индекс ригидности артерий (AASI). Известно, что у больных без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний частота субклинических сосудистых нарушений (жесткость сосудистой стенки) увеличивается по мере повышения уровня суммарного сердечно-сосудистого риска, достигая, по некоторым данным, у лиц пожилого возраста почти 100% [24]. По данным исследования Dublin Outcome Study индекс ригидности превосходит традиционные факторы риска и пульсовое АД по прогностической значимости в отношении сердечно-сосудистых осложнений [25]. Согласно данным метаанализа, включающего 25 исследований, 1472 пациента с РА и 1583 пациента группы контроля, показатели жесткости артерий (оценивались PWV_{ao}, PWV_{ba}-в плечевой артерии, Alx и Alx75 индекс аугментации %, приведенное к ЧСС=75 уд/мин) у данной группы больных достоверно выше, особенно у больных с ранним РА [26]. По нашим собственным данным, у больных РА в сочетании с АГ амбулаторный индекс ригидности достоверно выше, чем у больных с эссенциальной АГ ($p < 0,05$) [27].

Таким образом, АГ у больных РА встречается чаще, чем в популяции, нередко протекает субклинически, а для раннего выявления патологии требуется использование дополнительных методов обследования.

Базисная противовоспалительная терапия и сердечно-сосудистый риск

Целью терапии больных с РА является достижение ремиссии у пациентов с ранним артритом, или снижение

активности заболевания при развернутой или поздней стадии процесса, повышение качества жизни при всех стадиях заболевания, снижение риска развития кардиоваскулярной патологии. Какие же существуют взаимоотношения между базисной терапией РА и развитием/прогрессированием АГ? Как взаимодействуют препараты, направленные на подавление воспаления, и антигипертензивные средства?

Согласно концепции Treat to target (T2T) для лечения больных РА используются различные препараты, как симптоматические (нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП, глюкокортикоиды – ГК), так и базисные противовоспалительные препараты, назначаемые максимально длительно [28]. Наибольшее число исследований в последние годы посвящено анализу взаимоотношений коморбидности и НПВП. Изучается влияние различных НПВП на уровень АД. Так, в работе А.Е. Каратеева с соавт. (2009) показано, что при длительном непрерывном приеме НПВП (6-12 мес.) у 5-7% больных развивается АГ или дестабилизируется АД [29]. Использование селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективных НПВП связано с повышенным риском развития инфаркта миокарда, рецидивов хронической сердечной недостаточности и дестабилизации АД при наличии АГ [30]. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 («коксибы») могут индуцировать повышение систолического АД на 3,85 мм рт.ст. и диастолического АД на 1,06 мм рт.ст., а неселективные НПВП – на 2,83 и 1,34 мм рт.ст., соответственно [31]. Это объясняет тот факт, что, согласно современным рекомендациям, необходимо избегать назначения селективных ЦОГ-2 ингибиторов у больных РА с наличием сердечно-сосудистых заболеваний [32]. Интересен эффект взаимодействия НПВП и ацетилсалициловой кислоты (АСК). Известно, что ряд НПВП (ибупрофен, напроксен, индометацин) при совместном применении с АСК «отменяют» ее антиагрегантный эффект, а другие НПВП, напротив, не оказывают никакого влияния (кетопрофен, диклофенак, целекоксиб, мелоксикам).

Не менее интересен вопрос возможного влияния ГК на развитие и течение АГ. На основе наблюдательных исследований было сделано заключение, что использование ГК связано с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [33,34]. В тоже время для больных РА все неоднозначно. Так, повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний не было отмечено у серонегативных пациентов и при приеме низких доз ГК (среднесуточная доза ≤ 7.5 мг) [35,36]. Возможности использования различных доз ГК при РА требуют уточнения при дальнейших исследованиях. По современным рекомендациям использование ГК у пациентов с РА должно быть ограничено ранней стадией болезни, применением низких доз и небольшой продолжительностью приема [37].

В отношении взаимосвязей между применением синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и кардиоваскулярным риском данные разногласивы. Так, в работе S. Bernatsky с соавт. (2005) продемонстрировано, что больные, получающие БПВП, имеют 30% снижение частоты госпитализаций по поводу ухудшения течения кардиоваскулярных заболеваний по сравнению с пациентами, не получающими БПВП [38].

Метотрексат остается «золотым стандартом» базисной терапии при РА. Использование метотрексата у больных РА ассоциируется с 60% снижением всех случаев кардиоваскулярной смертности [39]. В двух систематических обзорах продемонстрировано снижение частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов, получающих метотрексат [40, 41]. Наряду с метотрексатом другие БПВП (гидроксихлорохин, сульфасалазин, лефлуномид) ассоциируются со снижением кардиоваскулярного риска [42, 43].

Наиболее дискуссионным вопросом в течение последних лет является оценка влияния генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) на риск развития сердечно-сосудистых событий у больных РА. Наибольшее число исследований касается применения ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (иФНО α) – препаратов первого ряда из ГИБП для лечения больных РА. В 2012 г. были опубликованы результаты исследования, на основании которого было сделано заключение, что лечение иФНО α в течение 1, 2-х и 3-х лет снижает сердечно-сосудистый риск у больных РА на 24%, 42% и 56%, соответственно [44], вероятно, за счет уменьшения эндотелиальной дисфункции и артериальной жесткости [45, 46].

Антигипертензивная терапия у больных ревматоидным артритом

Не меньший интерес представляют вопросы применения антигипертензивной терапии у больных РА. В целом коррекция АГ должна проводиться в соответствии с Российскими национальными рекомендациями [47], но выбор препарата должен осуществляться в контексте проводимой базисной терапии основного заболевания.

Все антигипертензивные препараты, кроме блокаторов кальциевых каналов снижают свою эффективность при одновременном назначении с НПВП. Отсутствие негативного взаимодействия между антагонистами кальция и НПВП обусловлено тем, что их механизм действия

не связан с каскадом синтеза простаглицлина и вазодилатирующих пептидов [48]. Блокаторы кальциевых каналов замедляют прогрессирование атеросклероза (исследования INSIGHT, VHAS, ELSA), тем самым оказывая дополнительное положительное действие при лечении больных РА [49-51].

При необходимости длительного приема НПВП у больных РА при наличии АГ необходимо проводить не только рациональный выбор антигипертензивных средств, но и своевременно корректировать их дозы с возможным повышением [11].

По данным исследования ЭПОХА-2007, среди пациентов с АГ принимали антигипертензивные препараты 66,4% респондентов, только 56,5% получали антигипертензивную терапию постоянно. Эффективность лечения больных АГ составила 13,7% среди всей выборки больных АГ [8].

По нашим данным в реальной клинической практике из 52 больных с сочетанием РА и АГ 25 (48,1%) пациентов получали монотерапию антигипертензивными препаратами; 23 (44,2%) – два препарата; 4 (7,7% больных) принимали 3 препарата, включая диуретик. Тогда как в группе сравнения, включающей 30 пациентов с эссенциальной АГ, сопоставимых по полу, возрасту и продолжительности АГ с больными РА, только 8 (26,7%) пациентов находились на монотерапии, а 22 (73,3%) пациента получали комбинированную гипотензивную терапию (неопубликованные данные).

Заключение

Проблема АГ у больных РА является чрезвычайно актуальной в связи с ее широкой распространенностью у этой категории пациентов, редким достижением целевого уровня артериального давления в связи с трудностями проведения антигипертензивной терапии на фоне постоянного приема базисных противовоспалительных препаратов. Более широкое использование у пациентов с РА суточного мониторинга АД позволит раньше выявлять «маскированную» и резистентную АГ, оптимизировать выбор препаратов и их дозы.

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

- Balabanova RM, Erdes SF. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012-2013. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2015;53(2):120-4. (In Russian) [Балабанова Р.М., Эрде Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012-2013 гг. Научно-Практическая Ревматология. 2015;53(2):120-4].
- Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006;54:26-37. doi: 10.1002/art.21519.
- Boers M, Dijkmans B, Gabriel S, et al. Making an impact on mortality in rheumatoid arthritis. Targeting cardiovascular comorbidity. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1734-9. doi: 10.1002/art.20306.
- Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum*. 2003;48:54-8. doi: 10.1002/art.10705.
- Kitas GD, Erb N. Tackling ischemic heart disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:607-13. doi: 10.1093/rheumatology/keg175.
- Rincon D, Williams K, Stern MP, et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*. 2001;44(12):2737-45.
- Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(9):1524-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200726.
- Belenkov YuN, Fomin IV, Badin YuV, et al. Gender differences in the prevalence and treatment of hypertension in the European part of the Russian Federation: results of a study of the ЕНРОНА-2007. *Problemy Zhenskogo Zdorov'ya*. 2011;6(4):5-11. (In Russian) [Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Бадин Ю.В. и др. Гендерные различия в распространенности и эффективности лечения артериальной гипертензии в европейской части Российской Федерации: результаты исследования ЭПОХА-2007. Проблемы Женского Здоровья. 2011;6(4):5-11].
- Shaf'anova SA, Kukushkin SK, Manoshkina EM, et al. Arterial hypertension and adherence to therapy. *Vrach*. 2009;12:39-42. (In Russian) [Шальнова С.А., Кукушкин С.К., Маношкина Е.М. и др. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. Вrach. 2009;12:39-42].
- Protogerou AD, Panagiotakos DB, Zampeli E, et al. Arterial hypertension assessed "out-of-office" in a contemporary cohort of rheumatoid arthritis patients free of cardiovascular disease is characterized by high prevalence, low awareness, poor control and increased vascular damage-associated "white coat" phenomenon. *Arthritis Res Ther*. 2013; 15(5): R142. doi: 10.1186/ar4324.
- Nikitina NM, Rebrov AP. Arterial hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2009;5(3):67-70. (In Russian) [Никитина Н.М., Ребров А.П. Артериальная гипертензия у больных ревматоидным артритом. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2009;5(3):67-70]. doi: 10.20996/1819-6446-2009-5-3-67-70.
- Park S, Lakatta EG. Role of Inflammation in the Pathogenesis of Arterial Stiffness. *Yonsei Med J*. 2012;53(2): 258-61. doi: 10.3349/yjm.2012.53.2.258.
- Rebrov AP, Nikitina NM, Gaidukova IZ. The risk factors for cardiovascular disease in psoriatic and rheumatoid arthritis. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2011;83(5):20-4. (In Russian) [Ребров А.П., Никитина Н.М., Гайдукова И.З. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при псориатическом и ревматоидном артрите. Терапевтический Архив. 2011;(83)5: 20-4].
- Smirnova MI, Platonova EM, Britov AN, et al. The rate and characters of masked arterial hypertension and masked ineffectiveness of hypertension treatment in industrial workers according to the preventive examination. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(5):481-7. (In Russian) [Смирнова М.И., Платонова Е.М., Бритов А.Н. и др. Частота и маркеры скрытой артериальной гипертензии и скрытой неэффективности лечения артериальной гипертензии у работников промышленного предприятия по данным профилактического осмотра. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(5):481-7]. doi: 10.20996/1819-6446-2014-10-5-481-487.
- Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, Portaluppi F. Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) as the reference standard for diagnosis of hypertension and assessment of vascular risk in adults. *Chronobiol Int*. 2015; 32(10):1329-42. doi: 10.3109/07420528.2015.1113804.
- Antropova OV, Osipova IV. High normal blood pressure: the prevalence and prognostic value. *Profilakticheskaya Medicina*. 2015;18(5):60-2. (In Russian) [Антропова О.В., Осипова И.В. Высокое нормальное артериальное давление: распространенность и прогностическое значение. Профилактическая Медицина. 2015;18(5):60-2].
- Parati G, Stergion G, O'Brien E, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32(7):1359-66. doi: 10.1097/HJH.0000000000000221.
- Owens P, Lyons S, O'Brien E. Ambulatory blood pressure in the hypertensive population: patterns and prevalence of hypertensive sub-forms. *J Hypertens*. 1998;16:1735-43.
- Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, et al. 2013 Ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals (summary). *Clin Investig Arterioscler*. 2013;25(2):74-82. doi: 10.1016/j.arteri.2013.03.002.
- Myasoedova E, Crowson CS, Green AB, et al. Longterm blood pressure variability in patients with rheumatoid arthritis and its effect on cardiovascular events and all-cause mortality in RA: a population-based comparative cohort study. *J Rheumatol*. 2014;41(8):1638-44. doi: 10.3899/jrheum.131170.
- Nikitina NM, Lobanova OS, Rebrov AP. Data of daily blood pressure monitoring in patients with rheumatoid arthritis. *Saratovskij Nauchno-Meditsinskiy Zhurnal*. 2009;5(5):190-4. (In Russian) [Никитина Н.М., Лобанова О.С., Ребров А.П. Суточный профиль артериального давления у больных ревматоидным артритом. Саратовский Научно-Медицинский Журнал. 2009;5(5):190-4].
- Laurent S. Arterial stiffness in arterial hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2006;8(3):179-80.
- Sliem H, Nasr G. Change of the aortic elasticity in rheumatoid arthritis: relationship to associated cardiovascular risk factors. *Journal of Cardiovascular Disease Research*. 2010;1(3):110-5. doi: 10.4103/0975-3583.70901.
- Kalinina AM, Parfyonov AS, Kondrat'eva NV, et al. The relationship of risk factors for cardiovascular disease and subclinical markers of functional and structural vascular disorders. *Profilakticheskaya Medicina*. 2014;17(3):11-7. (In Russian) [Калинина А.М., Парфенов А.С., Кондратьева Н.В. и др. Взаимосвязь факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и субклинических маркеров функционально-структурных сосудистых нарушений. Профилактическая Медицина. 2014;17(3):11-7].
- Dolan E, Thijs L, Li Y, et al. Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of cardiovascular mortality in the Dublin Outcome Study. *Hypertension*. 2006;47(3):365-370. doi: 10.1161/01.HYP.0000200699.74641.c5.
- Ambrosino P, Tasso M, Lupoli R, et al. Non-invasive assessment of arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of literature studies. *Ann Med*. 2015;47(6):457-67. doi: 10.3109/07853890.2015.1068950.
- Nikitina NM, Romanova TA, Rebrov AP. 24-hours monitoring of blood pressure and arterial stiffness in women with combined rheumatoid arthritis and hypertension (Abstract). *Materials XV anniversary northwest scientific-practical conference "Days of Rheumatology in St. Petersburg 2015"*. Saint-Petersburg: Cheloveki ego zdorov'e; 2015. P.119-20. (In Russian) [Никитина Н.М., Романова Т.А., Ребров А.П. Жесткость артерий и вариабельность артериального давления по данным суточного мониторирования у женщин с сочетанием ревматоидного артрита и артериальной гипертензии (Тезисы). Материалы XV юбилейной северо-западной научно-практической конференции "Дни ревматологии в Санкт-Петербурге-2015". СПб.: Человек и его здоровье; 2015 С. 119-20].
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlma JW, et al. T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524.
- Karateev AE, Alekseeva LI, Bratygina EA, et al. Evaluation of the incidence of side effects with prolonged use of nimesulide in real clinical practice. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2009;17(21):1466-72. (In Russian) [Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А. и др. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном применении нимесулида в реальной клинической практике. Русский Медицинский Журнал. 2009;17(21):1466-72].
- Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update for clinicians: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2007; 115(12):1634-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.181424.
- Aw TJ, Haas S, Liew D. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med*. 2005; 165:490-96. doi: 10.1001/archinte.165.5.I0150013.
- Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya Revmatologiya*. 2015;9(1):4-23. (In Russian) [Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная Ревматология. 2015;1:4-23].
- Souverein PC, Berard A, Van Staa TP, et al. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart*. 90(8):859-65. doi: 10.1136/hrt.2003.020180.
- Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2004;141:764-70. doi: 10.7326/0003-4819-141-10-200411160-00007.
- Davis 3rd JM, Maradit Kremers H, Crowson CS, et al. Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007;56:820-30. doi: 10.1002/art.22418.
- Ruyssen-Witrand A, Fautrel B, Saraux A, et al. Cardiovascular risk induced by low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint Bone Spine*. 2011;78(1):23-30. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.02.040.
- Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis - 2013: general characteristics and disputable problems. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2013;51(6):609-22. (In Russian) [Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.Е. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита-2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-Практическая Ревматология. 2013;51(6):609-22].
- Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalization for congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44(5):677-80. doi: 10.1093/rheumatology/keh610.
- Choi H.K., Hernan M.A., Seeger J.D. et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet*. 2002; 359(9313):1173-7. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08213-2.
- Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(2):295-307. doi: 10.1093/rheumatology/kep366.
- Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, et al. Systemic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2011; 108(9):1362-70. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.054.
- Suissa S, Bernatsky S, Hudson M. Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum*. 2006; 55(4):531-6. doi: 10.1002/art.22094.
- Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2008; 10(2):R30. doi: 10.1186/ar2383.

44. Peters MJ, van Sijl AM, Voskuyl AE, et al. The effects of tumor necrosis factor inhibitors on cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Des.* 2012;18(11):1502-11. doi: 10.2174/138161212799504786.
45. Maki-Petaja KM, Elkhawad M, Cheriyan J, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy reduces aortic inflammation and stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2012;126(21):2473-80. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.120410.
46. Protogerou AD, Zampeli E, Fragiadaki K, et al. A pilot study of endothelial dysfunction and aortic stiffness after interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis.* 2011;219(2):734-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.09.015.
47. Chazova IE, Ratova LG, Boitsov SA, et al. Diagnostic and treatment of arterial hypertension. Recommendations of Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. *Sistemnyye Gipertenzii.* 2010; (3):5-26. (In Russian) [Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Системные гипертензии. 2010; (3):5-26].
48. Ezhov MV. Arterial hypertension and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the benefits of amlodipine. *Sistemnyye Gipertenzii.* 2009;1:23-5. (In Russian) [Ежов М.В. Артериальная гипертензия и применение нестероидных противовоспалительных препаратов: преимущества амлодипина. Системные гипертензии. 2009;1:23-5].
49. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet.* 2000; 356: 366-72. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02527-7.
50. Rosei EA, Dal Palu C, Leonetti G, et al. Clinical results of the Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study. *VHAS Investigators. J Hypertens.* 1997;15:1337-44.
51. Mercuri M, Tang R, Phillips RM, Bond MG. Ultrasound protocol and quality control procedures in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Blood Pressure.* 1996;5(4):20-3.

About the Authors:

Natalia M. Nikitina – MD, PhD, Professor of Chair of Hospital Therapy, Medical Faculty, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

Tatiana A. Romanova – MD, PhD Student of Chair of Hospital Therapy, Medical Faculty, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

Ilya A. Afanas'ev – MD, PhD Student of Chair of Hospital Therapy, Medical Faculty, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

Maria A. Tjapkina – MD, PhD, Teaching Assistant of Chair of Hospital Therapy, Medical Faculty, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

Andrey P. Rebrov - MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, Medical Faculty, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

Сведения об авторах:

Никитина Наталья Михайловна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского

Романова Татьяна Александровна – аспирант кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского

Афанасьев Илья Альбертович – аспирант кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского

Тяпкина Мария Александровна – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского

Ребров Андрей Петрович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского

Возможности антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий: ривароксабан и варфарин

Любовь Юрьевна Королева^{1*}, Ирина Вячеславовна Колесниченко², Владимир Павлович Носов¹, Максим Валерьевич Злобин¹, Дмитрий Исакович Абелевич²

¹ Нижегородская государственная медицинская академия
Россия, 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

² Городская клиническая больница № 5. Россия, 603950, Нижний Новгород, ул. Нестерова, 34Б

Цель. Изучить влияние терапии ривароксабаном на частоту развития кардиоэмболических инсультов и системных тромбоемболических осложнений (ТЭО), кровотечений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) в сравнении с варфарином

Материал и методы. В открытое нерандомизированное исследование включено 126 пациентов старше 18 лет, обратившихся в кардиологический диспансер с неклапанной ФП. Учитывая социально-экономические возможности пациентов, обратившиеся были разделены на 2 группы: ривароксабан получали 77 больных и 49 лечились варфарином. Оценивалась частота развития острого коронарного синдрома, ишемического инсульта и иных ТЭО, кровотечений, а также международное нормализованное отношение (МНО) и процент времени нахождения в терапевтическом диапазоне МНО для принимавших варфарин.

Результаты. Частота ишемического инсульта значимо не отличалась между группами, но встречаемость иных ТЭО была значимо выше в случае использования варфарина (0 против 8%; $p=0,011$). Частота осложнений в виде развития малых кровотечений значимо преобладала в группе варфарина (0 против 20%; $p=0,0004$). В группе варфарина процент времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне составил только 43%. Через 9 мес 93,5% больных продолжали принимать препарат ривароксабан, а для варфарина этот показатель снизился до 67,4%.

Заключение. Данные собственного клинического наблюдения применения ривароксабана у пациентов с неклапанной ФП продемонстрировали эффективность, сравнимую с таковой у варфарина. По безопасности ривароксабан превосходил варфарин.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ривароксабан, варфарин.

Для цитирования: Королева Л.Ю., Колесниченко И.В., Носов В.П., Злобин М.В., Абелевич Д.И. Возможности антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий: ривароксабан и варфарин. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(5): 553-557. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-5-553-557

The Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation: Rivaroxaban and Warfarin

Lyubov Yu. Koroleva^{1*}, Irina V. Kolesnichenko², Vladimir P. Nosov¹, Maxim V. Zlobin¹, Dmitry I. Abelevich²

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy. Minina i Pozharskogo pl. 10/1, Nizhny Novgorod, 603950 Russia

²City Clinical Hospital № 5. Nesterova ul. 34B, Nizhny Novgorod, 603950 Russia

Aim. To study the effect of rivaroxaban compared with warfarin on the incidence of cardioembolic stroke and systemic thromboembolic complications (TEC), bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF).

Material and methods. Patients ($n=126$) older than 18 years, appealed to the Cardiology Clinic with non-valvular AF were included into an open non-randomized study. The patients were divided into 2 groups based on their socio-economic status: 77 patients received rivaroxaban and 49 - warfarin. The incidence of acute coronary syndrome, ischemic stroke and other TEC, bleeding as well as (only for patients taking warfarin) international normalized ratio (INR) and time in the therapeutic INR range were evaluated.

Results. The incidence of ischemic stroke was not significantly different between groups, at the same time the incidence of other TEC was significantly higher in the warfarin group (0 vs 8%, $p=0.011$). The incidence of minor bleedings was significantly prevailed in warfarin group (0 vs 20%; $p=0.0004$). The time in the target INR range in the warfarin group was only 43%. 93.5% of patients continued to receive rivaroxaban after 9 months, and warfarin – 67.4% of patients.

Conclusion. The results of our own clinical studies of rivaroxaban in patients with non-valvular AF have demonstrated efficacy comparable to that of warfarin. Rivaroxaban was superior to warfarin in safety.

Keywords: atrial fibrillation, rivaroxaban, warfarin.

For citation: Koroleva L.Yu., Kolesnichenko I.V., Nosov V.P., Zlobin M.V., Abelevich D.I. The Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation: Rivaroxaban and Warfarin. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(5): 553-557. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-553-557

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): klub2004@mail.ru

Received / Поступила: 22.03.2016

Accepted / Принята в печать: 12.10.2016

Среди часто обсуждаемых вопросов, связанных с применением новых пероральных антикоагулянтов (НОАК), внимание специалистов здравоохранения приковано к эффективности и безопасности терапии. В данной статье мы решили продолжить непростую тему антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией (ФП) и представить результаты небольшого наблюдательного исследования, посвященного применению НОАК в рутинной практике, и еще раз обратить внимание на такой важный аспект, как приверженность наших больных к лечению. Стоит отметить, что описанное исследование не имеет высокой степени доказательности, в то же время его ценность обусловлена тем, что полученные данные отражают реальную клиническую практику.

Самая основная и тяжелая задача – это выбор антикоагулянта. К этому можно подойти с двух сторон: «станок наполовину пуст или наполовину полон» – у нас есть проблема или возможность выбора. Для себя мы рассматриваем возможность предпочтительности варфарина или новых (или точнее) прямых пероральных антикоагулянтов.

Наличие тромбов в полостях сердца, протезированные сосуды или клапаны сердца сразу разрешают проблему выбора в пользу варфарина, невзирая на очевидные неудобства титрования дозы, необходимость постоянного контроля международного нормализованного отношения (МНО) и соблюдения определенной диеты, а также других ограничений.

Напротив, в случае профилактики тромбоэмболических осложнений при неклапанной ФП, лечения и профилактики тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии мы можем использовать также прямые пероральные антикоагулянты: ингибитор тромбина – дабигатранаэтексилат, ингибиторы фактора Ха – ривароксабан и апиксабан. Совсем недавно к ним присоединился эдоксабан, который был одобрен FDA в октябре 2014 г. и EMEA в марте 2015 г. с показанием к применению для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП и лечения и профилактики венозных тромбозов (в настоящее время в России не зарегистрирован).

Таким образом, мы лишь должны сделать правильный выбор для каждого пациента, учитывая соотношение эффективности и безопасности рассматриваемых лекарственных препаратов. Целевой группой варфарина можно рассматривать пациентов с умеренным и высоким риском тромбоэмболических осложнений и низким риском кровотечений, которые уже длительно его получали, и имели время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне (ВТД) более 60%. Для оценки качества контроля МНО рекомендуется использовать шкалу $SAMe-TT_2R_2$, определяющую пациентов, имеющих адекватное ВТД при

лечении варфарином ($SAMe-TT_2R_2=0-1$) и тех, кто находится в группе риска субоптимального значения ВТД ($SAMe-TT_2R_2\geq 2$) [1]. У пациентов с $SAMe-TT_2R_2=0-1$ возможно рассмотреть применение варфарина, а у лиц с $SAMe-TT_2R_2\geq 2$ целесообразно использовать новые пероральные антикоагулянты. Однако окончательный выбор между вариантами антикоагулянтной терапии основывается на предпочтениях и возможностях пациента с учетом потенциального риска и безопасности в каждом конкретном случае [2, 3].

Все имеющиеся на данный момент рекомендации по ведению больных с ФП указывают на то, что НОАК являются предпочтительной альтернативой антагонистам витамина К, естественно, с учетом имеющихся противопоказаний к их использованию.

При отсутствии прямых сравнительных исследований «лицом к лицу» трудно определить какие-либо конкретные показания для предпочтительного использования одного или другого препарата из класса новых антикоагулянтов для каждого конкретного пациента с учетом его особенностей, приверженности к терапии и «цены вопроса» [5].

После выбора препарата возникает еще одна проблема, абсолютно субъективная по своей сути – низкая приверженность больного к назначенному лечению, вне зависимости от группы лекарственных препаратов, по различным оценкам приближающаяся к 50% [6]. Почему же приверженности придается такое значение, особенно в случае использования НОАК? Короткий период полувыведения и особенности фармакокинетики и фармакодинамики определяют необходимость соблюдения режима дозирования для поддержания терапевтической концентрации препарата. В этой связи при необходимости постоянного ежедневного использования пациенты более привержены к однократному, нежели двукратному приему препаратов [7, 8], что может давать потенциальные предпочтения ривароксабану в сравнении с дабигатраном или апиксабаном. Также мониторинг МНО в случае терапии антагонистами витамина К является необходимостью, а не инструментом повышения приверженности к лечению. Но при этом он может служить и для опосредованного контроля именно приверженности к терапии варфарином. Наоборот, это не применимо в случае использования НОАК, так как определение МНО неинформативно для этих препаратов [9, 10]. Поэтому определение уровня приверженности проводимому лечению и ее повышение является одной из составляющих эффективной антикоагулянтной терапии. Это требует, наряду со специфическими лабораторными тестами, обучения пациентов, консультаций и телефонных контактов с врачом [6].

Без сомнения, НОАК ознаменовали новую эру в антикоагулянтной терапии пациентов с неклапанной ФП. Накоплено большое количество данных о применении НОАК в клинических исследованиях и реальной практике применения. Тем не менее, НОАК остаются очень интересной темой для изучения, и только более широкое их назначение может обогатить наши знания о них.

В качестве анализируемого НОАК был выбран ривароксабан, применение которого не менее эффективно, чем использование варфарина в профилактике тромбоэмболических осложнений у больных с неклапанной формой ФП. Целью нашего исследования явилось изучение влияния терапии ривароксабаном в сравнении с варфарином на частоту развития кардиоэмболических инсультов и системных тромбоэмболических осложнений, кровотечений.

Материал и методы

Данные нашего проспективного клинического наблюдения, проводившегося на базе кардиологического диспансерного отделения городской клинической больницы № 5 (ГКБ №5) Нижнего Новгорода и охватывают период с 01.10.2013 по 01.12.2014 гг.

В открытое нерандомизированное исследование включены 126 пациентов старше 18 лет, обратившиеся за исследуемый промежуток времени в кардиологический диспансер с неклапанной ФП. Учитывая социально-экономические возможности пациентов, они были разделены на 2 группы: ривароксабан получали 77 больных, и 49 лечились варфарином, при этом стоит отметить, что ни у одного больного из второй группы на момент включения в исследование не было достигнуто целевого значения МНО. Каждым пациентом на первом посещении было подписано информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено локальным этическим комитетом ГКБ №5.

Контроль МНО проводился местной лабораторией путем забора крови из вены на анализаторе ACL TOP 700 (Instrumentation Laboratory, США) при условии последнего приема пищи не менее чем за 8 час до визита в клинику. Частота наблюдения пациентов, в том числе и оценка МНО, проводилась 1 раз в месяц \pm 7 дней, что связано с отсутствием возможности более частого посещения кардиологического диспансера. Стоит отметить, что на начало исследования ни один пациент из группы приема варфарина не находился в целевых значениях МНО. Оценивалась частота развития острого коронарного синдрома, ишемического инсульта и иных тромбоэмболических осложнений, кровотечений, а также МНО и % времени нахождения в терапевтическом диапазоне МНО для принимавших варфарин.

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

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов изучаемых групп

Параметр	Ривароксабан n = 77	Варфарин n = 49
Мужчины, n (%)	30 (38,6)	24 (48,5)
Возраст (лет)	67,5 [62; 74]	70,2 [65; 76]
CHA ₂ DS ₂ -VASc	4,7 [4; 6]	4,7 [4; 6]
HAS-BLED	2,16 [1; 3]	2,9 [2; 3]
ТЭЛА, n (%)	3 (4)	2 (4%)
ТГВ, n (%)	3 (3)	0
Сахарный диабет, n (%)	50 (35)	4 (8)
Артериальная гипертензия, n (%)	77 (100)	48 (98)
ХСН, n (%)	66 (86)	42 (86)
ТИА, n (%)	8 (10)	1 (2)
Ишемический инсульт, n (%)	13 (17)	1 (2)
Сосудистые заболевания, n (%)	63 (82)	45 (92)
Печеночная недостаточность ^a , n (%)	1 (1,3)	1 (2)
ХБП ^b , n (%)	11 (14)	4 (8)
Злоупотребление алкоголем ^c , n (%)	3 (4)	2 (4)

Данные представлены в виде Ме [25%;75%], если не указано иное; p>0,05 для всех

^aналичие в анамнезе суб- и декомпенсированного (класс В/С по Child-Pugh) цирроза печени различной этиологии; ^bснижение скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин в течение 3 мес; ^cдля мужчин более 4 алкогольных ед (АЕ) в сут (более 21 АЕ в нед), для женщин более 3 АЕ в день (более 14 АЕ в нед)

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ХБП – хроническая болезнь почек

Результаты

По основным характеристикам (пол, возраст, длительность терапии) обе группы значимо между собой не отличались (табл. 1). Сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc в обеих группах была достаточно высока, что определяло риск развития тромбоэмболического ишемического инсульта более 9% в течение года. В то же время сумма баллов по шкале HAS-BLED была значимо выше в группе пациентов, получавших варфарин (p=0,03), но при этом не достигала уровня, определяющего высокий риск кровотечений (табл. 1).

Все пациенты страдали артериальной гипертензией (АГ), подавляющее большинство имели проявления сосудистой патологии и хронической сердечной недо-

Table 2. Outcomes of therapy in groups
Таблица 2. Исходы проводимой терапии в группах

Параметр	Ривароксабан n = 77	Варфарин n = 49
ОКС, n (%)	1 (1,3%)	2 (4%)
Ишемический инсульт, n (%)	2 (2,1%)	1 (2%)
Иные ТЭО, n (%)	0	4 (8%)*
Кровотечения большие, n (%)	0	1 (2%)
Кровотечения малые, n (%)	0	10 (20%)*
МНО среднее	-	2,14 [1,81; 2,47]
% нахождения МНО в зоне 2 – 3	-	43±4,4
Прекратили прием, n (%)	5	16

Данные представлены в виде Ме [25%;75%], если не указано иное; *p<0,05, ***p<0,001 по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе

ОКС – острый коронарный синдром; ТЭО – тромбоэмболические осложнения; МНО – международное нормализованное отношение

статочности (ХСН). Значимо большее число пациентов с сахарным диабетом было в группе, получавшей лечение ривароксабаном (p=0,011). Почти у 20% больных из группы ривароксабана речь шла о вторичной профилактике тромбоэмболических осложнений, поскольку они имели ишемический инсульт в анамнезе.

Длительность наблюдения составляла 8,9 [5; 11] мес для группы ривароксабана и 10,2 [8; 13] мес для пациентов, леченных варфарином.

По результатам нашего наблюдения частота развития ишемического инсульта не отличалась между группами, но встречаемость иных тромбоэмболических осложнений (ТЭО) была значимо выше в случае использования варфарина (p=0,011). Частота осложнений в виде развития малых кровотечений значимо преобладала в группе пациентов, получавших варфарин (p=0,0004) (табл. 2).

В группе варфарина процент нахождения МНО в терапевтическом диапазоне составил только 43%, не достигая 60%, что говорило об отсутствии адекватной антикоагуляции.

Из 16 пациентов, прекративших прием варфарина, 7 (43,8%) перешли на ривароксабан, что связано в первую очередь с отсутствием возможности адекватного контроля МНО (высокие колебания значений МНО, не посещали поликлинику по месту жительства с целью определения МНО, малые кровотечения), остальные использовали ацетилсалициловую кислоту (по причине отсутствия финансовой возможности для приобретения ривароксабана).

Через 9 мес 93,5% больных продолжали принимать препарат ривароксабан, в то время как для варфарина этот показатель снизился до 67,4%.

Результаты нашего клинического наблюдения позволяют говорить о том, что эффективность ривароксабана была сравнима с варфарином в профилактике кардиоэмболического инсульта у пациентов с ФП, а безопасность превосходила варфарин по риску развития малых кровотечений. Эффективность ривароксабана для профилактики прочих ТЭО у пациентов с неклапанной ФП оказалась выше, чем у варфарина.

Обсуждение

На сегодняшний день нельзя сделать окончательный выбор в пользу того или иного антикоагулянта, что связано, в первую очередь, с отсутствием возможности объективного контроля показателей свертывающей системы крови. По результатам нашего клинического наблюдения соотношение эффективности и безопасности для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП у ривароксабана лучше, чем у варфарина.

Полученные нами данные подтверждаются результатами единственного опубликованного на данный момент проспективного исследования реальной клинической практики применения ривароксабана для пациентов с ФП неклапанного происхождения (XSANTUS) [11]. В нем произведена оценка безопасности и эффективности ривароксабана, применяемого для профилактики инсульта у 6784 пациентов с неклапанной ФП из 311 центров в Европе (включая Россию), Канаде и Израиле. Среди выводов, полученных в результате исследования, особое внимание заслуживают данные о том, что лечение ривароксабаном было связано с достоверно низкой частотой инсульта/системной эмболии и больших кровотечений, включая интракраниальные и гастроинтестинальные кровотечения. Были получены высокие показатели приверженности к терапии и удовлетворенности лечением: почти 80% пациентов продолжали принимать ривароксабан в течение года [15, 16], более 75% больных были удовлетворены/очень удовлетворены лечением. Результаты исследования XSANTUS согласуются с результатами, полученными в других наблюдательных ретроспективных исследованиях и подтверждают данные рандомизированного исследования III фазы ROCKET AF [11-14].

Заключение

Следует рекомендовать использование сравнимых по эффективности и превосходящих по безопасности НОАК, в частности ривароксабана, у пациентов с неклапанной ФП в случае непереносимости варфарина или при отсутствии адекватного контроля МНО на

фоне его приема, а также обсуждать их использование у «наивных» пациентов.

Ограничения исследования. Представляемый анализ конечных точек не может претендовать на абсолютную истину по причине недостаточно весомой выборки пациентов, а также в виду ограниченного времени наблюдения, однако данное исследование является результатом пилотного проекта и отражает тенденцию в решении вопроса о выборе варфарина или НОАК.

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

References / Литература

1. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin. *Chest*. 2013; 144: 1555–63. doi: 10.1378/chest.13-0054.
2. Rosinio S, Keyhani AM, D'Agostino DC. Pharmacology, benefits, unaddressed questions, and pragmatic issues of the newer oral anticoagulants for stroke prophylaxis in non-valvular atrial fibrillation and proposal of a management algorithm. *Inter J Cardiol*. 2014; 174: 471–83. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.179.
3. Harrington AR, Armstrong EP, Nolan Jr PE, Malone DC. Cost-effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke*. 2013;44:1676–81. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000402.
4. Lip GH, Lane DA. Stroke prevention in atrial fibrillation: systematic review. *JAMA*. 2015; 313 (19): 1950–62. doi: 10.1001/jama.2015.4369.
5. Savelieva I, Camm AJ. Practical Considerations for Using Novel Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation. *Clin Cardiol*. 2014;37, 1: 32–47. doi: 10.1002/clc.22204.
6. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD000011. doi: 10.1002/14651858.CD000011.
7. Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, et al. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J Manag Care*. 2009; 15: e22–e33.
8. Coleman CI, Roberts MS, Sobieraj DM, et al. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Curr Med Res Opin*. 2012; 28: 669–80. doi: 10.1185/03007995.2012.677419.

Author's information:

Lyubov Yu. Koroleva – MD, PhD, Professor of Chair of Hospital Therapy, Nizhny Novgorod State Medical Academy

Irina V. Kolesnichenko – MD, PhD, Cardiologist of Cardiology Dispensary and Rheumatology Center, City Clinical Hospital №5 (Nizhny Novgorod)

Vladimir P. Nosov – MD, PhD, Professor of Chair of Hospital Therapy, Nizhny Novgorod State Medical Academy

Maxim V. Zlobin – MD, Clinical Resident of Chair of Hospital Therapy, Nizhny Novgorod State Medical Academy

Dmitriy I. Abelevich – MD, Cardiologist of Cardiology Dispensary and Rheumatology Center, City Clinical Hospital №5 (Nizhny Novgorod)

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

Благодарности. Авторы выражают особую благодарность заведующей городским кардиологическим диспансером Е.С. Тимошенко, заместителю заведующей городским кардиологическим диспансером С.Г. Ерофеевой, О.А. Коченюк – заведующей отделением неотложной кардиологии ГБУЗ НО ГKB №5, А. А. Андроновой – врачу-кардиологу ГКД ГБУЗ НО ГKB №5, Т. В. Степиной – врачу-кардиологу ГКД ГБУЗ НО ГKB №5, Т.В. Королевой – заведующей отделением кардиологии ГБУЗ НО ГKB №5.

9. Barrett YC, Wang Z, Frost C, et al. Clinical laboratory measurement of direct Factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost*. 2010; 104: 1263–71. doi: 10.1160/TH10-05-0328.
10. Coleman CI, Limone B, Sobieraj DM, et al. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. *J Manag Care Pharm*. 2012; 18: 527–39. doi: 10.18553/jmcp.2012.18.7.527.
11. Camm AJ, Amarencio P, Haas S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37(14):1145–53. doi: 10.1093/eurheartj/ehv466.
12. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883–91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
13. Tamayo S, Frank Peacock W, Patel M, et al. Characterizing major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27 467 patients taking rivaroxaban. *Clin Cardiol*. 2015;38(2):63–8. doi: 10.1002/clc.22373.
14. Cunningham A, Stein CM, Chung CP, et al. An automated database case definition for serious bleeding related to oral anticoagulant use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(6):560–6. doi: 10.1002/pds.2109.
15. Laliberté F, Cloutier M, Nelson WW, et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:1317–25. doi: 10.1185/03007995.2014.907140.
16. Nelson WW, Song X, Coleman CI, et al. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban versus warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:2461–9. doi: 10.1185/03007995.2014.933577.

Сведения об авторах:

Королева Любовь Юрьевна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии НижГМА

Колесниченко Ирина Вячеславовна – к.м.н., врач-кардиолог Городского кардиологического диспансера и ревматологического центра ГKB №5 (Нижний Новгород).

Носов Владимир Павлович – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии НижГМА

Злобин Максим Валерьевич – клинический ординатор кафедры госпитальной терапии НижГМА

Абелевич Дмитрий Исакович – врач-кардиолог Городского кардиологического диспансера и ревматологического центра ГKB №5 (Нижний Новгород).

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Значение субклинического атеросклероза сонных артерий для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор основных международных исследований

Екатерина Кронидовна Бутина*, Елена Викторовна Бочкарева

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

Мероприятия, направленные на профилактику сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) более эффективны, если проводятся с учетом факторов риска их развития. Для стратификации сердечно-сосудистого (СС) риска при первичной профилактике используют скрининговые шкалы, которые полезны в определении популяционного риска. Оценка индивидуального риска ССЗ остается проблемой, для его уточнения используют биомаркеры и инструментальные исследования. УЗИ сонных артерий – это основной неинвазивный метод оценки сосудистого русла, который позволяет определить толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) и выявить наличие, локализацию и морфологию атеросклеротических бляшек (АСБ), т.е. субклинические признаки атеросклероза. В работе представлены различные точки зрения на диагностику ТКИМ и АСБ в сонных артериях, и их значение в качестве предикторов развития сердечно-сосудистых и церебро-васкулярных заболеваний среди лиц без болезней системы кровообращения, а также мнения о пользе ТКИМ для реклассификации пациентов с признаками субклинического атеросклероза. Дискуссия по поводу значения ТКИМ в стратификации СС риска и целесообразности данного показателя в клинической практике до сих пор не завершена. В соответствии с зарубежными и отечественными рекомендациями определение ТКИМ для стратификации СС риска наиболее целесообразно у лиц, имеющих промежуточный риск или несколько факторов риска развития ССЗ. В настоящее время не существует единой позиции в отношении стратегии первичной кардиоваскулярной профилактики среди пациентов промежуточного риска развития ССЗ. Именно у таких пациентов большое значение имеет оценка субклинического атеросклероза с использованием дополнительных методов, в том числе УЗИ сонных артерий. Обнаружение увеличенной ТКИМ сонных артерий должно оказывать влияние на выбор гиполипидемического препарата и интенсивность лечения. Однако диагностика субклинического атеросклероза не встроена в систему определения СС риска, что создает трудности при выборе тактики профилактического вмешательства, особенно среди пациентов промежуточного риска.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, толщина комплекса интима-медиа, атеросклеротическая бляшка.

Для цитирования: Бутина Е.К., Бочкарева Е.В. Значение субклинического атеросклероза сонных артерий для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор основных международных исследований. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(5):558-566. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-558-566

The Value of Subclinical Carotid Atherosclerosis for Primary Prevention of Cardiovascular Diseases. Review of the Main International Studies

Ekaterina K. Butina*, Elena V. Bochkareva

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

Measures for the prevention of cardiovascular diseases (CVD) are more effective if they are performed taking into account the risk factors of their development. Screening scales, which are helpful in determining the population risk, are used in primary prevention for cardiovascular (CV) risk stratification. The assessment of individual CV risk remains a problem. Biomarkers and instrumental investigations are used for its detailing. Carotid ultrasound is the main noninvasive method of vascular assessment. It allows assessing the intima-media thickness (IMT) and detecting the presence, location and morphology of atherosclerotic plaques (ASP), in other words, subclinical signs of atherosclerosis. Different views on the diagnosis of IMT and ASP in the carotid arteries and their value as predictors of CV and cerebrovascular diseases among individuals without CVD are presented in the article. Opinions about the benefits of IMT assessment for re-classification of patients with signs of subclinical atherosclerosis are also presented. The debate about the value of IMT in the CV risk stratification, and the feasibility of its assessment in clinical practice has not yet been completed. Assessment of IMT for CV risk stratification is most appropriate in patients with intermediate risk or with multiple risk factors of CVD. Consensus on primary CV prevention strategies in patients with intermediate risk of CVD is currently unavailable. Assessment of subclinical atherosclerosis by carotid ultrasound is important in such patients. The finding of increased carotid IMT should have an effect on the choice of hypolipidemic drug and intensity of treatment. However, the diagnosis of subclinical atherosclerosis is not built into the algorithm for determining the CV risk. This causes difficulties in choosing tactic of prophylactic intervention, especially for intermediate risk patients.

Keywords: cardiovascular diseases, intima-media thickness, atherosclerotic plaque.

For citation: Butina E.K., Bochkareva E.V. The Value of Subclinical Carotid Atherosclerosis for Primary Prevention of Cardiovascular Diseases. Review of the Main International Studies. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(5):558-566. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-558-566

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): ebutina@gnicpm.ru

Received / Поступила: 21.07.2016

Accepted / Принята в печать: 22.07.2016

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место среди причин инвалидности и смертности как в нашей стране, так и за рубежом. В связи с этим большое внимание уделяется первичной профилактике ССЗ, которая наиболее эффективна в группах высокого риска заболеваний. В рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике ССЗ для выявления таких пациентов предлагается использовать скрининговые алгоритмы с применением различных шкал – Фрамингемской (Framingham Risk Score -FRS), европейской (Systematic Coronary Risk Evaluation - SCORE), the Reynolds Score. Эти шкалы полезны при определении популяционного риска, но не позволяют в должной мере оценить риск развития заболевания у конкретного человека. Для определения уровня индивидуального риска ССЗ используют дополнительные методы оценки субклинического атеросклероза, среди которых важное значение имеют дуплексное сканирование (ДС) сонных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) и выявлением атеросклеротических бляшек (АСБ), определение плечелодыжечного индекса для выявления заболеваний сосудов нижних конечностей, скорость распространения пульсовой волны как показателя жесткости сосудистой стенки, а также коронарный кальций.

В настоящее время для определения индивидуального риска большую накопленную базу имеют исследования в отношении коронарного кальция и ТКИМ. При этом по литературным данным показатели ТКИМ более чувствительны для определения кардиоваскулярного риска у людей молодого и среднего возраста, коронарный кальций – в старшей возрастной категории [1, 2]. В нашем обзоре мы остановимся только на ультразвуковом исследовании (УЗИ) сонных артерий для первичной профилактики ССЗ.

Ультразвуковое исследование сонных артерий

УЗИ сонных артерий – это основной неинвазивный метод оценки сосудистого русла, который позволяет определить утолщение сосудистой стенки, нарушение дифференциации на слои или дисплазию в разных сегментах (общая сонная, бифуркация, внутренняя и наружная сонные), а также выявить АСБ, их локализацию и структуру. Ультразвуковые исследования в В-режиме соответствуют критериям рентгеновской ангиографии, которая является золотым стандартом для принятия клинических решений, и использовались в 2-х крупнейших канонических исследованиях – североамериканском NASCET и европейском ESCT в 1980-е годы [3].

Имеются существенные различия между исследованиями в определении диапазона значений ТКИМ, что зависит от методики расчета этого показателя, количества

анализируемых сегментов, их локализации, а также некоторых технических аспектов [4]. Измерение ТКИМ в общей сонной артерии имеет лучшую воспроизводимость, чем в других сегментах сонной артерии из-за простоты доступа. В то же время атеросклеротический процесс быстрее прогрессирует в зоне бифуркации и внутренней сонной артерии, поэтому оценка ТКИМ только общей сонной может привести к недостаточному пониманию выраженности процесса и значимости выявленных изменений. Это было продемонстрировано в мета-анализе, включавшем 27 когортных исследований, где значения ТКИМ в бифуркации и во внутренней сонной артерии имели большую диагностическую значимость для развития инфаркта миокарда (ИМ), чем ТКИМ общей сонной артерии [5].

В 2007 г. Манхеймский консенсус определил необходимые условия для выполнения УЗИ высокого разрешения сонных артерий, позволяющие унифицировать получаемые результаты: требования к аппаратуре, персоналу, методике проведения исследования, а также рекомендации по анализу результатов [6]. Авторы протокола полагают, что измерение ТКИМ является «первым кандидатом» при определении индивидуального риска по сравнению с традиционной оценкой. При этом они ссылаются на результаты большого популяционного исследования PARC STUDY, где проводился сравнительный анализ эффективности использования ТКИМ и Фрамингемской шкалы как индикаторов индивидуального риска возникновения сосудистых событий, при этом была получена умеренная, но достоверная корреляция. Позже требования Манхеймского консенсуса вошли в Американские рекомендации по проведению УЗИ каротидных артерий 2008 г. [7].

Возраст является фактором риска ССЗ, который ассоциируется с увеличением толщины интима-медиа сонных артерий. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что ежегодный прирост ТКИМ сонных артерий составляет от 0,004 до 0,01 мм. В то же время у людей молодого возраста, страдающих семейной гиперхолестеринемией, скорость прогрессирования может быть больше. По данным интервенционных исследований у лиц с клиническими проявлениями атеросклероза увеличение ТКИМ может достигать, в среднем, 0,0147 мм в год [8], а в некоторых исследованиях – и до 0,02 мм в год. Тем не менее, в общей популяции среди лиц возрастной категории 45-85 лет скорость прироста ТКИМ сонных артерий составляет приблизительно 0,008 мм в год [9].

В настоящее время границы нормы в отечественных и зарубежных рекомендациях несколько различаются. В российских рекомендациях по диагностике и коррекции липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2011) [10] предлагается градация ТКИМ в зависимости от пола и возраста: до 40

лет у мужчин и женщин пороговая величина составляет 0,7 мм, для мужчин 40-50 лет – 0,8 мм, старше 50 лет – 0,9 мм, для женщин 40-60 лет – 0,8 мм, старше 60 лет – также 0,9 мм. В Европейских рекомендациях по лечению артериальной гипертензии (2013) [11] предусмотрен единый показатель нормальной величины ТКИМ – 0,9 мм.

Большой интерес представляют исследования, где вероятность развития сердечно-сосудистых (СС) событий сопоставлена с квартилями распределения ТКИМ (≤ 25 , 25-75 и ≥ 75 процентиля с учетом пола, возраста и этнической принадлежности). Показано, что при значениях ТКИМ, относящихся к 75 процентилю и более, риск СС событий достоверно возрастает [12]. Выполненные ранее исследования продемонстрировали, что наличие АСБ является еще более сильным предиктором кардиоваскулярных событий и смертности, поэтому пациенты с АСБ относятся к группе высокого СС риска [1].

Однако в последние годы появились обзоры и мета-анализы, в которых делаются более осторожные выводы о роли ТКИМ как индикатора СС событий. По мнению некоторых авторов ТКИМ является независимым, но слабым предиктором коронарной болезни сердца (КБС). Возможно, что такие результаты связаны с тем, что в большинстве анализируемых исследований ТКИМ измерялась только в общей сонной артерии. По их данным добавление информации о величине ТКИМ к традиционным факторам риска (ФР) не приводило к изменению оценки кардиоваскулярного риска, а при прогнозировании КБС значение ТКИМ уступало АСБ в качестве предиктора [13]. Тем не менее, в ряде работ все же предлагается использовать измерение ТКИМ в качестве дополнительной информации для стратификации риска пациента в индивидуальных случаях [14]. В 2007 г. был опубликован мета-анализ 8 крупных проспективных исследований, показавший, что увеличение ТКИМ на 0,1 мм сопровождается увеличением риска развития ИМ на 10-15%, а риска инсульта – на 13-18%, с учетом пола и возраста, однако эта зависимость носила нелинейный характер [15]. В противоположность этому в исследовании PROG-IMT, включавшем 36984 пациента со средней длительностью наблюдения 7 лет, опубликованном в 2012 г. Lorenz M.W. и соавт., не было получено достоверной ассоциации между величиной ТКИМ и кардиоваскулярным риском [16]. Таким образом, вопрос о значении ТКИМ для стратификации кардиоваскулярного риска все еще остается дискуссионным [17].

Несмотря на то, что АСБ и увеличение ТКИМ являются проявлениями одного и того же заболевания, их значение как предикторов кардиальных и церебральных эпизодов различно [6]. Увеличение ТКИМ более типично для общей сонной артерии, чаще развивается при артери-

альной гипертензии (АГ) и является предиктором инсульта, тогда как АСБ встречаются в бифуркации и внутренней сонной артерии, и их наличие ассоциируется в большей степени с гиперлипидемией и развитием ИМ [4, 18].

Ранее выполненные исследования нашли различную ассоциацию между наличием АСБ и конечными точками (ИМ и инсультом). В одних работах было продемонстрировано, что АСБ обладает большей диагностической точностью в качестве предиктора развития ИМ, чем увеличение ТКИМ [5], в других – инсульта [15, 19, 20].

Naqvi с соавт. [21] изучали с помощью каротидной ультрасонографии распространенность субклинического атеросклероза в группах низкого, промежуточного и высокого риска у 136 пациентов. Из 103 человек, имеющих низкий риск развития ССЗ (<10%), 68 человек (66%) имели ТИМ, определяемый как >75% процентиля или АСБ, т.е. на самом деле относились к группе высокого риска. В 2013 г. было опубликовано исследование, включавшее 3778 пациентов, из которых 2354 относились к низкому и промежуточному риску развития ССЗ. Среди этих пациентов 25,1% имели АСБ в сонных артериях и также нуждались в реклассификации в группу высокого риска [22]. В ряде других исследований распространенность АСБ среди пациентов промежуточного риска составляла 32-35% [23, 24].

Дискуссия по поводу значения ТКИМ в стратификации СС риска и целесообразности данного показателя в клинической практике до сих пор не завершена. Вместе с тем, зарубежные и отечественные рекомендации по лечению и профилактике ССЗ указывают на необходимость применения УЗИ сонных артерий с этой целью.

В соответствии с **Американскими рекомендациями по оценке сердечно-сосудистого риска у асимптомных пациентов (2010)** целесообразно определять ТКИМ у пациентов промежуточного риска развития ССЗ (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) [25].

В **Американских рекомендациях по ведению пациентов с заболеваниями экстракраниальных и вертебральных артерий (2011)** предписано выполнение УЗИ сонных артерий у пациентов без клинических проявлений атеросклероза, но с наличием 2 и более ФР: артериальная гипертензия, гиперлипидемия, курение, семейный анамнез раннего развития ССЗ (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C). Не рекомендовано для рутинного скрининга пациентов без ФР (класс рекомендаций III, уровень доказательности C) вследствие высокой вероятности ложно-положительных и ложно-отрицательных результатов и экономической нецелесообразности таких обследований [26].

В **Европейских рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике в клинической практике (2012)** [27] отмечается, что в группе людей с субкли-

ническим атеросклерозом (например, наличием АСБ по данным каротидной ультрасонографии) риск развития ССЗ может быть выше, чем расчетный показатель по SCORE. При этом визуализирующие методы обследования могут быть значимы (полезны) для пациентов, относящихся к промежуточному риску ССЗ (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B).

В **Европейских рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике (2016)** [28] также отмечено, что выявление АСБ путем сканирования каротидных артерий может привести к изменению оценки СС риска (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B). Рутинное исследование ТКИМ для улучшения оценки СС риска не рекомендовано (класс рекомендаций III, уровень доказательности A).

В соответствии с **Европейскими рекомендациями по лечению артериальной гипертонии (2013)** ДС сонных артерий показано всем пациентам с повышенным давлением в качестве дополнительного метода обследования для выявления поражения органов-мишеней. При этом указывается, что АСБ, наряду с микроальбуминурией, увеличением скорости пульсовой волны и гипертрофией левого желудочка могут быть предикторами СС смертности, независимо от стратификации риска по SCORE, что является важным аргументом для оценки поражения органов-мишеней в повседневной клинической практике [11].

Согласно **Национальным клиническими рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике (2011)** ДС сонных артерий, наряду с определением скорости распространения пульсовой волны и лодыжечно-плечевым индексом, входит в стандарт обследования лиц, имеющих умеренно повышенный риск развития ССЗ по шкале SCORE, для оценки субклинического атеросклероза. Предполагается, что наличие каротидного атеросклероза может служить основанием для более активной лечебной и профилактической тактики ведения пациентов. Указывается также, что проведение исследования нецелесообразно при доказанном атеросклерозе и в тех случаях, когда полученные результаты не повлияют на уже проводимую терапию [29].

Исследования по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

К наиболее значимым исследованиям по изучению влияния ТКИМ для первичной профилактики ССЗ следует отнести:

ARIC - The Atherosclerosis Risk in Communities (1987-1993 гг.; n=13145; 7289 женщин и 5552 мужчин в возрасте 45-64 лет без клинических признаков ИБС). Длительность наблюдения составила от 4-х до 7 лет, в среднем – 5,2 года. Изучалась взаимосвязь между толщиной стенки сонных артерий в разных ее сег-

ментах (общей сонной артерии, бифуркации и внутренней сонной артерии), и заболеваемостью ИБС. Для верификации изменений в сонных артериях анализировали среднее значение ТКИМ задней стенки указанных сегментов с двух сторон. Коронарным событием считалось развитие ИМ, выполнение реваскуляризации миокарда и СС смерть.

Было выявлено, что частота развития ИБС была выше у пациентов с высоким уровнем основных ФР, таких как АГ, гиперлипидемия, курение и более высокие значения ТКИМ. Так, при увеличении среднего показателя ТКИМ на 0,19 мм риск развития ИМ и смерти возрастал на 36%. Исследователи обнаружили, что среди пациентов, перенесших коронарное событие, ТКИМ более 1 мм встречалась значительно чаще ($p<0,01$), чем при отсутствии таких событий. Особенно четко эта зависимость наблюдалась среди женщин, у которых при ТКИМ более 1 мм риск СС событий возрастал в 5 раз, тогда как у мужчин – только в 2 раза. Среди женщин с самыми низкими значениями ТКИМ распространенность ИБС была достоверно ниже, чем у мужчин той же категории, однако при ТКИМ более 1 мм частота возникновения коронарных событий среди мужчин и женщин была сопоставима [12].

Дальнейшее 15-летнее наблюдение позволило Nambi и соавт. в 2010 г. опубликовать дополнительный анализ, в котором изучалась возможность улучшения прогноза развития ИБС при добавлении сведений о ТКИМ и наличии АСБ к традиционным ФР [30]. В соответствии с Фрамингемской шкалой все пациенты были распределены в группы низкого, промежуточного и высокого риска развития ССЗ. Наряду с этим по результатам УЗИ сонных артерий в зависимости от распределения показателей ТКИМ были выделены 3 группы пациентов: ≤ 25 процентиля, с 25-75 процентиля и ≥ 75 процентиля.

Были рассмотрены 3 модели: в первом случае – к традиционным ФР добавляли информацию о ТКИМ, во втором – сведения о наличии или отсутствии АСБ в сонных артериях, в третьем – учитывали и ТКИМ, и наличие АСБ. Выявлено, что с увеличением ТКИМ возрастало и количество пациентов, имеющих АСБ: так, среди пациентов, относящихся к ТКИМ <25 процентиля, АСБ находили у 13,6% обследованных, а у пациентов с ТКИМ >75 процентиля – уже у 65,3% лиц. При сопоставлении группы риска развития ССЗ и наличием АСБ было выявлено, что в группе с низким риском бляшки обнаружены у 24% пациентов, в группе среднего риска – у 34%, а среди лиц очень высокого риска АСБ выявлены почти у половины пациентов, относящихся к этой группе.

Добавление информации о наличии АСБ и ТКИМ к традиционным ФР позволяло достоверно улучшить качество прогнозирования риска развития коронарных со-

бытий как у мужчин, так и у женщин. Однако у женщин большую ценность имела модель традиционных ФР с информацией о наличии АСБ, а у мужчин – модель ФР в сочетании со значениями ТКИМ сонных артерий. Таким образом, с учетом развившихся коронарных событий такая комплексная оценка привела к реклассификации риска у 9,9% пациентов, при этом наибольший процент пациентов, которым потребовалась реклассификация, относились к группе промежуточного СС риска.

Одно из первых исследований по изучению взаимосвязи ТКИМ и возникновением новых эпизодов ИМ и инсульта у лиц старшего возраста без клинических признаков ССЗ – **Cardiovascular Health Study** (1989-1990) [31]. В анализ было включено 4476 человек в возрасте от 65 лет и старше, средний период наблюдения составил 6,2 года. Анализовалась максимальная ТКИМ для общей сонной и внутренней сонной артерий, которая вычислялась как среднее значение между максимальными величинами КИМ, полученными для передней и задней стенок сосудов слева и справа, а также комбинированный показатель, полученный путем усреднения максимальной толщины внутренней и общей сонной артерий.

В этом исследовании впервые проанализирована корреляция между значениями ТКИМ в соответствии с квинтильными распределениями показателей и возникновением кардиоваскулярных событий, таких как ИМ и инсульт. Было выявлено, что среди пациентов с наибольшей ТКИМ, то есть относящихся к 5 квинтили, относительный риск возникновения ССЗ, с учетом пола и возраста, возрастал в 3,9 раза по сравнению с группой лиц, имеющих минимальные изменения ТКИМ ($p < 0,001$). Также с увеличением квинтили возрастала ежегодная заболеваемость ИМ и инсультом. При анализе связи между локализацией изменений в различных сегментах сонной артерии и возникновением конечных точек (сердечно-сосудистых событий) исследователи обнаружили, что увеличение ТКИМ в общей сонной артерии чаще ассоциировалось с развитием инсультов, а изменения ТКИМ во внутренней сонной – с ИМ. Увеличение комбинированного (интегрального) показателя общей сонной и внутренней сонной артерий также сопровождалось повышением относительного риска развития СС событий. При этом авторы делают вывод, что этот комбинированный показатель являлся лучшим предиктором неблагоприятных событий, чем значения ТКИМ в каждом отдельно взятом сегменте.

Таким образом, данное исследование впервые продемонстрировало достоверную корреляционную связь между ТКИМ и возникновением новых случаев кардиоваскулярных заболеваний у пожилых.

Роттердамское исследование **Rotterdam study** (1990-1993 гг.) включало 7983 человек старше 55 лет, не

имеющих в анамнезе ССЗ. Авторы исследования на подгруппе пациентов по методу «случай-контроль» изучали взаимосвязь между ТКИМ общей сонной артерии и риском развития ИМ и инсульта. Длительность наблюдения составила 2,7 лет. В основную группу вошли пациенты, у которых за время исследования развились ИМ или инсульт, контрольную группу – пациенты, у которых не возникло конечных точек. При анализе было выявлено, что риск инсульта постепенно возрастал с увеличением ТКИМ общей сонной артерии, а риск развития ИМ достоверно возрастал только в группе пациентов, относящихся к самой высокой квинтили ТКИМ [19].

CAPS - Carotid Atherosclerosis Progression Study – проспективное исследование по оценке динамики каротидного атеросклероза в разных возрастных группах и его связи с прогнозом заболевания. Было включено 5056 пациентов от 19 до 90 лет, средний возраст составил 50,1 год, период наблюдения – 4,2 года. Изменения ТКИМ оценивались в общей сонной и внутренней сонной артериях, а также в зоне бифуркации. Увеличение ТКИМ в общей сонной артерии и в зоне бифуркации являлось достоверным предиктором риска развития ИМ и комбинированной конечной точки (ИМ, инсульта и смерти), причем эта ассоциация была характерна как для молодой возрастной категории (до 50 лет), так и для старшей – после 50 лет [32]. Авторы исследования проанализировали математическую модель, где использовали ТКИМ в качестве дополнительной информации к традиционным ФР. Оказалось, что количество реклассификаций было настолько малым, что использовать ТКИМ для индивидуальной стратификации СС риска нецелесообразно [33].

IMPROVE study – проспективное когортное исследование в рамках Европейского популяционного исследования, посвященное изучению прогрессирования ТКИМ сонных артерий как предиктора сосудистых событий среди пациентов высокого риска. Принимало участие 3482 человека, имеющих 3 и более ФР, средний возраст около 64 лет, длительность наблюдения – 21,5 мес. За это время у 129 участников впервые развилось сосудистое событие, причем у 35% из них – на фоне липидснижающей терапии. Первый этап анализа динамики ТКИМ выполнен через 15 мес. По данным УЗИ определяли средние и максимальные значения ТКИМ в общей сонной, внутренней сонной артерий и бифуркации с обеих сторон. За время наблюдения отмечалось достоверное увеличение ТКИМ во всех сегментах, при этом наибольшая степень прогрессирования была отмечена в бифуркации, а наименьшая – в общей сонной. Авторы высказывают мнение, что достоверную связь с СС риском имеет только показатель максимальной ТКИМ [34].

METEOR (Measuring effects on intima-media thickness: an evaluation of rosuvastatin) – многоцентровое

рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование по изучению влияния розувастатина на прогрессирование ТКИМ в сонных артериях у лиц низкого риска с субклиническим атеросклерозом. Включено 984 мужчин и женщин, средний возраст которых составлял 57 лет, имевших низкий риск развития ССЗ по Фрамингемской шкале – <10%, умеренное повышение холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) (в среднем 154 мг/дл) и ТКИМ $\geq 1,2$, но <3,5 мм. Основная группа получала розувастатин в дозе 40 мг/сут, контрольная – плацебо. Длительность наблюдения составила 2 года. В этом исследовании ТКИМ анализировалась наиболее детально – из 12 позиций (передняя и задняя стенки общей сонной артерии, бифуркации и внутренней сонной артерии), при этом датчик располагался под 5 разными углами с каждой стороны. Для передней и задней стенок внутренней сонной и бифуркации сонной артерии измерялась только максимальная ТКИМ для всех углов, а в общей сонной артерии – средняя и максимальная ТКИМ для всех углов с обеих сторон. Прием розувастатина приводил к достоверному снижению ХС ЛПНП – на 49%, общего холестерина (ОХС) – на 34%, триглицеридов – на 16% и увеличению холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) на 8% по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Розувастатин замедлял скорость прогрессирования максимальной ТКИМ во всех 12 точках, причем достоверные различия были получены уже через 1 год приема статина. Через 24 мес изменения в лечебной группе составили – 0,0014 мм в год, в группе плацебо ТКИМ увеличилась на 0,0131 мм в год ($p < 0,001$). В этом исследовании не было получено статистически значимой регрессии заболевания на фоне приема розувастатина [35].

ACAPS (Asymptomatic Carotid Artery Progression Study) – многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование. Включено 919 человек в возрасте от 40 до 79 лет, с умеренным повышением ХС ЛПНП от 130 до 189 мг/дл и ТКИМ 1,5-3,5 мм, без предшествующего ИМ, инсульта, стенокардии. Пациенты были рандомизированы в 4 группы: различные комбинации ловастатина, варфарина или плацебо, также все участники получали небольшие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК; 81 мг в сутки). Продолжительность исследования составила 3 года. ТКИМ анализировалось в 12 позициях (передняя и задняя стенки общей сонной артерии, бифуркации и внутренней сонной артерии). Первичной конечной точкой было изменение усредненной величины из всех максимальных значений ТКИМ, вторичной – возникновение ССЗ. Начальная доза ловастатина составляла 20 мг/сут, при отсутствии достижения целевых значений липидов доза препарата могла быть увеличена до 40 мг/сут, таким об-

разом, средняя доза статина составила 26 мг/сут. Варфарин назначался в дозе 1 мг/сут без дальнейшей коррекции. На фоне ловастатина через 6 мес наблюдалось значимое снижение ХС ЛПНП на 28% ($p < 0,0001$), через 3 года на 25%, также отмечено увеличение ХС ЛПВП на 5% ($p < 0,0001$). Прием варфарина не приводил к дополнительному изменению липидного спектра, а регулярный прием АСК усиливал влияние ловастатина на уровень ХС ЛПНП приблизительно на 25% по сравнению с нерегулярным приемом. Изменения в скорости прогрессирования ТКИМ в группе ловастатина по сравнению с группой плацебо были отмечены уже через 12 мес наблюдения, а к концу исследования достигли значимых различий – 0,009 мм/год в группе статина и 0,006 мм/год в группе плацебо ($p < 0,001$). Также в конце периода наблюдения группы ловастатина и плацебо статистически значимо различались по частоте возникновения СС событий. В группе ловастатина развилось 5 нефатальных ИМ, а в группе плацебо – у 14 пациентов (инсульт, ИМ и СС смерть; $p = 0,04$) [36].

CAIUS (The Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound study) – многоцентровое двойное слепое плацебо контролируемое исследование, включено 305 пациентов в возрасте 45-64 года с бессимптомным повышением уровня ХС ЛПНП 3,88 – 6,47 ммоль/л, триглицеридов < 2,82 ммоль/л и изменениями сосудистой стенки хотя бы в одной из сонных артерий. Длительность наблюдения составила 3 года. В лечебной группе пациенты получали правастатин в дозе 40 мг/сут, в контрольной группе – плацебо. УЗИ сонных артерий проводилось с оценкой ТКИМ передней и задней стенок общей сонной, бифуркации и внутренней сонной с обеих сторон. В группе правастатина у 76,8% больных наблюдалось снижение уровня ХС ЛПНП более чем на 10%, неудовлетворительный эффект от липидснижающей терапии (снижение менее чем на 10%) был выявлен у 13,2% пациентов, в среднем на фоне терапии уровень ХС ЛПНП снизился на 22,5%. На фоне правастатина наблюдалось уменьшение прогрессирования каротидного атеросклероза по сравнению с группой плацебо, однако степень снижения уровня ХС ЛПНП не коррелировала со скоростью прогрессирования ТКИМ. Авторы предполагают, что такое влияние правастатина на ТКИМ сонных артерий связано не только с гиполипидемическим действием статинов, но и их плеiotропными эффектами [37].

KAPS (Kuopio Atherosclerosis Prevention Study 1990-1993) проводилось для оценки влияния правастатина на прогрессирование атеросклероза в сонных и бедренных артериях и снижение ХС ЛПНП. В исследование была включена подгруппа больных с гиперхолестеринемией, не имевших СС осложнений и наблюдавшихся в рамках популяционного проспективного исследования распространенности ФР ИБС

(KIND). Включено 447 мужчин в возрасте от 44 до 65 (в среднем 57 лет), имевших повышение ОХС < 7,5 ммоль/л и ХС ЛПНП \geq 4,0 ммоль/л, которые рандомизированы в две группы. Основная группа получала правастатин в суточной дозе 40 мг, а контрольная – плацебо. Длительность наблюдения составила 3 года. На фоне терапии правастатином уровень ОХС и ХС ЛПНП снизился на 21 и 27,4%, соответственно, по сравнению с исходными значениями, а триглицеридов (ТГ) – на 7,6% ($p < 0,001$). В группе плацебо значимой динамики липидов получено не было. Показатели ХС ЛПВП в основной группе не изменились по сравнению с исходным уровнем, а в группе плацебо значительно снизились, что привело к появлению статистически значимых различий между группами. Уровень аполипопротеина В снизился на 19,5% в группе правастатина и остался на прежнем уровне в группе плацебо.

Анализировали ТКИМ задней стенки общей сонной артерии, в области бифуркации и общей бедренной артерии, при этом также учитывалось курение пациентов. Прием правастатина сопровождался существенным замедлением прогрессирования ТКИМ на 45% по сравнению с плацебо ($p = 0,005$). Эффект препарата был более выраженным у курящих пациентов с исходно более высокими значениями ТКИМ и с дефицитом витамина Е. Наиболее выраженный эффект гиполипидемической терапии наблюдался в общей сонной артерии, в других анализируемых сегментах достоверной разницы получено не было. В группе плацебо ежегодная скорость прогрессирования КИМ была выше при более высоких исходных значениях ТКИМ, а также у курящих по сравнению с некурящими пациентами. Достоверных изменений в бедренной артерии получено не было [38].

ASAP (Atorvastatin versus Simvastatin Atherosclerosis Progression) [39] – исследование сравнительной эффективности стандартной и интенсивной гиполипидемической терапии в отношении ТКИМ у больных семейной гиперхолестеринемией. Включено 325 пациентов, средний возраст которых составил 48,5 лет, а длительность наблюдения – 2 года. Уровень ХС ЛПНП до включения в исследование превышал 173 мг/дл. Сравнивали аторвастатин в дозе 80 мг/сут (интенсивная терапия) и симвастатин 40 мг/сут в качестве стандартной терапии. На фоне лечения аторвастатином наблюдалось значимое снижение ТКИМ на 0,031 мм ($p = 0,0017$), а в группе симвастатина этот показатель увеличился на 0,036 мм ($p = 0,0005$). Таким образом, ТКИМ в группе, принимавшей стандартную дозу симвастатина, была значимо выше, чем на фоне интенсивной терапии аторвастатином ($p = 0,0001$). Уровень ХС ЛПНП также более значимо снизился в группе аторвастатина.

ENHANCE (Ezetimibe and simvastatin in Hypercholesterolemia enhance atherosclerosis regression) [40] – рандомизированное двойное слепое исследование, в котором оценивали влияние двух режимов терапии (симвастатин в дозе 80 мг/сут в качестве монотерапии и в комбинации с эзетимибом в дозе 10 мг/сут) на динамику ТКИМ в сонной и бедренной артериях у 720 больных с семейной гиперхолестеринемией в течение 24 мес. Вычислялось среднее значение ТКИМ, полученное среди 3 сегментов: общей сонной, бифуркации и внутренней сонной с обеих сторон. Исследование не выявило преимуществ комбинации симвастатина и эзетимиба по сравнению с монотерапией одним статином как для сонной, так и для бедренной артерий.

Помимо статинов, изучалось влияние фибратов на ТКИМ у 225 пациентов с артериальной гипертензией и гиперлипидемией в течение 24 мес [41]. Основная группа получала микронизированный фенофибрат в дозе 160 мг/сут, а контрольная – плацебо. Все пациенты получали индивидуально подобранную антигипертензивную терапию. Было достигнуто достоверное снижение уровня ОХС, ХС ЛПНП, триглицеридов и увеличение ХС ЛПВП. Значения ТКИМ в общей сонной и внутренней сонной артериях существенно не изменились, однако имелось значимое снижение отношения ТКИМ к диаметру сосудов. При этом в лечебной группе количество АСБ и развившихся инсультов было достоверно меньше, чем в контрольной. Авторы делают вывод, что фенофибрат в комбинации с антигипертензивной терапией способен предотвратить прогрессирование каротидного атеросклероза и снизить частоту инсультов у пациентов с АГ.

Проведенные исследования с основными группами антигипертензивных препаратов показали, что они могут самостоятельно оказывать положительное влияние на ТКИМ сонных артерий. Большинство таких исследований включало небольшое количество участников. Исключение составляет ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis) – крупное проспективное двойное слепое рандомизированное исследование, в котором изучалось влияние лацидипина на ТКИМ и количество АСБ у 2334 пациентов с АГ в возрасте 45-75 лет. В течение 4 лет пациенты получали в качестве антигипертензивной терапии лацидипин или ателолол. ТКИМ изучалась в общей сонной артерии и бифуркации как среднее значение из максимальных величин задней стенки указанных сегментов. Выявлено, что ежегодные темпы прогрессирования ТКИМ в группе ателолола составили 0,0145 мм в год, а в группе лацидипина – 0,0087 мм в год, то есть на 40% меньше, чем в группе ателолола ($p = 0,0073$). Среди пациентов, принимавших антагонисты кальция, наблюдалось уменьшение прогрессирования АСБ и регресс уже имеющихся. При этом антигипертензивное действие

препаратов в отношении офисного давления было сопоставимым, а при суточном мониторинге АД обнаружился более выраженный эффект атенолола. Достоверной разницы между группами в частоте СС событий не было, тем не менее, относительный риск развития инсульта, основных СС событий и смерти были несколько ниже на фоне лацидипина [42].

Хочется остановиться и еще на одном исследовании, о котором мы уже упоминали – Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) – многоцентровое мультиэтническое исследование, где сравнивались маркеры, позволяющие улучшить определение кардиоваскулярного риска у пациентов с промежуточным риском развития ССЗ. Были включены 6814 человек в возрасте от 45 до 84 лет, не имеющих кардиоваскулярных заболеваний на момент включения, у которых оценивалась предсказательная ценность коронарного кальция, ТКИМ, плече-лодыжечный индекс, высокоспецифичный С-реактивный белок, поток-зависимая вазодилатация и наследственный анамнез возникновения ИБС. Показано, что коронарный кальций был лучшим предиктором развития СС событий по сравнению с ТКИМ, но ТКИМ являлась точным предиктором инсульта [43]. Наличие АСБ служит независимым предиктором кардиоваскулярных событий, и при добавлении к Фрамингемской шкале риска позволяет улучшить ее предсказательную ценность [44]. Также в рамках этого исследования была выявлена и еще одна интересная особенность, противоречащая последним американским рекомендациям по лечению холестерина для снижения кардиоваскулярного риска (2013) [45]. Около 50% пациентов, имеющих высокий риск ССЗ и нуждающихся в назначении статинов,

имеют показатели коронарного кальция равные нулю, и, следовательно, не являются кандидатами на гиполлипидемическую терапию [46].

Заключение

В настоящее время не существует единой позиции в отношении стратегии первичной кардиоваскулярной профилактики среди пациентов промежуточного риска развития ССЗ. Многие исследователи сходятся во мнении, что именно у таких пациентов важное значение имеет оценка субклинического атеросклероза с использованием новых маркеров, в том числе УЗИ сонных артерий [14, 17, 47]. Ряд крупных проспективных исследований свидетельствует о том, что с клинической точки зрения обнаружение увеличенной ТКИМ сонных артерий должно оказывать влияние на выбор гиполлипидемического препарата и интенсивность лечения. Однако в современных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике ССЗ основанием для назначения терапии статинами является уровень холестерина и сопутствующие заболевания, а наличие увеличенной ТКИМ и гемодинамически незначимых АСБ при этом не учитывается. Таким образом, диагностика субклинического атеросклероза не встроена в систему определения СС риска, что создает трудности при выборе тактики профилактического вмешательства среди пациентов промежуточного риска.

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. Mookadam F, Moustafa SE, Lester SJ et al. Subclinical atherosclerosis: evolving role of carotid intima-media thickness. *Prev Cardiol* 2010; 13: 186-97.
2. Kones R. Primary prevention of coronary heart disease: integration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management. A comprehensive survey. *Drug Design, Development and Therapy* 2011; 5: 325-80.
3. Von Reutern G-M, Goertler M-W, Bornstein NM et al. Grading Carotid Stenosis Using Ultrasonic Methods. *Stroke* 2012; 43: 916-21.
4. O'Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. *Eur Heart J* 2010; 31: 1682-9.
5. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: A meta-analysis. *Atherosclerosis* 2012; 220(1): 128-33.
6. Touboul PJ., Hennerici M.G., Meairs S. et al Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004-2006). *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 75-80.
7. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 93-111.
8. Bots ML, Evans GW, Riley WA, et al. Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies: design options, progression rates, and sample size considerations: a point of view. *Stroke* 2003; 34: 2985-94.
9. Polak JF. Carotid intima-media thickness an early marker of cardiovascular disease. *Ultrasound Quarterly* 2009; 25: 55-61.
10. Oganov RG., ed. National clinical guidelines for the diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for prevention and treatment of atherosclerosis. Moscow: Silicea Poligraf; 2011. In Russian (Оранов Р.Г., ред. Национальные клинические рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечению атеросклероза. М.: Силицеа Полиграф; 2011).
11. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159-219.
12. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR et al. Association of Coronary Heart Disease Incidence with Carotid Arterial Wall Thickness and Major Risk Factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 483-94.
13. Simon A, Megnien JL, Chironi G. The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 182-5.
14. Nair SB, Malik R, Khattar RS. Carotid intima-media thickness: ultrasound measurement, prognostic value and role in clinical practice. *Postgrad Med J* 2012; 88: 694-9.
15. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness. *Circulation* 2007;115(4):459-67.
16. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2012; 379(9831): 2053-62.
17. Bauer M, Caviezel S, Teynor A et al. Carotid intima-media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: w13705.
18. Johnsen SH, Mathiesen EB. Carotid plaque compared with intima-media thickness as a predictor of coronary and cerebrovascular disease. *Curr Cardiol Rep* 2009; 11(1): 21-7.

19. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432-7.
20. Mathiesen EB, Johnsen SH, Wilsgaard T et al. Carotid Plaque Area and Intima-Media Thickness in Prediction of First-Ever Ischemic Stroke A 10-Year Follow-Up of 6584 Men and Women: The Tromsø Study. *Stroke* 2011; 42: 972-8.
21. Naqvi TZ, Mendoza F, Rafii F et al. High prevalence of ultrasound detected carotid atherosclerosis in subjects with low Framingham risk score: potential implications for screening for subclinical atherosclerosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 809-15.
22. Coll B, Betriu A, Feinstein SB et al. The Role of Carotid Ultrasound in Assessing Carotid Atherosclerosis in Individuals at Low-to-intermediate Cardiovascular Risk. *Rev Esp Cardiol* 2013; 66(12): 929-34.
23. Postley JE, Prez A, Wong ND, Gardin JM. Prevalence and distribution of subclinical atherosclerosis by screening vascular ultrasound in low and intermediate risk adults: the New York Physicians Study. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 1145-51.
24. Abe Y, Rundek T, Sciacca RR, et al. Ultrasound assessment of subclinical cardiovascular disease in a community-based multiethnic population and comparison to the Framingham score. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1374-8.
25. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: e50-103.
26. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: e16-94.
27. Perk J, Backer GD, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635-701.
28. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23(11):NP1-NP96.
29. National guidelines on cardiovascular prevention (2011). *Kardiovaskularnaya Terapiya i Profilaktika* 2011;10(6):46-7. In Russian (Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике (2011). *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2011;10(6):46-7).
30. Nambi V, Chambless L, Folsom AR et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1600-7.
31. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999; 340: 14-22.
32. Lorenz MW, Keglner von S, Steinmetz H et al. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 2006; 37: 87-92.
33. Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur Heart J* 2010; 31(16): 2041-8.
34. Baldassarre D, Veglia F, Hamsten A et al. Progression of carotid intima-media thickness as predictor of vascular events: results from the IMPROVE study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 2273-9.
35. Crouse JR, Raichlen JS, Riley WA et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis. The METEOR Trial. *JAMA* 2007; 297: 1344-53.
36. Furberg CD, Adams HP, Applegate WB et al. Effect of Lovastatin on Early Carotid Atherosclerosis and Cardiovascular Events. *Circulation* 1994; 90: 1679-87.
37. Baldassarre D, Veglia F, Gobbi C Intima-media thickness after pravastatin stabilizes also in patients with moderate to no reduction in LDL-cholesterol levels: the carotid atherosclerosis Italian ultrasound study. *Atherosclerosis* 2000; 151: 575-83.
38. Salonen R, Nyssönen K, Porkkala E et al. A Population-Based Primary Preventive Trial of the Effect of LDL Lowering on Atherosclerotic Progression in Carotid and Femoral Arteries. *Circulation* 1995; 92: 1758-64.
39. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577-81.
40. Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESG et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358(14): 1431-43.
41. Zhu S, Su G, Meng Qh. Inhibitory effects of micronized fenofibrate on carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. *Clin Chem* 2006; 52(11): 2036-42.
42. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A. Calcium Antagonist Lacidipine Slows Down Progression of Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Principal Results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a Randomized, Double-Blind, Long-Term Trial. *Circulation* 2002; 106: 2422-7.
43. Polak JF, Pencina MJ, O'Leary DH, D'Agostino RB. Common carotid artery intima-media thickness progression as a predictor of stroke in Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Stroke* 2011; 42: 3017-21.
44. Polak JF, Szklo M, Kronmal RA et al. The value of carotid artery plaque and intima-media thickness for incident cardiovascular disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2013;2(2):e000087.
45. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt B):2889-934.
46. Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ et al. Implications of Coronary Artery Calcium Testing Among Statin Candidates According to American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Management Guidelines. MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1657-68.
47. Lee CH, Park S. The Role of Carotid Ultrasound for Cardiovascular Risk Stratification beyond Traditional Risk Factors. *Yonsei Med J* 2014; 55(3): 551-7.

About the Authors:

Ekaterina K. Butina – MD, Ph.D., Senior Researcher, Laboratory of Drug Prevention in Primary Care, Department of Primary Prevention of Chronic Noninfectious Diseases in the Health Care System, State Research Center for Preventive Medicine
Elena V. Bochkareva – MD, Ph.D., Head of Laboratory of Drug Prevention in Primary Care, Department of Primary Prevention of Chronic Noninfectious Diseases in the Health Care System, State Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Бутина Екатерина Кронидовна – к.м.н., с.н.с. лаборатории медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения ГНИЦ ПМ
Бочкарева Елена Викторовна – д.м.н., руководитель лаборатории медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения ГНИЦ ПМ

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Рандомизированные клинические исследования и наблюдательные исследования: соотношение в иерархии доказательств эффективности лекарств

Сергей Юрьевич Марцевич*, Наталья Петровна Кутишенко

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр 3

В статье сравнивается роль рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и наблюдательных исследований в оценке эффективности и безопасности лекарственных средств в области кардиологии. Делается однозначный вывод о том, что РКИ являются основой современной доказательной медицины, и что им нет альтернативы. Наблюдательные исследования, проведенные с соблюдением современных правил, могут служить источником информации об эффективности лекарств лишь в отсутствие данных РКИ.

Ключевые слова: рандомизированные контролируемые исследования, наблюдательные исследования, сравнение информативности в оценке эффективности препарата.

Для цитирования: Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Рандомизированные клинические исследования и наблюдательные исследования: соотношение в иерархии доказательств эффективности лекарств. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(5):567-573. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-567-573

Randomised Clinical Trials and Observational Studies: the Ratio in the Hierarchy of Evidence of the Efficacy of Drugs

Sergey Yu. Martsevich*, Natalya P. Kutishenko

State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10-3, Moscow, 101990, Russia

The role of randomized controlled trials (RCTs) and observational studies in evaluation of the efficacy and safety of cardiology drugs is compared in the article. The clear conclusion is made that RCTs are the basis of modern evidence-based medicine, and that they have no alternative. Observational studies conducted in compliance with the modern rules can be a source of information on the efficacy of drugs only in the absence of data from RCTs.

Keywords: randomized controlled trials, observational studies, comparison of informativeness in evaluation of drug efficacy.

For citation: Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P. Randomised Clinical Trials and Observational Studies: the Ratio in the Hierarchy of Evidence of the Efficacy of Drugs. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(5):567-573. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-567-573

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): SMartsevich@gnicpm.ru

Введение

Необходимость доказательства положительного действия лекарства или метода лечения в отношении исхода конкретного заболевания, а также безопасности применения этого лекарства или метода лечения является основой современной медицины. Однако так было далеко не всегда. В течение длительного времени основным способом доказательства в медицине был так называемый клинический опыт. Это отчасти объяснялось тем, что многие используемые лекарства (например, нитроглицерин) обладали быстрым и очевидным действием, которое практический врач мог легко отследить в повседневной практике.

Обобщение клинического опыта, особенно если оно делалось авторитетными в медицине людьми, часто ло-

жилось в основу обязательных к исполнению методов лечения. Так, например, всего лишь 70 лет тому назад классики отечественной терапии писали о лечении инфаркта миокарда: «Полный покой и постельный режим должны быть проведены строго и длительно. При выраженной тяжелой картине заболевания больной должен лежать 2-3 месяца. Опыт показал, что такое длительное соблюдение покоя понижает смертность от инфаркта миокарда...» [1]. Заметим, что авторы, утверждающие о столь благоприятном влиянии покоя на исходы болезни, не прибегают к ссылкам на какие-либо исследования, доказавшие эффективность подобной терапии.

Осознание того факта, что современные сердечно-сосудистые (и не только сердечно-сосудистые) заболевания протекают длительно, в течение многих лет проходя определенные стадии развития, привело к пониманию, что для лечения таких заболеваний необходимы препараты, применяющиеся в течение долгого време-

Received / Поступила: 21.10.2016

Accepted / Принята в печать: 24.10.2016

ни. Для оценки действия этих препаратов появилась необходимость доказать их влияния на исходы болезни. Очевидно, что клинический опыт для этой цели оказался абсолютно неприменим. Возникла потребность обобщения клинического опыта, обработки накопленных данных и пр.

Наблюдательные исследования

На смену клиническому опыту пришли так называемые наблюдательные исследования. Основная их особенность – отсутствие активного контролируемого вмешательства со стороны врача. Основные виды наблюдательных исследований: когортные исследования, исследования случай-контроль, кроссекционные исследования. Описание особенностей проведения каждого из этих видов исследований выходит за рамки настоящей публикации. Наблюдательные исследования сыграли определенную роль в изучении лекарственных препаратов, однако эта роль оказалась весьма ограниченной. Несмотря на то, что наблюдательные исследования очень хорошо помогают отследить исходы болезни, они далеко не всегда дают ответ на вопрос, какие факторы на этот исход повлияли. Приписывание положительного эффекта исхода болезни какому-либо лекарству, активно назначавшемуся в такого рода исследованиях, нередко приводило к ошибочным выводам, так как на исходы болезни действовали очень многие факторы и вычленив среди них действие конкретного лекарственного препарата далеко не всегда оказывалось возможным.

Классическим примером является применение антиаритмических препаратов для лечения острого инфаркта миокарда. Достаточно длительный опыт их назначения убеждал в их способности устранять аритмии. Однако проведенное впоследствии контролируемое исследование CAST, подтвердив наличие у этих препаратов антиаритмического эффекта, полностью опровергло возможность их положительного влияния на исходы болезни. Более того, больные, получавшие антиаритмические препараты, умирали существенно чаще, чем больные, не получавшие их [2]. Результаты этого исследования полностью поменяли клиническую практику.

Рандомизированные контролируемые исследования – основа доказательной медицины

Осознание ограниченности оценки действия лекарства в наблюдательных исследованиях привело к пониманию того, что в медицинскую клиническую науку необходимо вводить принцип экспериментальных исследований, естественно, не нарушая при этом интересов больного. Результатом было появление так называемых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Сейчас продолжают длиться споры о том,

кто и когда провел в медицине первое РКИ. Более важен другой факт: внедрение РКИ явилось первым шагом превращения клинической медицины из искусства в науку и создало отдельную науку, получившую хорошо известное сейчас название «Доказательная медицина».

Описание основных принципов проведения РКИ также не является целью данной статьи, отметим лишь главную их особенность: проведение рандомизации позволяет получить две (или больше) одинаковых по основным клиническим характеристикам группы больных, отличающихся только по факту приема изучаемого препарата. Современная доказательная медицина рассматривает РКИ как самую высокую степень доказательств [3, 4]. Уже говорилось о том, что РКИ могут опровергнуть многие, считающиеся очевидными, принципы лечения. Свежим примером такого РКИ является только что закончившееся исследование NORSTENT, в котором не удалось продемонстрировать никаких преимуществ стентов с лекарственным покрытием по сравнению с обычными стентами в отношении влияния на долгосрочный прогноз ишемической болезни сердца [5], хотя до этого преимущества современных стентов считались неоспоримыми.

Отмеченные выше характерные черты РКИ привели к тому, что в настоящее время при внедрении в клиническую практику новых лекарственных препаратов, принятии решения об их клинической регистрации и правил назначения, в первую очередь, за основу берутся результаты РКИ, выполненных с этими препаратами.

В современных клинических рекомендациях в течение многих лет используется так называемая рейтинговая система, позволяющая каждому клиническому решению присвоить класс рекомендаций с определенным уровнем доказанности (доказательности). РКИ в этой системе занимают самые высокие уровни – А или В в зависимости от количества проведенных РКИ и убедительности полученных в них данных С другой стороны, наблюдательным исследованиям и, в первую очередь, регистрам отведена более скромная роль. Следует отметить, что регистры в этой рейтинговой системе появились не сразу, а полученные в них результаты отнесены к низкому уровню доказательности – уровню С. В отличие от европейской и отечественной рейтинговой системы несколько лет назад при создании рекомендаций ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) стала использоваться более высокая степень детализации системы доказательности, при этом статус регистров, качественно выполненных и проанализированных с использованием современных статистических методов и подходов, повысился до уровня В (B-NR, NR – nonrandomized, нерандомизированные исследования).

Безусловно, РКИ не лишены определенных недостатков или ограничений, главным из которых считают высокую селективность больных, отбираемых для уча-

ствия в них. Кроме того, РКИ имеют относительно небольшой срок наблюдения, которые многие считают недостаточным для полного выявления как положительных, так и отрицательных свойств препарата. Следует сразу же оговориться, что большинство приведенных далее в статье ограничений РКИ свойственны не столько РКИ как таковым, сколько отдельным РКИ и в значительной степени зависят от поставленной в РКИ цели, его протокола, критериев включения больных и методов оценки основных и побочных эффектов изучаемых лекарственных препаратов. В силу наличия таких ограничений в последнее время сформировалась тенденция противопоставления РКИ тем или иным видам наблюдательных исследований, лишенных, как считают некоторые авторы, ряда недостатков РКИ.

Как уже отмечалось, главным ограничением РКИ является селективность включаемых в них больных. Некоторые авторы утверждают, что такая строгость отбора больных в РКИ приводит к тому, что в них включаются «рафинированные» больные, с которыми врач редко сталкивается в реальной практике. Следует оговориться, что этот недостаток носит относительный характер. Безусловно, расширение критериев исключения из РКИ делает его результаты более предсказуемыми и лучше интерпретируемыми, и этот прием, к сожалению, все чаще используется в последнее время. Однако многие крупные РКИ (например, исследование ISIS-4, в которое были включены более 58000 больных с подозрением на острый инфаркт миокарда [6]), имели немного критериев исключения и, следовательно, их результаты применимы к намного более широкой популяции больных, чем результаты тех РКИ, где критерии исключения многочисленны. Главное, следует помнить один из основных принципов доказательной медицины: результаты конкретного РКИ применимы только к таким же больным, которые участвовали в нем [4]. Перенесение результатов РКИ на более широкую популяцию больных (т.е. на больных, которые не включались в данное РКИ) является большой ошибкой.

Другой недостаток РКИ – ограниченные сроки наблюдения. Действительно, длительность некоторых РКИ невысока. Так, например, в исследовании MERIT-HF, в котором изучали эффект бета-адреноблокаторов на исходы тяжелой сердечной недостаточности, срок наблюдения за больными составил 1 год [7]. Такой подход нередко объясняется желанием быстро получить результат в отношении конкретного лекарственного препарата. Однако есть РКИ, где срок наблюдения за больными значительно дольше. В качестве примера можно привести исследование ATLAS, в которое включались примерно такие же больные, как и в исследовании MERIT-HF, но срок наблюдения за которыми составлял уже 39-58 мес [8].

Считается также, что РКИ не позволяют в полной мере выявить побочные действия лекарства, а некоторые по-

бочные действия могут быть выявлены только при постмаркетинговом изучении препарата. Однако это мнение является ошибочным [9]. В качестве примера нередко приводят такой препарат, как церивастатин (из группы статинов). Безопасность церивастатина при РКИ не отличалась от безопасности других препаратов этой группы, но при широком клиническом применении было отмечено, что при приеме церивастатина значительно чаще, чем при приеме других статинов возникало такое потенциально смертельное осложнение как рабдомиолиз. Однако доказательная база этого препарата была крайне невелика, как оказалось, с ним было проведено всего 2 РКИ, в которые были включены лишь около 1000 больных, а сроки наблюдения были совсем небольшими.

Следует отметить, что далеко не все РКИ ставят задачу идентифицировать все побочные действия лекарства (хотя все побочные действия в РКИ строго фиксируются в соответствии с правилами GCP). Есть и противоположные примеры, когда в РКИ наряду с первичной конечной точкой эффективности включаются и так называемые конечные точки безопасности. Примерами могут служить крупные РКИ, которые проводились с новыми оральными антикоагулянтами [10-12].

Большинство специалистов по доказательной медицине считают, что специфические для лекарства нежелательные явления (НЯ) могут быть выявлены исключительно в РКИ при условии, что протоколы таких исследований ставят такую задачу [9,13]. Это объясняется тем, что только в РКИ можно с высокой долей определенности судить о связи выявленного НЯ с принимаемым препаратом. В качестве примера можно привести те же исследования с новыми оральными антикоагулянтами.

Нельзя не упомянуть и об еще одном важном факторе, который необходимо учитывать, оценивая результаты РКИ и их практическую значимость: разные РКИ имеют очень разное качество. Это касается правильности выбора числа включенных больных, определения первичных и вторичных конечных точек, общего протокола исследования, выбора препарата сравнения и пр. Поэтому доказательная ценность разных РКИ может очень сильно отличаться, нередко явные методические погрешности конкретного РКИ приводят к тому, что выводы, сделанные исследователями, становятся малоубедительными [4].

В табл. 1 приведены основные отличия РКИ и наблюдательных исследований в плане возможности оценки эффективности лекарственного препарата.

Всегда ли необходимы рандомизированные контролируемые исследования для доказательства эффективности препарата?

Несмотря на очевидность того, что РКИ являются «золотым стандартом» доказательной медицины, далеко не всегда для доказательства эффекта препарата тре-

Table 1. Comparison of randomized controlled trials and observational studies to evaluate the effect of drugs
Таблица 1. Сравнение РКИ и наблюдательных исследований для оценки эффекта лекарственных препаратов

Параметр	Рандомизированные клинические исследования	Наблюдательные исследования
Строгость протокола	Вид экспериментального исследования. Рандомизация, как правило, позволяет свести к минимуму влияние мешивающих факторов (confounding factors) и вычлнить эффект вмешательства (препарата)	Высокое влияние мешивающих факторов далеко не всегда позволяет вычлнить эффект препарата (даже после использования «псевдорандомизации»)
Представительность выборки	Включаемые больные не всегда типичны для обычной клинической практики, однако это зависит от строгости критериев включения/исключения	Выборка, как правило, значительно более представительна, однако это зависит от выбора когорты больных. Использование регистров повышает представительность выборки
Контроль приверженности лечению	Высокий. Возможно использование прямых методов	Невысокий, если не используются дополнительные методы (анкетирование)
Оценка результатов длительного лечения	Ограничена сроками проведения РКИ, на, как правило, длительность лечения меньше, чем в наблюдательных исследованиях	Длительность наблюдения в принципе ничем не ограничена. Необходим контроль за выбыванием больных (не всегда легко осуществить)
Оценка побочных действий	Намного более точна из-за более тщательного наблюдения за больными и возможности установить связь с изучаемым препаратом. Не всегда позволяют выявить редкие побочные действия и побочные действия, проявляющиеся при длительном лечении	Иногда позволяют выявить побочные действия, не проявившиеся в РКИ (из-за более длительного срока наблюдения и более широкого представленных больных с коморбидной патологией)
Оценка лекарственных взаимодействий	Не всегда возможна из-за строгих критериев сопутствующей терапии	Предоставляют широкую возможность изучения, однако не всегда легко установить причинно-следственные отношения
Сложность проведения	Высокая стоимость проведения. Требуют длительной подготовки.	Относительно недороги. Позволяют быстро получить результат.
Оценка действия препарата в различных подгруппах	Возможна, если планируется заранее	Возможна, но результаты могут быть невалидными из-за влияния мешивающих факторов

буется их проведение [14]. В первую очередь это касается препаратов, используемых для лечения широко распространенных болезней, обладающих быстрым и отчетливым действием. Современной медицине известен целый ряд препаратов, с которыми никогда не проводились РКИ, но эффективность которых ни у кого не вызывает сомнения (относятся к классу рекомендаций I) [13]. Одним из примеров является антибиотик пенициллин, применение которого в начале 40-х гг. позволило снизить крайне высокую летальность при долевой пневмонии более чем в 2 раза. В области кардиологии такие примеры практически отсутствуют, одним из немногих примеров в этой области является метод дефибрилляции, для доказательства эффективности которого никогда не ставился вопрос о необходимости проведения РКИ. Препараты же, используемые для профилактики (как первичной, так и вторичной) сердечно-сосудистых заболеваний, требуют длительного применения, их эффект не столь очевиден и далеко не всегда однозначен у всех больных. Доказать их эффективность можно, лишь сравнивая вероятности неблагоприятных событий в основной и контрольной группах, для чего проведение РКИ является необходимым. В качестве примера можно привести изучение оральных антикоагулянтов в профилактике мозгового инсульта у больных с фибрилляцией предсердий.

Допустимы ситуации, когда проведение РКИ в принципе невозможно по самым разнообразным причинам (табл. 2), в таких случаях не остается иного выхода, как обратиться к данным крупных регистров и пытаться оценить с их помощью реальную эффективность лекарства (в том числе и сравнительную). Примером такого подхода можно назвать попытку оценить современную роль бета-адреноблокаторов в лечении ИБС, особенно у пациентов, которые перенесли острый инфаркт миокарда. Актуальность такого подхода диктуется тем, что основные исследования, выполненные с бета-адреноблокаторами, были проведены достаточно давно, когда не существовало ингибиторов АПФ, статинов, не использовался тромболизис и инвазивные методы реваскуляризации. Возникает естественный вопрос, влияют ли бета-адреноблокаторы в современных условиях на исходы болезни так же, как они влияли в РКИ, проведенных 30-40 лет тому назад. С научной точки зрения этот вопрос мог бы быть решен только с помощью проведения нового РКИ, однако это невозможно, в первую очередь по этическим соображениям.

Совершенствование методики проведения наблюдательных исследований

Современные наблюдательные исследования, в первую очередь, регистры пытаются в полной мере использовать их положительные свойства, прежде всего,

возможность включения огромного, соответствующего реальной клинической практике, практически ничем не ограниченного числа больных и практически столь же ничем не ограниченного срока их наблюдения. Ни то, ни другое, однако, не избавляет наблюдательные исследования от их главного недостатка – наличия так называемых смещающих факторов. В последнее время появился целый ряд методик (логистическая регрессия, шкала выравнивания предрасположенности к лечению, так называемая «propensity score matching» методика выделения больных, имеющих одинаковые показания к назначению того или иного препарата). Это позволяет внутри когорт больных, включенных в наблюдательные исследования, формировать группы, не различающиеся по базовым показателям, но отличающиеся по тому, был или не был назначен интересующий исследователей лекарственный препарат [15]. Применение таких методов позволяет выполнить так называемую «псевдорандомизацию» и как бы имитировать РКИ. Это даже привело некоторых исследователей к выводу, что такого рода наблюдательные исследования смогут заменить РКИ, или, во всяком случае, уменьшить их роль в доказательной медицине.

Однако помимо определенного технического несовершенства [15] все эти методики обладают одним и весьма существенным ограничением: никогда нет уверенности в том, что они смогли учесть все влияющие на исходы болезни факторы, и, соответственно, это не позволяет делать выводы, что достигнутый результат получен вследствие действия интересующего лекарственного препарата [16].

Можно ли вопросы, нерешенные в рандомизированных контролируемых исследованиях, решить в наблюдательных исследованиях?

Хорошим примером такой постановки вопроса в современной кардиологии является спор о том, какой из трех новых пероральных антикоагулянтов, появившихся в последнее время – дабигатран, ривароксабан или апиксабан (в последнее время к ним добавился четвертый препарат – эдоксабан) более эффективен и более безопасен. Каждый из этих препаратов был изучен в крупном РКИ в сравнении со стандартным антикоагулянтом варфарином. Каждый из этих препаратов доказал положительное влияние на вероятность возникновения первичной конечной точки, которая во всех этих РКИ была практически одинакова [10-12]. Однако прямых сравнений между новыми пероральными антикоагулянтами в РКИ не проводилось (такие исследования вряд ли будут когда-либо проведены по чисто этическим соображениям). Поэтому ответить на вопрос, какой из 3 новых оральных антикоагулянтов более эффективен и безопасен с позиций доказательной медицины в принципе невозможно.

Предпринимаются попытки сделать это с помощью наблюдательных исследований, в основном, крупных регистров. Например, в одном из таких исследований [17] утверждается, что дабигатран и апиксабан в наибольшей степени по сравнению с варфарином уменьшают риск смерти и развития кровотечения. С нашей точки зрения такие попытки заведомо обречены на неудачу из-за невозможности полностью учесть все так называемые вмешивающиеся факторы (табл. 1). Говоря более простым языком, можно сказать, что в реальной клинической практике каждый врач имеет свои предпочтения в выборе каждого из этих препаратов (наиболее трудно учитываемый фактор), режим их назначения согласно официальным инструкциям различается (частота приема, учет степени нарушения функции почек). Поэтому в наблюдательном исследовании крайне сложно получить полностью сопоставимые группы больных (даже с использованием специальных статистических подходов), различающиеся только по тому, какой из новых оральных антикоагулянтов был назначен. Соответственно, сравнение этих препаратов по влиянию на отдаленные исходы болезни в наблюдательном исследовании никогда не будет полностью корректным. Кстати, авторы подобных исследований, как правило, четко фиксируют эти факты, признавая ограничения таких анализов [17].

Какова роль наблюдательных исследований в настоящее время?

Прежде всего, необходимо ответить на вопрос, все ли наблюдательные исследования отвечают определенным стандартам качества (он существует и для них) [16, 18]. В первую очередь имеется в виду представительность включаемой в такие исследования выборки. В наибольшей степени представительность выборки могут обеспечить современные регистры, к проведению которых также предъявляются определенные требования, но их описание выходит за рамки данной публикации. Отметим лишь, что в последнее время появилась тенденция называть регистрами базы данных, все шире появляющиеся в самых различных областях медицины. В связи с этим следует подчеркнуть, что регистр и база данных – это не одно и то же. Под регистром понимают «организованную систему, которая использует наблюдательные методы исследования для сбора единообразных данных (клинических и др.) и которая служит predetermined научной, клинической, или организационно-методической цели» [19]. Поэтому, планируя, например, более детально изучить какой-либо препарат в рамках регистра, заранее планируют (в рамках реальной клинической практики) обеспечение контроля за его клиническим эффектом, безопасностью, приверженностью к его приему (для этого возможно использовать

Table 2: Situations when conducting observational study to evaluate the effect of the drug is possible / necessary in the absence of randomized controlled trials

Таблица 2. Ситуации, когда проведение наблюдательного исследования для оценки действия препарата является возможным/необходимым в отсутствие результатов РКИ

Ситуация	Пример	Комментарий
Когда вновь созданный препарат клинически востребован и обладает выраженным, отчетливым и быстрым эффектом	Применение пенициллина для лечения долевой пневмонии. Позволило снизить летальность в 2 и более раза	Проведение в последующем РКИ представлялось нецелесообразным и неэтичным. Были необходимы наблюдательные исследования для оценки безопасности препарата
Когда РКИ провести в принципе невозможно	Применение сердечно-сосудистых препаратов у беременных	Потребность в информации об эффективности и безопасности очень высока. Необходимо оценить эффективность и безопасность в рамках наблюдательных исследований (регистров)
Когда результаты ранее проведенных РКИ устарели	Применение бета-адреноблокаторов у больных, перенесших инфаркт миокарда	Базовая терапия инфаркта миокарда за 30 лет значительно изменилась (тромболизис, ингибиторы АПФ, ангиопластика). Проведение новых РКИ с бета-адреноблокаторами неэтично. Выход: оценка действия бета-адреноблокаторов в современных условиях в рамках регистров
Когда возникает гипотеза о новых показаниях к применению уже зарегистрированного препарата и широко применяющегося препарата	Применение урсодезоксихолевой кислоты для усиления действия статинов	В исследовании РАКУРС проведена оценка с помощью метода propensity score. Результат требует подтверждения с помощью РКИ

специальные анкеты). Базы данных такой возможности не дают, приверженность к терапии в них обычно оценивается по выписанным рецептам, такой подход может создать картину приверженности, очень далекую от реальной.

Основные задачи современных регистров как наиболее совершенной формы наблюдательных исследований видятся в следующем. Во-первых, это получение так называемого «портрета» типичного больного с тем или иным заболеванием (или их сочетанием), т.е. основных характеристик больного, включая демографические, социально-экономические и клинические. Характеристики больных в разных странах и разных регионах одной и той же страны могут существенно отличаться. Сопоставляя «портрет» больного, полученный в том или ином регистре, с «портретом» больного, участвовавшего в конкретном РКИ, мы можем сделать заключение, насколько реальные больные соответствуют больным, участвовавшим в том или ином РКИ, и соответственно, сделать вывод о том, насколько результаты РКИ применимы к больным, включенным в регистр. Так, например, проанализировав доступные российские регистры, включавшие больных с фибрилляцией предсердий, был сделан вывод о том, что в среднем российские больные с фибрилляцией предсердий отличаются более тяжелым течением заболевания, чем пациенты, включенные в исследования по сравнению новых пероральных антикоагулянтов и варфарина [20]. Наиболее близкими по характеристикам к российским больным оказались больные, включенные в исследование ROCKET-AF, где сравнивали варфарин с ривароксабаном.

Во-вторых, регистры дают неоценимую информацию, касающуюся приверженности к терапии. Это ка-

сается как приверженности врачей к соблюдению современных КР, так и приверженности больных к назначенному врачами лечению.

В-третьих, регистры позволяют отслеживать исходы заболевания, причем в течение неограниченно долгого времени. Естественно, существует возможность оценки влияния различных факторов на исходы болезни, в том числе и лекарственных препаратов, о чем говорилось выше. Однако при таком анализе возникает ряд проблем методического характера (зачастую непреодолимых), особенно когда делаются попытки оценить не роль какого-либо одного препарата, а сравнить несколько препаратов между собой.

Как уже обсуждалось ранее, в некоторых ситуациях проведение РКИ является невозможным, в таких случаях для оценки эффективности препарата приходится прибегать к регистрам. Хорошим примером такого анализа является попытка оценки роли бета-адреноблокаторов для лечения ИБС в современных условиях [21]. Bangalore S. С соавт в рамках регистра REACH провели псевдорандомизацию, смоделировали рандомизированное исследование и пришли к выводу, что роль бета-адреноблокаторов в современных условиях действительно стала менее значимой. Отметим, однако, что авторы современных клинических рекомендаций никак не отреагировали на результаты этого (и нескольких подобных ему) анализов, не считая их достаточно убедительными для пересмотра роли бета-адреноблокаторов при различных формах ИБС.

В-четвертых, регистры предоставляют возможность проведения так называемых фармакоэкономических исследований. Наряду с электронной документацией регистры становятся одним из важнейших источников информации для выполнения клинико-экономиче-

ских исследований, позволяющих не только оценить эффективность и безопасность тех или иных вмешательств, но также рассчитать затраты при их применении. Очевидно, что проведение подобных расчетов позволяет выработать рациональную тактику ведения больных с учетом экономических аспектов проводимого обследования и лечения.

Заключение

Подводя итог, отметим, что современные РКИ являются основой современной доказательной медицины, на сегодняшний день им нет альтернативы [22] в плане оценки действия препарата. Отсутствие РКИ по какому-либо вопросу и подмена их данными наблюдательных исследований резко снижает степень дока-

занности того или иного факта, что отражается в клинических рекомендациях в виде более низкого уровня доказательств и класса рекомендаций.

Наблюдательные же исследования, при условии их проведения в соответствии с установленными правилами, играют огромную роль в оценке лекарства, однако эта роль принципиально отличается от роли РКИ.

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана компанией Байер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. Help to publish of the article provided Bayer company, but it did not affect his own opinion of the authors.

References / Литература

1. Lang GF. Diseases of the circulatory system. Moscow: Medgiz; 1957. (In Russian) [Ланг Г.Ф. Болезни системы кровообращения. М.: Медгиз; 1957].
2. Echt DS, Liebeson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo: The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med.* 1991; 324: 781-8. doi:10.1056/NEJM199103213241201.
3. Harris M, Taylor G, Jackson D. Clinical evidence made easy. Hockley, Essex: Scion Publishing Ltd; 2014.
4. Wang D, Bakhai A, eds. Clinical trials. A practical guide to design, analysis and reporting. London: Remedica Publishing; 2006.
5. Bønaa KH, Mannsverk J, Wiseth R, et al. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* doi: 10.1056/NEJMoa1607991.
6. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet.* 1995; 345: 669-85.
7. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999; 353: 2001-07. doi: 10.1016/S0140-6736(99)04440-2.
8. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation.* 1999; 100: 2312-8. doi: 10.1161/01.CIR.100.23.2312.
9. Walker AM, Stampfer MJ. Observational studies of drug safety. *Lancet.* 1996; 348: 489. doi:10.1016/S0140-6736(05)64664-8.
10. Connolly SJ, Ezekowitz SJ, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
12. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
13. Rawlins M. De testimonio: on the evidence for decisions about the use of therapeutic interventions. *Lancet.* 2008; 372: 2152-61. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61930-3.
14. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomized trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ.* 2007; 334: 349-51. doi: 10.1136/bmj.39070.527986.68.
15. Glynn RJ, Schneeweiss S, Sturmer T. Indications for propensity scores and review of their use in pharmacoepidemiology. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006; 98: 253-9. doi: 10.1111/j.1742-7843.2006.pto_293.x.
16. Normand SLT, Sykora K, Li P, et al. Aderson G.M. Readers guide to critical appraisal of cohort studies: 3. Analytical strategies to reduce confounding. *BMJ.* 2005; 330: 1021-3. doi: 10.1136/bmj.330.7498.1021.
17. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonists oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted cohort study. *BMJ.* 2016; 353: i3189. doi: 10.1136/bmj.2016.015710.
18. MacMahon M, Collins R. Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, II: observational studies. *Lancet.* 2001; 357: 455-62. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04017-4.
19. Gliklich RE, Dreyer NA, eds. Registries for evaluating patient outcomes: a user's guide. 2nd ed. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2010.
20. Martsevich SY, Navasardyan AR, Zakharova NA, Lukyanov MM. New oral anticoagulants: whether the results of the international well-controlled studies with these drugs carry on Russian patients? *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2015; 14 (5): 48-52. (In Russian) [Марцевич С.Ю., Навасардьян А.Р., Захарова Н.А., Лукьянов М.М. Новые оральные антикоагулянты: можно ли результаты международных контролируемых исследований с этими препаратами переносить на российских больных? *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2015; 14(5): 48-52].
21. Bangalore S, Steg PG, Deedwania P, et al. β -Blocker Use and Clinical Outcomes in Stable Outpatients With and Without Coronary Artery Disease. *JAMA.* 2012; 308: 1340-9. doi: 10.1001/jama.2012.12559.
22. Collins R, MacMahon M. Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, I: clinical trials. *Lancet.* 2001; 357: 373-80. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03651-5.

About the Authors:

Sergey Yu. Martsevich – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine

Natalya P. Kutishenko – MD, PhD, Head of Laboratory for Pharmacoepidemiological Research of the Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

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

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Модуляция сердечной сократимости – новый метод в терапии сердечной недостаточности

Ангелина Анатольевна Петрухина*, Сергей Николаевич Терещенко,
Игорь Витальевич Жиров

Российский кардиологический научно-производственный комплекс
Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Обзор анализирует новый метод лечения больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и низкой фракцией выброса – модуляцию сердечных сокращений (МСС). МСС осуществляется за счет подачи электрических импульсов в абсолютно рефрактерный миокард желудочков, что приводит к положительному инотропному эффекту без увеличения потребности миокарда кислородом. Использование метода не зависит от длительности комплекса QRS, следовательно, может быть показана пациентам, не подходящим для проведения сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ). Следует отметить, что применение МСС для лечения ХСН должно начинаться только на фоне максимально активной терапии при ее недостаточной эффективности. Это не альтернатива, а дополнение к максимально активной терапии больных. Клинические исследования в первую очередь нацелены на пациентов с нормальной длительностью QRS ввиду того, что СРТ является оптимальной возможностью лечения пациентов с удлинённым QRS. Обсуждаются результаты, полученные при оценке клинической эффективности и безопасности лечения больных ХСН (n=617) в рандомизированных клинических исследованиях FIX-HF-3 (n=25), FIX-HF-4 (n=164), FIX-HF-5 (n=428). Исходные характеристики пациентов были аналогичны для всех 3-х исследований. Все участники получали оптимальную медикаментозную терапию, имели нормальную длительность QRS. Все пациенты были II и III функционального класса (по NYHA). В исследованиях проводился анализ изменений функционального класса NYHA, фракции выброса, пикового потребления кислорода (VO₂), предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Проводилась оценка качества жизни по результатам Миннесотского опросника, уровень смертности сравнивался с прогнозируемым по шкале MAGGIC. МСС благоприятно влияла на выживаемость и качество жизни пациентов. Однако для оценки долгосрочных эффектов от проведения МСС требуется больше данных.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, имплантируемые устройства, модуляция сердечной сократимости.

Для цитирования: Петрухина А.А., Терещенко С.Н., Жиров И.В. Модуляция сердечной сократимости – новый метод в терапии сердечной недостаточности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(5):574-581. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-5-574-581

Modulation of Cardiac Contractility – a New Method in the Treatment of Heart Failure

Angelina A. Petrukhnina*, Sergey N. Tereshchenko, Igor V. Zhiron

Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

The review analyzes new treatment for patients with chronic heart failure (CHF) with low ejection fraction – cardiac contractility modulation (CCM). CCM is carried out by supplying electric signals to an absolutely refractory ventricular myocardium, to elicit a positive inotropic effect without increasing myocardial oxygen consumption. These effects are independent on QRS duration; consequently, the therapy might be beneficial for patients who are not candidates for cardiac resynchronization therapy (CRT). It should be noted that the use of CCM treatment of CHF should begin only with maximum active therapy when its efficacy is not enough. It is not an alternative, but complement to the most active treatment of patients. Clinical studies primarily focused on patients with normal QRS duration because the CPT is optimal treatment of patients with prolonged QRS. The article focuses on the prerequisites for the development of the method and discusses the results obtained when evaluating the clinical efficacy and safety of treatment of patients with CHF in randomized clinical trials FIX-HF-3 (n=25), FIX-HF-4 (n=164), FIX-HF-5 (n=428). The total number of patients included into these studies was 617 people. Baseline patient characteristics were similar for all 3 studies. All participants received optimal medical therapy, had a normal QRS duration. All patients were II and III functional class (by NYHA). The studies analyzed the changes in NYHA class, ejection fraction, peak oxygen consumption (VO₂), the precursor of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) level. Quality of life was assessed by the Minnesota questionnaire; the mortality rate was compared with that predicted by MAGGIC scale. CCM therapy had beneficial effect on the survival and quality of life in patients with CHF. However, more data is needed to assess long-term effects of the CCM therapy.

Keywords: chronic heart failure, implanted devices, cardiac contractility modulation.

For citation: Petrukhnina A.A., Tereshchenko S.N., Zhiron I.V. Modulation of Cardiac Contractility – a New Method in the Treatment of Heart Failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(5):574-581. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-574-581

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): angelina-heart@yandex.ru

Received/Поступила: 08.07.2016

Accepted/Принята в печать: 20.10.2016

Введение

За последние два десятилетия появилось множество лекарственных препаратов, неопровержимо доказавших свою эффективность, однако, несмотря на четкое следование клиническим рекомендациям по лечению хронической сердечной недостаточности (ФВ), показатели смертности сохраняются на высоком уровне. Справедливо отметить снижение смертности от острого инфаркта миокарда (ИМ) и от сердечно-сосудистых событий, что связано с использованием хирургических методов лечения ишемической болезни сердца (ИБС). Но все это привело к увеличению в популяции числа пациентов, страдающих сердечной недостаточностью [1]. Однако не всегда возможно медикаментозно обеспечить адекватное уменьшение выраженности симптомов и достичь гемодинамической компенсации.

В то же время произошла революция в разработке новых способов для лечения сердечной недостаточности – появились такие устройства, как сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ), имплантируемый кардиовертер-дефибрилятор (ИКД) и модуляция сердечной сократимости (МСС), которые представляют дополнительные возможности для облегчения симптоматики у пациентов, резистентных к лекарственной терапии.

Стоит обратить внимание, что стимулом для поиска новых аппаратных методов послужили результаты клинического использования СРТ, демонстрирующие улучшение клинического состояния и качества жизни пациентов [2] наряду с улучшением функции левого желудочка [3] и сохранением жизнеспособности миокарда [4]. Но СРТ рекомендована пациентам с симптоматической ХСН с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $\leq 35\%$ и продолжительностью QRS ≥ 120 мкс. Наиболее выраженные результаты достигаются при QRS > 150 мкс и блокаде левой ножки пучка Гиса. Вследствие этого далеко не все пациенты с ХСН являются подходящими кандидатами для проведения СРТ. Более того, 60% пациентов с ХСН имеют нормальную продолжительность QRS и, по меньшей мере, 30% пациентов, проходивших СРТ, не дают клинического ответа [4]. Таким образом, развитие новых аппаратных методов лечения для пациентов со стойкими симптомами независимо от оптимальной лекарственной терапии остается важной задачей.

Таким инновационным методом лечения пациентов с ХСН может послужить МСС.

Механизм действия модуляции сердечной сократимости

МСС осуществляется за счет подачи двухфазного электрического импульса (стимула) высокого напряжения в перегородку правого желудочка в период абсолютной рефрактерности при обнаружении деполя-

ризации ткани в рамках комплекса QRS с временной задержкой. Импульсы МСС уникальны, они не индуцируют новое сокращение сердца, не обладают способностью к дефибрилляции, а увеличивают силу сокращения, улучшая функцию клеток сердечной мышцы. МСС фактически увеличивает ФВ приблизительно на 5%, и со временем улучшает другие параметры сердечной деятельности и симптомы в целом. Механизм действия включает в себя: улучшение обмена кальция в сердечной мышце за счет повышения уровня фосфоламбана, восстановление функции Ca-транспортной АТФазы саркоэндоплазматического ретикулума сети Ca^{2+} АТФаза 2a, и кальциевых каналцев L-типа, которые расположены непосредственно в месте нанесения импульсов МСС [5].

В нескольких работах изучались механизмы, с помощью которых импульсы МСС оказывают влияние на функцию миокарда на регионарном и общем уровне. Более ранние исследования показали, что электромагнитные поля могут оказывать влияние на взаимодействие белков и генную экспрессию [6]. С учетом того факта, что повышение сократимости под воздействием МСС не сопровождается увеличением потребления O_2 , импульсы МСС могут оказывать непосредственное влияние на физиологию клетки помимо типичных кратковременных эффектов на обмен кальция, лежащих в основе фармакологических инотропных эффектов. Для изучения этой гипотезы у животных были взяты образцы миокарда для проведения молекулярного и биохимического анализов [7,8]. Образцы брали из участка в области межжелудочковой перегородки (около места нанесения импульсов МСС) и из более удаленной области свободной стенки ЛЖ. Акцент был сделан на гены и белки, содержащиеся в тканях в большом количестве, и в отношении которых было известно, что наличие сердечной недостаточности оказывает существенное влияние на их содержание в тканях. Было показано, что наиболее быстро эффект от МСС-терапии наблюдался на участке, близко расположенном к месту подачи импульсов. В этом случае в течение нескольких минут происходит повышение фосфорилирования фосфоламбана, который является ключевым белком, модулирующим активность Ca^{2+} АТФаза 2a, что, в свою очередь, обеспечивает обмен кальция в саркоплазматическом ретикулуме [8]. Экспрессия Ca^{2+} АТФаза 2a снижалась у нелеченых животных с ХСН как в области межжелудочковой перегородки («вблизи»), так и в удаленной области свободной стенки ЛЖ («удаленно»). В тканях животных, получавших кратковременную (4 ч) МСС-терапию, наблюдалось повышение экспрессии Ca^{2+} АТФаза 2a в области, прилегающей к месту подачи сигналов МСС, но не в удаленных областях. А при постоянном использовании наблюдалось улучшение экспрессии гена

Ca²⁺АТФаза 2а в обеих областях – и в прилегающей, и в отдаленной области. Эти данные соответствуют результатам, полученным на примере других генов, чья экспрессия снижается при ХСН. Например, при изучении мозгового натрийуретического пептида (BNP) при нелеченой сердечной недостаточности наблюдалась гиперэкспрессия, которая снижалась только в области электростимуляции МСС при кратковременном воздействии. При постоянном лечении МСС стабильное снижение наблюдалось как в области стимуляции, так и в отдаленной области. То, что экспрессия генов улучшается кратковременно только в области непосредственного терапевтического воздействия, свидетельствует о том, что эффекты МСС-терапии являются локальными и прямыми. Факт, что экспрессия улучшалась при длительном воздействии в обеих областях, может быть обусловлен двумя возможными причинами. Во-первых, изменения экспрессии генов на отдаленных участках могут быть вторичными по отношению к общему благоприятному изменению гемодинамики вследствие длительной МСС-терапии. Во-вторых, может возникать непосредственный эффект, который передается на удаленные участки через щелевые контакты. У пациентов с ХСН на поздних стадиях экспрессия белков межклеточных щелевых контактов и их активность снижены, что замедляет передачу электрических сигналов от одних клеток миокарда к другим, и вносит свой вклад в развитие аритмий [9]. Данные исследования на животных подтвердились результатами биопсии, проведенной 11 пациентам с сердечной недостаточностью. Биопсия была проведена на этапе включения в исследование (до начала терапии МСС) и через 3 и 6 мес [10]. Наиболее интересен тот факт, что улучшение генной экспрессии коррелировало с улучшением значений пикового VO₂ и качества жизни у больных ХСН по Миннесотскому опроснику [11]. Эти корреляции наблюдались у пациентов с ИБС, а также у пациентов с кардиомиопатией. Представленные данные свидетельствуют о том, что МСС-терапия запускает обратное ремоделирование левого желудочка реэкспрессией фетальной генной программы и нормализует экспрессию ключевых генов, отвечающих за цикл обмена Ca²⁺ при формировании синусового ритма (СР) и за удлинение ответа [12].

В одном из доклинических исследований экспрессии мРНК была изучена экспрессия миокардиального белка в рамках вышеупомянутых исследований на животных. Миокард был исследован в прилегающей и отдаленной областях от точки подачи сигнала МСС [13]. Уровень белка бета 1-адренорецепторов, Ca²⁺АТФаза 2а, фосфолампана снизился, а уровень BNP значительно возрос в группе сравнения с плацебо по отношению к основной группе. МСС терапия восстановила экспрессию всех измеряемых белков.

Таким образом, когда фармакологическая терапия имеет ряд ограничений, целесообразно обратить внимание на новые методы терапии и изучить их возможности в обеспечении дополнительного благоприятного клинического эффекта для пациентов ХСН. СРТ показана лишь пациентам с увеличенной длительностью комплекса QRS (около 40% от всех больных с ХСН) [14]. Согласно опубликованным в последнее время европейским регистрам даже в широкой популяции пациентов с различной длительностью QRS процент получивших терапию в кардиологических отделениях стационаров и отвечавших современным показаниям для СРТ составил 6%, и среди них только примерно у трети пациентов были имплантированы устройства для СРТ [15, 16].

Как уже говорилось выше, МСС передает электрический импульс в период абсолютной рефрактерности миокарда желудочков и увеличивает силу сокращения левого желудочка (ЛЖ), и таким образом повышают толерантность к физической нагрузке, улучшают качество жизни у пациентов с сердечной недостаточностью [17, 18]. Эффекты воздействия не зависят от длительности QRS и должны дополнять действие СРТ. В первом имплантируемом устройстве для проведения МСС-терапии (OPTIMIZER II) использовались импульсы с высокой энергией, в 50-100 раз больше, чем в обычных кардиостимуляторах, поэтому реимплантация требовалась каждые 6-8 мес. Недостатки этой модели были устранены в OPTIMIZER III с появлением аккумуляторных источников питания, заряжаемых чрескожно. Во всех устройствах OPTIMIZER используются безопасные режимы для предотвращения подачи импульса при возникновении аритмий, включающие в себя сохраненные электрокардиограммы от предсердного и желудочкового электродов.

Стимулы МСС, которые используются в клинической практике, наносятся через ~30 мс после начала комплекса QRS и включают два двухфазных импульса ±7V общей продолжительностью ~20 мс. Эти стимулы не вызывают возникновения нового потенциала действия или сокращения, как это происходит в случае экстрасистолы или постэкстрасистолических сокращений. Более того, эти импульсы не влияют на последовательность электрической или механической активации сердца. Именно поэтому сигналы МСС носят название «невозбуждающих».

Техника имплантации

Система OPTIMIZER состоит из имплантируемого электрокардиостимулятора (ЭКС) и трех эндокардиальных электродов: 1-го правопредсердного и 2-х правожелудочковых. Устройство имплантируется транскатетерно под местной анестезией. МСС генерирует импульсы, наносимые на область перегородки со сторо-

ны правого желудочка с помощью 2-х эндокардиальных электродов. Дополнительный электрод в правом предсердии используется для определения времени активации предсердий, что обеспечивает своевременную подачу сигнала МСС без риска индукции желудочковых аритмий. Импульсы модуляции сократимости сердца обладают энергией, превышающей импульсы, стандартного ЭКС в 50-100 раз, и поэтому легко выявляются при стандартной электрокардиографии. За исключением наложения электрического артефакта на комплекс QRS, как правило, других изменений не наблюдается. Имплантации устройства должно предшествовать пробное применение МСС под контролем внутрисердечной гемодинамики. Уже через несколько минут нанесения импульсов МСС можно выявить некоторое увеличение силы сокращения желудочка, которое проявляется увеличением давления в ЛЖ и скоростью увеличения ДЛЖ (давления в левом желудочке) (dP/dt_{max}) [7, 18-20]. Увеличение максимальной скорости подъема ДЛЖ (dP/dt_{max} , показатель систолической функции), по крайней мере, на 5% определяется как значимый ответ на МСС. Если таких изменений достичь не удастся даже после изменения положения эндокардиальных электродов, устройство не имплантируют. Изменение dP/dt_{max} при кратковременной МСС не зависит от длительности QRS [10, 11]. Более того, у пациентов с увеличенной длительностью QRS кратковременные эффекты МСС для сократительной функции дополняют эффекты СРТ, что является вполне ожидаемым, так как данная терапия не направлена против диссинхронии [10].

Влияние на энергетический обмен миокарда

Влияние МСС на энергетику миокарда – важный фактор, который следует учитывать при оценке долгосрочной безопасности и эффективности метода. Поэтому кратковременное влияние МСС на энергетику миокарда изучалось в клиническом исследовании, в котором измеряли потребление кислорода миокардом и dP/dt_{max} ЛЖ у девяти пациентов, которые подвергались кратковременному воздействию импульсов МСС [21]. В этом исследовании кратковременная МСС терапия сопровождалась увеличением dP/dt_{max} с ~630 до ~800 мм рт. ст./с (увеличение на ~20%). Несмотря на кратковременное увеличение сократительной способности миокарда, значимого увеличения потребления кислорода миокардом не наблюдалось. Было выполнено сравнение этих данных с данными Nelson и соавт. [22], которые также измеряли потребление кислорода миокардом и dP/dt_{max} при временной электростимуляции правого желудочка и обоих желудочков. В этом исследовании сократительная способность в первую очередь повысилась вследствие применения СРТ и затем

– приему добутамина для достижения сравнимого увеличения dP/dt_{max} . Как и ожидалось, с учетом его действия на обмен ионов кальция добутамин способствовал увеличению dP/dt_{max} и потреблению кислорода миокардом. При этом МСС способствовала увеличению dP/dt_{max} , но не потреблению кислорода миокардом. Таким образом, как и в случае СРТ, кратковременное умеренное увеличение сократительной способности, которое достигается на фоне МСС, не сопровождается увеличением потребности в энергии. В дополнение к вышеупомянутым гемодинамическим эффектам при длительном применении импульсов МСС было также описано улучшение функции желудочков в целом [23, 24]. В одном исследовании 30 пациентам с ФВ < 35% и с симптомами ХСН III класса по классификации NYHA, данная процедура проводилась, несмотря на оптимальную лекарственную терапию. По результатам трехмерной эхокардиографии оказалось, что за счет применения МСС на фоне базовой оптимальной медикаментозной терапии можно добиться обратного ремоделирования ЛЖ [24].

Оценка клинической эффективности и безопасности применения модуляции сердечной сократимости

В ранних исследованиях для проведения краткосрочной МСС импульсы наносили через временные эндокардиальные электроды, вводимые трансвенозно. Первое исследование по изучению эффектов МСС включало пациентов с сердечной недостаточностью и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$. МСС применяли как дополнение к проводимым инвазивным вмешательствам, таким как электрофизиологическое исследование или имплантация ЭКС [25]. После двух часов воздействия МСС сократимость миокарда увеличилась на 10%. Измерения производили по максимальной скорости давления в левом желудочке dP/dt_{max} . Однако ограничением этого исследования было то, что в качестве контроля использовали двухкамерную т.е. Р-сопряженную стимуляцию правого желудочка. Хотя этот метод стимуляции облегчает стандартизацию частоты фоновых сокращений сердца и обеспечивает надлежащий хронометраж МСС, при его воздействии на исходную гемодинамику пациента проявляются хорошо известные негативные воздействия стимуляции правого желудочка, а именно – снижение пикового давления в левом желудочке и dP/dt [26].

Положительный результат кратковременного воздействия инициировал необходимость проведения долгосрочных исследований с имплантацией устройства для МСС.

В первых двух (не слепых и не контролируемых) клинических исследованиях, посвященных возможности длительного применения МСС, использовался Опти-

майзер II (Optimizer II- производитель Impulse Dynamics). В исследование (FIX-HF3) были включены 25 пациентов с ишемической или неишемической кардиомиопатией и сердечной недостаточностью III класса по классификации NYHA, несмотря на трехмесячную оптимальную терапию. Длительность комплекса QRS была меньше 140 мс, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, размер ЛЖ в диастолу > 55 мм, максимальное потребление кислорода миокардом (VO_{2max}) при включении в исследование было больше или равно $11 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} / \text{мин}$ [23, 27].

Через 8 нед наблюдения у 19 из 25 пациентов произошло значительное улучшение функционального класса по NYHA, возросла ФВ ЛЖ, также отмечалось улучшение качества жизни согласно Миннесотскому опроснику на 18 баллов. Однако, как отметили сами исследователи, эти данные не были информативны для определения оптимальной суточной длительности и интенсивности МСС, поэтому было заявлено о необходимости проведения исследований по подбору режима стимуляции.

Об эффективности и безопасности можно судить по результатам второй фазы к проведенному исследованию FIX-HF-3, где первичным оценочным показателем безопасности была оценка проаритмического эффекта, выполнявшаяся с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ. Подгруппе из 13 пациентов в течение 24 нед через равные промежутки времени провели семь одночасовых МСС. В этом исследовании были достигнуты требуемые значения первичного оцениваемого параметра, показывающие, что импульсы МСС точно совпадали с более чем 70% сердечных сокращений. Прирост ФВ ЛЖ составил 6%, VO_{2max} также значительно улучшилось до $14,9 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} / \text{мин}$ в первой фазе и до $16,2 \pm 2,4 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} / \text{мин}$ во второй фазе ($p=0,037$) в конце исследования. Переносимость физических нагрузок возросла на 14%. Улучшился средний класс по шкале NYHA. Значимого увеличения случаев желудочковой и наджелудочковой тахикардии отмечено не было; во второй фазе фактически была тенденция к уменьшению случаев возникновения аритмий [23].

Было отмечено, что МСС оказывает положительное воздействие без видимого влияния на регионарную или общую диастолическую функцию и не вызывает значимых изменений в пиковой начальной диастолической скорости. Также не наблюдалось изменений в механической синхронности систолы или диастолы [24].

Результаты длительного применения модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

После трех небольших пробных исследований постоянного применения МСС сигнала [6, 20, 28] было проведено многоцентровое рандомизированное двой-

ное слепое, двойное перекрестное исследование пациентов с сердечной недостаточностью с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, II или III класса по классификации NYHA, на фоне оптимальной лекарственной терапии (исследование FIX-HF-4) [27]. Импульсный генератор МСС был установлен 164 участникам с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, из них 24% и 76% больных имели II и III классы ХСН по классификации NYHA, соответственно. Все участники были рандомизированы на две группы. Одной группе проводилась 3-х мес терапия МСС, и затем 3 мес имитации метода, второй группе – в обратной последовательности. Группы были сопоставимы по ФВ ЛЖ, пиковому потреблению кислорода (VO_2) и уровню качества жизни при сердечной недостаточности по Миннесотской шкале. Пиковое VO_2 одинаково возросло в обеих группах в течение первых 3 мес. Этот факт оценивался как свидетельство значимости эффекта плацебо, но во время следующих 3 мес пиковое потребление кислорода снизилось в группе, которая перешла на имитацию метода, и возросло у пациентов, которые перешли на активное лечение. В конце второй фазы исследования разница пикового VO_2 между группами составила $1 \text{ мл} / \text{кг} / \text{мин}$. После статистического анализа влияния предшествующей терапии данные обеих фаз исследования были формально объединены, в результате чего было показано значительное улучшение пикового VO_2 , улучшение качества жизни по Миннесотской шкале при сердечной недостаточности на фоне МСС [29].

Важно отметить, что значительной разницы в частоте возникновения нежелательных явлений, таких как декомпенсация сердечной недостаточности, фибрилляция предсердий, кровотечение в месте установки системы OPTIMIZER, пневмония между фазой лечения и фазой с имитацией метода не наблюдалось [30].

На сегодняшний день самое крупное рандомизированное исследование с использованием МСС (исследование FIX-HF-5) было многоцентровым, с участием 428 пациентов [31]. Пациенты относились к III (89%) или IV (11%) классам по классификации NYHA, длительность QRS в среднем составляла 101 мс, а ФВ ЛЖ = 25%. Пациенты должны были придерживаться оптимальной лекарственной терапии, как минимум, в течение 3 мес. Пациенты были рандомизированы в группу с оптимальной лекарственной терапией в сочетании с МСС ($n=215$) и группу только с оптимальной лекарственной терапией ($n=213$). Эффективность оценивалась по изменениям физической выносливости и качества жизни в течение 6 мес в сравнении с этапом включения в исследование. Физическая выносливость оценивалась по вентиляционному анаэробному порогу (ВАП), считавшемуся первичной конечной точкой, и по пиковому потреблению кислорода. Кроме того, первичный анализ

этих конечных точек был анализом пациентов, ответивших на лечение [29], который был проведен в форме сравнения групп по проценту пациентов с уровнем роста ВАП на $\geq 20\%$. Качество жизни оценивалось по Миннесотскому опроснику.

При оценке безопасности, проведенной через 12 мес, не отмечалось достоверной разницы между группами в отношении смертности от всех причин и госпитализаций по всем причинам.

Что касается эффективности, пиковое потребление кислорода было на 0,7 мл/кг/мин больше ($p=0,024$), а шкала по Миннесотскому опроснику была на 9,7 пунктов лучше ($p=0,0001$) в группе лечения, чем в контрольной группе. ВАП не отличалась в группах (без учета анализа данных пациентов, ответивших на лечение, или результатов сравнения средних изменений между группами), поэтому исследование считалось отрицательным [32].

При анализе эффективности в отдельных группах пациентов показано, что особенно выраженные эффекты относительно ВАП и пикового VO_2 наблюдались у пациентов III класса по NYHA со средней ФВ ЛЖ 25%. В данной подгруппе больных ВАП был на 0,64 мл/кг/мин выше ($p=0,03$), пиковое VO_2 на 1,31 мл/кг/мин выше ($p=0,001$), а шкала по Миннесотскому опроснику на 10,8 пунктов лучше ($p=0,003$) в группе лечения в сравнении с контрольной группой [33]. Это позволило предположить, что МСС предупреждает прогрессирующее и значительное снижение толерантности к физической нагрузке уже через 6 мес.

В исследовании FIX-HF5 ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ имели 38 пациентов. Группа была рандомизирована на две подгруппы – с МСС и контрольную группу. Анализ этой группы показал более выраженный ответ на МСС: пиковое VO_2 оказалось на 2,96 мл/кг/мин большим ($p=0,03$), ВАП – на 0,57 мл/кг/мин большим ($p>0,05$), а результат оценки по опроснику MLWHFQ – на 18 баллов лучшим ($p=0,06$) в группе МСС по сравнению с контрольной группой. Хотя не все из этих различий были статистически значимыми из-за небольшого объема выборки, тенденции свидетельствуют о более выраженных эффектах в группе МСС, чем в контрольной подгруппе пациентов. Полученные за длительный период наблюдения результаты исследования с участием 54 пациентов с прогрессирующей сердечной недостаточностью продемонстрировали отсутствие нежелательного влияния терапии МСС на показатель выживаемости [34].

За последние годы было выполнено несколько ретроспективных исследований, посвященных оценке долгосрочного эффективности и выживаемости у пациентов с ХСН и имплантированным МСС.

В одном из них [34] проводился анализ 81 пациента с имплантированным устройством МСС. Пе-

риод наблюдения составил $34,2 \pm 28$ мес (6-123 мес). Наблюдаемый уровень смертности сравнивался с прогнозируемым показателем по шкале MAGGIC. В результате было выявлено, что средняя ФВ ЛЖ выросла на 12%, прирост пикового VO_2 составил 0,7 мл/кг/мин ($p=0,1$), уровень NT-proBNP статистически значимо снизился. 1-летняя смертность составила 5,2%, что статистически значимо ниже прогнозируемой смертности 18,4% ($p<0,001$), полученной с помощью оценки MAGGIC (шкала сердечной недостаточности) для одних и тех же пациентов. Аналогичные результаты были получены при сравнении 3-летней смертности – 29,5% против 40% ($p=0,022$). Однако у 12 пациентов развилась фибрилляция предсердий, которая была купирована кардиовертером-дефибриллятором, и только у 3 пациентов произошел переход в постоянную форму фибрилляции предсердий. Следует отметить тот факт, что 1-летняя выживаемость была лучше в группе с неишемической этиологией, а вот 3-летняя – лучше в группе больных с ишемической этиологией сердечной недостаточности [34].

Оценке клинической эффективности также посвящен крупнейший мета-анализ, проведенный Giallaria и соавт., включавший 641 пациента из трех рандомизированных исследований с МСС. Каждое из трех исследований в отдельности демонстрировало относительную безопасность и положительно влияло на улучшение переносимости физической нагрузки, улучшение функционального класса по NYHA и снижению частоты госпитализаций. Следует подчеркнуть, что общая популяция больных с сердечной недостаточностью включала старшие возрастные группы и большой процент женщин. Стоит отметить, что пациенты с постоянной формой фибрилляции предсердий были исключены из исследования, так как OPTIMIZER требует отслеживания синхронизированного зубца Р в рамках алгоритма безопасности. Мета-анализ показал существенное улучшение пикового VO_2 , результатов 6-мин теста ходьбы и качества жизни по Миннесотскому опроснику [35].

Другой важной работой, доказывающей целесообразность применения МСС, является амбулаторное исследование, в котором участвовало 68 пациентов ХСН II и III класса по NYHA и длительностью комплекса QRS < 130 мсек. Средняя продолжительность наблюдения составила 4,5 года. В исследовании подтвердилось, что использование МСС коррелирует со снижением смертности от всех причин с прогнозируемой смертностью у сопоставимой группы пациентов. Показатели снижения смертности наблюдались через год после начала лечения и сохранялись на протяжении всего 5-летнего периода наблюдения. Также рет-

роспективный анализ амбулаторных пациентов выявил эффективность более раннего начала терапии МСС [36,37].

В ряде работ отмечается, что анализировались группы пациентов с узкими и расширенными комплексами QRS, которые не отвечали на СРТ, и, следовательно, исходно имеют менее благоприятный прогноз [34]. Стоит отметить, что именно «безответные» пациенты в исследовании FIX-HF-5 дали представление о действии МСС на качество жизни и повышении толерантности к физическим нагрузкам [22].

Изложенные выше наблюдения предполагают, что МСС может быть эффективна на ранних стадиях сердечной недостаточности, возможно, при бессимптомной дисфункции ЛЖ [38]. Таким образом, идеальным достоинством любой новой терапии ХСН является положительное воздействие не только на выживаемость, но и на качество жизни, поэтому для оценки долгосрочных эффектов от проведения МСС требуется больше данных [30,39].

Заключение

В заключение следует отметить, что в будущем потребуется решить проблему ряда ограничений метода для возможности использования у пациентов с фибрилляцией предсердий, так как в настоящее время работа прибора основана на определении зубца Р. Перспективной была бы разработка устройства, которое сочетало бы МСС с ИКД для пациентов с ХСН. Также необходимо провести оценку дополнительного влияния эффектов МСС на эффекты СРТ у пациентов с широким комплексом QRS. Возможно, потребуется больше исследований для определения оптимальной схемы электростимуляции, оптимального места стимуляции, а также для изучения возможности применения МСС на ранних стадиях ХСН.

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. ESC Guideline for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Failure*. 2016;37:2129-200.
2. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:1539-49.
3. Cabrera-Bueno F, Alzueta J, Ruiz-Zamora I, et al. Normalization of left ventricle systolic function after resynchronization therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2012;158:177-9.
4. Abreu CD, Xavier RM, Nascimento JS, Ribeiro AL. Long-term outcome after Cardiac Resynchronization Therapy: a nationwide database. *Int J Cardiol*. 2012;155:492-3.
5. Lyon AR, Samara MA, Feldman DS. Cardiac contractility modulation therapy in advanced systolic heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2013; 10: 584-98.
6. Blank M, Goodman R. Initial interactions in electromagnetic field-induced biosynthesis. *J Cell Physiol*. 2004;199:359-63. doi: 10.1002/jcp.20004.
7. Morita H, Suzuki G, Haddad W, et al. Cardiac contractility modulation with nonexcitatory electrical signals improves left ventricular function in dogs with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2003; 9:69-75. doi: 10.1054/jcaf.2003.8.
8. Imai M, Rastogi S, Gupta RC, et al. Therapy with cardiac contractility modulation electrical signals improves left ventricular function and remodeling in dogs with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2120-8. doi: 10.1016/j.jacc.2006.10.082.
9. Dupont A, Matsushita T, Kaba RA, et al. Altered connexin expression in human congestive heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 2001;33(2):359-71. doi: 10.1006/jmcc.2000.1308.
10. Pappone C, Rosanio S, Burkhoff D, et al. Cardiac contractility modulation by electric currents applied during the refractory period in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2002;90:1307-13. doi: 10.1016/S0002-9149(02)02868-0.
11. Pappone C, Vicedomini G, Salvati A, et al. Electrical modulation of cardiac contractility: clinical aspects in congestive heart failure. *Heart Fail Rev*. 2001;6:55-60.
12. Kuck KH, Bordachar P, Borggrefe M, et al. New devices in heart failure: an European Heart Rhythm Association report: developed by the European Heart Rhythm Association; endorsed by the Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail*. 2013;20:1-20. *Europace*. 2014;16(1):109-28. doi: 10.1093/eurpace/eut311.
13. Bogaard MD, Houthuizen P, Bracke FA, et al. Baseline left ventricular dP/dtmax rather than the acute improvement in dP/dtmax predicts clinical outcome in patients with cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:1126-32. doi: 10.1093/eurjhf/hfr094.
14. Shenkman HJ, Pampati V, Khandelwal AK, et al. Congestive heart failure and QRS duration: establishing prognosis study. *Chest*. 2002;122:528-34. doi: 10.1378/chest.122.2.528
15. Maggioni AP, Dahlström U, Filippos G, et al. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2010;12:1076-84. doi: 10.1093/eurjhf/hfq154.
16. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
17. Burkhoff D, Ben-Haim SA. Nonexcitatory electrical signals for enhancing ventricular contractility: rationale and initial investigations of an experimental treatment for heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288:H2550-6. doi: 10.1152/ajpheart.01311.2004.
18. Lawo T, Borggrefe M, Butter C, et al. Electrical signals applied during the absolute refractory period: an investigational treatment for advanced heart failure in patients with normal QRS duration. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:2229-36. doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.093.
19. Sabbah HN, Haddad W, Mika Y, et al. Cardiac contractility modulation with the impulse dynamics signal: studies in dogs with chronic heart failure. *Heart Fail Rev*. 2001;6:45-53.
20. Imai M, Rastogi S, Gupta RC, et al. Therapy with cardiac contractility modulation electrical signals improves left ventricular function and remodeling in dogs with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2120-8. doi: 10.1016/j.jacc.2006.10.082.
21. Butter C, Wellnhofer E, Schlegl M, et al. Enhanced inotropic state of the failing left ventricle by cardiac contractility modulation electrical signals is not associated with increased myocardial oxygen consumption. *J Card Fail*. 2007;13(2):137-42. doi: 10.1016/j.cardfail.2006.11.004.
22. Nelson GS, Berger RD, Fetis BJ, et al. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation*. 2000;102:3053-9.
23. Pappone C, Augello G, Rosanio S, et al. First human chronic experience with cardiac contractility modulation by nonexcitatory electrical currents for treating systolic heart failure: mid-term safety and efficacy results from a multicenter study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15(4):418-27. doi: 10.1046/j.1540-8167.2004.03580.x
24. Yu CM, Chan JY, Zhang Q, et al. Impact of cardiac contractility modulation on left ventricular global and regional function and remodeling. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(12):1341-9. doi: 10.1016/j.jcmg.2009.07.011.
25. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006;113(11):1424-33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584102
26. Askenazi J, Alexander JH, Koenigsberg DI, et al. Alteration of left ventricular performance by left bundle branch block simulated with atrioventricular sequential pacing. *Am J Cardiol*. 1984;53(1):99-104. doi: 10.1016/0002-9149(84)90691-X.
27. Stix G, Borggrefe M, Wolpert C, et al. Chronic electrical stimulation during the absolute refractory period of the myocardium improves severe heart failure. *Eur Heart J*. 2004;25(8):650-5. doi: 10.1016/j.ehj.2004.02.027
28. Butter C, Rastogi S, Minden HH, et al. Cardiac contractility modulation electrical signals improve myocardial gene expression in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(18):1784-9. doi: 10.1016/j.jacc.2008.01.036.
29. Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, et al. Ran-domized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur Heart J*. 2008;29(8):1019-28. doi: 10.1093/eurheartj/ehn020.
30. Borggrefe M, Burkhoff D. Clinical effects of cardiac contractility modulation (CCM) as a treatment for chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(7):703-12. doi: 10.1093/eurjhf/hfs078.
31. Kadish A, Nademanee K, Volosin K, et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *J Card Fail*. 2011 Sep;17(9):710-7. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.05.006.

- 32 Abraham WT, Nademanee K, Volosin K, et al. Subgroup analysis of a randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *J Card Fail.* 2011;17(9):710-7. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.05.006.
- 33 Schau T, Seifert M, Meyhöfer J, et al. Long-term outcome of cardiac contractility modulation in patients with severe congestive heart failure. *Europace.* 2011;13:1436-44. doi: 10.1093/europace/eur153.
- 34 Kuschyk J, Roeger S, Schneider R, et al. Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation: Long-term single center experience in 81 patients. *Int J Cardiol.* 2015 Mar 15;183:76-81. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.178.
- 35 Giallauria F, Vigorito C, Piepoli MF, Stewart Coats AJ. Effects of cardiac contractility modulation by non-excitatory electrical stimulation on exercise capacity and quality of life: An individual patient's data meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2014;175(2):352-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.06.005.
- 36 Kloppe A, Lawo T, Mijic D, et al. Long-term survival with Cardiac Contractility Modulation in patients with NYHA II or III symptoms and normal QRS duration. *Int J Cardiol.* 2016;209:291-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.02.001.
- 37 Liu M, Fang F, Luo XX, et al. Improvement of long-term survival by cardiac contractility modulation in heart failure patients: A case-control study. *Int J Cardiol.* 2016;206:122-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.01.071.
- 38 The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med.* 1992; 327: 685-91. doi: 10.1056/NEJM199209033271003.
- 39 Butter C, Meyhöfer J, Seifert M, et al. First use of cardiac contractility modulation (CCM) in a patient failing CRT therapy: Clinical and technical aspects of combined therapies. *Eur J Heart Fail.* 2007; 9: 955-8. doi: 10.1016/j.ejheart.2007.05.012.

About the Authors:

Angelina A. Petrukhina – MD, PhD, Researcher of Department of Myocardial Diseases and Heart Failure, Russian Cardiology Research and Production Complex

Sergey N Tereshchenko – MD, PhD, Professor, Head of Department of Myocardial Diseases and Heart Failure, Russian Cardiology Research and Production Complex

Igor V Zhiron – MD, PhD, Leading Researcher of Department of Myocardial Diseases and Heart Failure, Russian Cardiology Research and Production Complex

Сведения об авторах:

Петрухина Ангелина Анатольевна – к.м.н., н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, РКНПК

Терещенко Сергей Николаевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, РКНПК

Жиров Игорь Витальевич – д.м.н., в.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, РКНПК

Патогенетические механизмы развития фибрилляции предсердий при ожирении

Оксана Михайловна Драпкина^{1*}, Мария Валерьевна Николаева²

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр 3

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

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее распространенных аритмий. Ее появление приводит к снижению качества жизни и уменьшению ее продолжительности за счет тромбэмболических осложнений. Ожирение способствует структурному и электрическому ремоделированию миокарда предсердий, что приводит к возникновению эктопических фокусов в устьях легочных вен и нарушению нормального электрического проведения по предсердиям. К основным механизмам формирования аритмогенного субстрата относятся системное воспаление, фиброз миокарда, перегрузку кардиомиоцитов ионами Na^+ и Ca^{2+} , накопление в клетках недоокисленных продуктов метаболизма, дисбаланс вегетативной регуляции. Ассоциированные с ожирением артериальная гипертензия, инсулинорезистентность и синдром обструктивного апноэ сна повышают риск возникновения и прогрессирования аритмии. Исследование патогенетических механизмов возникновения ФП при ожирении необходимо для разработки новых стратегий ее профилактики и создания более эффективных методов лечения у данной группы пациентов.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ожирение, воспаление, фиброз.

Для цитирования: Драпкина О.М., Николаева М.В. Патогенетические механизмы развития фибрилляции предсердий при ожирении. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(5):582-589. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-582-589

Pathogenic Mechanisms of Atrial Fibrillation in Obesity

Oksana M. Drapkina^{1*}, Maria V. Nikolaeva²

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

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

Atrial fibrillation (AF) is one of the most common arrhythmias. It reduces quality of life and its duration due to thromboembolic complications. Obesity contributes to the structural and electrical remodeling of atrial myocardium. This leads to occurrence of ectopic foci in the mouths of the pulmonary veins and the disruption of normal electrical conduction in the atria. Systemic inflammation, myocardial fibrosis, cardiomyocyte overload by Na^+ and Ca^{2+} ions, accumulation in the cells of unoxidized metabolic products, imbalance of the autonomic regulation are considered as the main mechanisms of arrhythmogenic substrate formation. Hypertension, insulin resistance, and obstructive sleep apnea, associated with obesity, increase the risk of development and progression of the arrhythmia. Study of pathogenetic mechanisms of AF in obesity is necessary to develop new strategies for its prevention and the creation of more effective methods of treatment of these patients.

Keywords: atrial fibrillation, obesity, inflammation, fibrosis.

For citation: Drapkina O.M., Nikolaeva M.V. Pathogenic Mechanisms of Atrial Fibrillation in Obesity. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(5):582-589. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-582-589

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

Актуальность проблемы

По оценкам Всемирной Организации Здравоохранения ожирение в 21 веке приняло характер эпидемии, с каждым годом число больных ожирением неизменно растет. Современный образ жизни провоцирует изменения в режиме труда и отдыха, в характере питания и образе жизни, поэтому ожирение и избыточную массу тела можно считать проблемами современности. Ожирение является доказанным фак-

тором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [1].

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее встречающихся аритмий. Число больных ФП по разным оценкам составляет от 1 до 5% населения. Этот тип аритмии опасен своими осложнениями в виде системных тромбэмболий, в том числе тромбэмболического инсульта. Ожирение, как независимый фактор риска развития ФП, повышает вероятность ее возникновения на 50%. Точные механизмы влияния избыточной массы тела на развитие аритмий до конца не установлены, большинство исследований в этом

Received / Поступила: 25.10.2016

Accepted / Принята в печать: 26.10.2016

направлении имеет лишь эпидемиологический характер [2, 3]. Детализация механизмов развития ФП у тучных людей представляет важную задачу для современной кардиологии, так как эти знания могут способствовать разработке универсальных подходов к лечению данных пациентов.

Избыточное отложение висцерального и подкожного жира ассоциировано с такими сердечно-сосудистыми факторами риска, как артериальная гипертензия (АГ), синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), сахарный диабет (СД), дислипидемия. Кроме того, ожирение способствует развитию системной воспалительной реакции в организме, нарушению метаболических процессов в миокарде, нарушению баланса автономной регуляции сердца. Сопутствующая сердечно-сосудистая патология у тучных пациентов повышает вероятность развития и прогрессирования ФП. Однако даже в отсутствие вышеперечисленных факторов ожирение можно рассматривать как независимый фактор риска развития ИБС, диастолической дисфункции, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и ФП [2].

Артериальная гипертензия

Ожирение рассматривается и как самостоятельный фактор риска развития артериальной гипертензии (АГ). К механизмам, способствующим формированию АГ у тучных людей, относятся:

- повышение симпатической иннервации периферических тканей и сосудов, индукции генов адренорецепторов в гипоталамусе и увеличение активности гипоталамической тирозингидроксилазы;
- развитие эндотелиальной дисфункции вследствие развития системного воспаления;
- повышение концентрации ренина в плазме и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Артериальная гипертензия значительно повышает риск развития ФП, способствует повышению постнагрузки, повышению жесткости левого желудочка и нарушению его наполнения, что способствует формированию диастолической дисфункции. К механизмам, приводящим к развитию ФП, ассоциированной с АГ, относят возникновение триггерной активности в предсердиях, структурное и электрическое ремоделирование предсердий, системное и локальное воспаление. Структурное ремоделирование представляет собой фиброз предсердий. Электрическое ремоделирование проявляется в снижении продолжительности эффективного рефрактерного периода и замедлении внутриведенной проводимости. В результате данных процессов формируется односторонний блок проведения возбуждения (re-entry) [4].

К ключевым факторам развития апоптоза и фиброза кардиомиоцитов предсердий относятся возрастающие концентрации ангиотензина II и альдостерона в плазме [2, 5]. Путем воздействия на АТ-1 рецепторы ангиотензин II запускает киназный каскад с участием MAP-киназ (митоген-активированных протеинкиназ), который стимулирует пролиферацию фибробластов, гипертрофию и апоптоз кардиомиоцитов. При стимуляции АТ-1 рецепторы посредством G-белков активируют киназы семейства Src, являющиеся важными регуляторами профибротических сигнальных путей. Активация Src-киназ стимулирует формирование комплексов Cbc/Grb/SOS, которые активируют малые ГТФазы суперсемейства Ras. Вышеуказанные механизмы активируют ферменты ERK-1 и ERK-2, способные непосредственно взаимодействовать с транскрипционными факторами, в том числе – с факторами Elk-1 и c-fos, ответственными за экспрессию генов фибробластов.

Другой путь реализации опосредованного ангиотензином II клеточного профибротического потенциала осуществляется за счет активации фосфолипазы C, ведущей к активации протеинкиназы C, опосредованной диацил-глицеролом. Выделение инозитола-3-фосфата активирует кальциевый ток из эндоплазматического ретикулума в цитоплазму. Длительное повышение внутриклеточной концентрации кальция активирует кальцинеурин-ядерный фактор, который участвует в регуляции генов кардиомиоцитов и ремоделировании миокарда.

Апоптоз индуцируется посредством p-38 MAP-киназ, c-Jun N-терминальных киназ. Активация ангиотензином II JAK/STAT приводит к присоединению STAT-1 к промоторным участкам генов c-fos и c-jun. Этот путь индукции генов включает также активирующий протеин-1 (AP-1) и ядерный фактор-каппа B (NF-κB) [6].

Сахарный диабет

Сахарный диабет 2 типа у тучных людей имеет несколько патогенетических механизмов развития. По мнению ученых одной из причин прогрессирующей инсулинорезистентности при ожирении является опосредованное фактором некроза опухоли альфа (ФНО-α) фосфорилирование молекулы серина инсулиновых рецепторов. Также к развитию инсулинорезистентности приводит снижение активности ферментов синтеза гликогена печенью, ТАГ-липазы, снижение экспрессии β₃-адренорецепторов, разобщающего протеина UCP-1, транспортеров глюкозы GLUT-4 в инсулинзависимых тканях, снижение уровня адипонектина и другие биохимические изменения, опосредованные ожирением [7, 8]. Инсулинорезистентность ассоциируется с миокардиальной липотоксичностью, дисфункцией митохондрий, оксидативным стрессом и апоптозом кардиомиоцитов. Развитию ФП способ-

ствуется также ремоделирование белка щелевых контактов кардиомиоцитов коннексина, снижение парасимпатических влияний на сердце из-за нарушения трофики вегетативных нервных волокон. Накопление конечных продуктов гликирования (AGE) и повышение числа их рецепторов (RAGE) приводят к повышению экспрессии факторов роста фибробластов. Профибротическим эффектом на миокард предсердий обладает и протеинкиназа, кодируемая геном семейства Ras, экспрессия которого повышается при СД. Структурное и электрическое ремоделирование миокарда предсердий при СД является субстратом для развития ФП у людей с ожирением и метаболическим синдромом [9].

Синдром обструктивного апноэ сна

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) наблюдается более чем у 50% лиц с ожирением. Отложение жира в области шеи приводит к спадению верхних дыхательных путей во время сна, создавая их обструкцию. Абдоминальный жир и висцеральный жир в грудной полости препятствуют полному расправлению легких при вдохе, что усугубляет легочную вентиляцию во время сна [10]. СОАС приводит к гиперкапнии, гипоксемии, стимуляции хеморецепторов и активации симпатoadренальной системы. При этом снижается чувствительность барорецепторов, уменьшается парасимпатический вклад в вариабельность сердечного ритма. Несмотря на дефицит парасимпатических влияний, у больных, страдающих СОАС, в конце эпизода апноэ в ответ на гипоксию происходит активация блуждающего нерва. Это урежает частоту сердечных сокращений, снижает рефрактерность кардиомиоцитов, происходит замедление внутрипредсердной проводимости в периоды брадикардии. Все вышеперечисленные механизмы провоцируют появление фокальной электрической активности устьев легочных вен, приводя к развитию ФП. В дальнейшем симпатические влияния на сердце снова становятся преобладающими.

Возрастание отрицательного давления в грудной полости способно механически растягивать тонкий миокард предсердий, внося дополнительный вклад в их структурное ремоделирование. Гипоксия приводит к активации НАДФН-оксидаз, что усиливает провоспалительный ответ и участвует в формировании перекисного окисления липидов [11]. Помимо участия в механизмах развития ФП, повышение индекса апноэ/гипопноэ (маркер прогрессирования СОАС) ассоциировано с дальнейшим нарастанием массы тела, инсулинорезистентностью, тяжестью АГ [12].

Метаболические изменения в кардиомиоцитах

У людей, страдающих ожирением, чаще, чем в общей популяции наблюдается повышение уровня три-

глицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) одновременно с понижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) [2]. Высокий уровень триглицеридов приводит к повышению концентрации свободных жирных кислот (СЖК) плазмы. Аритмогенные эффекты СЖК были продемонстрированы в исследовании Khawaja O. с соавт. [13]. К возможным патогенетическим механизмам развития ФП при повышении СЖК плазмы относят снижение окисления глюкозы с накоплением кислых продуктов метаболизма в кардиомиоцитах, активацию перекисного окисления липидов, высвобождение в цитоплазму лизофосфолипидов из поврежденных мембран кардиомиоцитов [13]. Кроме того, возрастающее поступление СЖК в кардиомиоциты приводит к тому, что жирные кислоты не успевают пройти полный путь β -окисления. В результате этого недоокисленные продукты метаболизма жирных кислот, например, ацилкарнитин, накапливаются в кардиомиоцитах. Вследствие вышеперечисленных механизмов возможна перестройка ионных каналов, в том числе, Na^+ - K^+ АТФазы и перегрузка кардиомиоцитов ионами Ca^{2+} и Na^+ , что способствует развитию аритмий [13]. Исследование Khawaja O. было проведено на группе пациентов старше 65 лет, а измерение СЖК в плазме было однократным и не исследовалось в динамике [13], поэтому экстраполяция полученных результатов на другие возрастные группы требует проведения дополнительных исследований.

Gizurason S. с коллегами также продемонстрировали достоверную прямую связь изменения количественного и качественного липидного состава кардиомиоцитов вследствие накопления триглицеридов, жирных кислот и продуктов их окисления с частотой развития ФП у тучных пациентов [14].

Дисбаланс вегетативной регуляции

Ожирение, вызванное чрезмерным поступлением пищи, приводит к повышению симпатической иннервации сердца, что продемонстрировал McCully B. с коллегами в эксперименте на крысах. При этом парасимпатические влияния на сердце в экспериментальной модели ожирения были снижены. У крыс, имеющих избыточный вес, в предсердиях наблюдалось снижение содержания ацетилхолина и пониженное его выделение в ответ на парасимпатическую стимуляцию по сравнению с крысами с нормальной массой тела. Также у группы животных с ожирением было повышено содержание норадреналина в предсердиях, и было зарегистрировано увеличение количества симпатических волокон, иннервирующих миокард предсердий. В группе крыс с избыточной массой тела миокард животных в ответ на частую электрическую стимуляцию был в большей степени подвержен развитию аритмических

событий, в том числе ФП. Молекулярные механизмы симпатической гипериннервации миокарда при ожирении не установлены. Имеются данные о том, что причинами этого могут быть повышение чувствительности TrkA-рецепторов к фактору роста нервов и прямое влияние СЖК плазмы на рост нервов и развитие симпатической гипериннервации [3].

Развитие системного воспаления

Среди молекулярных механизмов влияния жировой ткани на развитие и прогрессирование ФП основная роль отводится развитию системных воспалительных реакций. Жировая ткань является источником провоспалительных цитокинов и адипокинов, оказывающих аутокринное, паракринное и системное действие на все органы и системы. Регуляторы воспаления играют большую роль в патогенезе заболеваний сердца, обладая профиброгенным и аритмогенным эффектами на миокард [7].

Экспериментальные исследования продемонстрировали прямое специфическое влияние ожирения на структуру предсердий и на формирование субстрата для возникновения ФП. Массивное ожирение, наступающее после длительного избыточного потребления пищи, приводит к увеличению размеров предсердий, нарушению проводимости, гистологическим изменениям и повышенной экспрессии генов адипокинов.

Спектр адипокинов включает в себя лептин, адипонектин, резистин, ретинол-связывающий протеин 4 типа (RBP4), интерлейкины 6 и 8 и 1 β (IL 6, IL 8, IL 1 β), цитокины, ассоциированные с воспалением и индукторы фиброза: ФНО α , белок хемотаксиса моноцитов 1 (MCP-1), трансформирующий фактор роста β (ТФР β), активин А, ингибитор активатора плазминогена 1 (ИАП-1, PAI-1) [15, 16]. Часть биологически-активных субстанций выделяется непосредственно адипоцитами (лептин, адипонектин). Источниками большей части про- и противовоспалительных цитокинов служат макрофаги (преимущественно M1-макрофаги, ответственные за воспалительный ответ), инфильтрирующие жировую ткань, и лимфоциты, находящиеся в тесной связи с ней. Провоспалительные эффекты адипокинов реализуются за счет активации c-Jun N-terminal киназы (JNK), ингибитора каппа-B киназы (IKK), ферментов эндоплазматического ретикулума, протеинкиназы-C. Активация вышеперечисленных внутриклеточных сигнальных систем способствует переходу в активное состояние транскрипционного ядерного фактора NF- κ B, который в ядре стимулирует экспрессию генов цитокинов, хемокинов, факторов стимуляции и торможения апоптоза, адгезивных молекул.

У пациентов с ожирением и метаболическим синдромом снижена экспрессия гена ADIPOQ, кодирующего адипонектин. У здоровых людей адипонектин, взаи-

модействуя с рецепторами ADIPOR1 и ADIPOR2, реализует противовоспалительное действие посредством снижения экспрессии генов провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО- α , молекул адгезии VCAM-1, ICAM-1, интерферона- γ и др. Понижение уровня адипонектина приводит к повышению атерогенеза, нарушению метаболизма липопротеинов, снижает чувствительность тканей к инсулину. Активация АМФ-активированной протеинкиназы в ответ на стимуляцию лептиновых рецепторов ускоряет ангиогенез и способствует развитию коллатерального кровообращения в тканях, в том числе в миокарде. Сниженная концентрация адипонектина в эксперименте ассоциировалась с развитием гипертрофии левого желудочка независимо от других факторов риска. При развитии ожирения также наблюдается снижение экспрессии гена PPAR γ 2, кодирующего рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом-гамма 2 (PPAR γ 2). В норме активация данных рецепторов ингибирует транскрипцию провоспалительных цитокинов, в его отсутствие происходит увеличение интенсивности процессов воспаления [15-17].

У пациентов с избыточным отложением подкожного жира наблюдается увеличение содержания гормона лептина в плазме крови, концентрация которого увеличивается прямо пропорционально накоплению жировой массы. Лептин реализует свои эффекты путем активации митоген-активируемых протеинкиназ (MAPKs): p38-киназы и внеклеточных сигнал-регулируемых киназ (ERK). Его эффекты также реализуются за счет активации транскрипционной системы STAT3, фосфатидил-инозитол-3-киназы (PI3K) и MAP-киназы. Лептин индуцирует оксидативный стресс и повышение концентрации молекул адгезии на эндотелии. Adiaro S. с коллегами продемонстрировали повышение экспрессии гена эндотелина-1 в кардиомиоцитах и развитие гипертрофии левого желудочка в ответ на увеличение концентрации лептина. Это позволило выдвинуть гипотезу о независимом влиянии гиперлептинемии на развитие гипертрофии миокарда в отсутствие артериальной гипертензии и сахарного диабета [18]. Влияние лептина на процессы фиброза и аритмогенеза в предсердиях неоднозначны. Профибротические эффекты лептина были продемонстрированы Fukui A. с коллегами на мышах [19]. Лептин может обладать и антиаритмогенным эффектом в высоких дозах, что было продемонстрировано в эксперименте, проведенном *in vitro* группой ученых из Тайваня. Однако в живом организме имеется меньшая концентрация лептина, чем она была представлена в исследовании. В организме потенциальные антиаритмические эффекты данного гормона нивелируются системным воспалительным влиянием жировой ткани на миокард [20].

ФНО- α , производимый макрофагами, усиливает экспрессию молекул адгезии для лейкоцитов, активирует метаболизм арахидоновой кислоты с образованием простагландинов и тромбоксана, уменьшает выделение монооксида азота, приводя к сужению сосудов и усугубляя дисфункцию эндотелия, активирует воспалительные внутриклеточные сигнальные пути (IkB, IKK β , NF- κ B) [17]. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) жировой ткани секретируется моноцитами, адипоцитами, эндотелиальными клетками и фибробластами. Его выделение способствует повышению синтеза белков острой фазы печени. Совместно с другими провоспалительными цитокинами (в т.ч. ФНО- α), он снижает эффекты инсулина путем подавления фосфорилирования инсулиновых рецепторов.

Эпигенетические механизмы развития системного воспаления при ожирении были продемонстрированы Jakobsen M. с коллегами на свиньях. В жировой ткани животных с ожирением, по сравнению с контрольной группой, была повышена экспрессия генов цитокинов SPP1 (остеопонтин), CCL5 (RANTES), ИЛ-1 β , 6, 8, Toll-like рецепторов 2 и 4 типа, лептина и генов липидного метаболизма (INSIG1, ELOV4, PECR, DGAT2, SMPDL3A). Экспрессия генов противовоспалительных цитокинов TNFAIP3 и ИЛ-4, наоборот, была снижена. В циркулирующих моноцитах экспериментальной группы была повышена экспрессия CD40 и FAS (рецептора ФНО- α). В Т-цитотоксических лимфоцитах, Т-хелперах и В-лимфоцитах было обнаружено глобальное метилирование ДНК, что отражает влияние ожирения на эпигенетические изменения в регуляции иммунной системы [21].

Насыщенные жирные кислоты, выделяемые гипертрофированными адипоцитами, также играют роль в системном воспалении. Путем присоединения к Toll-like рецепторам 4 типа (TLR4) они начинают выступать в роли лигандов и активируют транскрипционный ядерный фактор NF- κ B в адипоцитах и макрофагах [16].

Таким образом, ожирение становится провокатором самоподдерживающихся воспалительных реакций, которые участвуют в патогенезе сопутствующих ожирению заболеваний (АГ, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия) и непосредственно участвуют в ремоделировании миокарда.

Эпикардальная жировая ткань

Висцеральный жир, как и подкожный, является метаболически-активным органом. Из всех типов висцерального жира наибольший интерес кардиологов привлекает эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ), окружающая миокард и расположенная между эпикардом и висцеральным листком перикарда. Объем эпикардального жира является независимым предиктором развития ФП, что было доказано в Фрамингемском

исследовании, включающем 3217 участников. В дальнейшем это было подтверждено в ряде крупных исследований [22]. Эпикардальная жировая ткань влияет на процессы структурного и электрического ремоделирования предсердий несколькими путями [23].

1. Фиброз

Будучи метаболически активной, ЭЖТ выделяет адипокины, способные инициировать развитие фиброза: активин А, относящийся к семейству трансформирующего фактора роста- β ; матриксные металлопротеиназы 2 и 7, ключевые регуляторы активности межклеточного матрикса; трансформирующий фактор роста- β 1. В исследовании, проведенном во Франции в 2014 г., Gaborit В. с коллегами продемонстрировали повышенную экспрессию ЭЖТ генов ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса, кодирующих структуру коллагена IV и VI типов, тромбоспондина 3, ламинина- α 2, фибронектина 1 [24].

2. Воспаление

ЭЖТ, как и подкожный жир, содержит в себе макрофаги M1-типа, отвечающие на развитие воспалительных реакций. ЭЖТ экспрессирует провоспалительные цитокины, участвующие в процессах ремоделирования миокарда предсердий: ИЛ 6, 8, 1 β , фактор некроза опухоли- α , молекулы клеточной адгезии VCAM, ICAM, PECAM-1, Р-селектин, Е-селектин [23]. Уровень экспрессии большей части цитокинов в эпикардальном жире намного выше, чем в висцеральном жире иной локализации.

3. Жировая инфильтрация миокарда

ЭЖТ анатомически не отделена от сердечной мышцы, вследствие чего происходит инфильтрация миокарда прилежащей жировой тканью, которая затем частично подвергается фиброзу. Это явление играет роль в нарушении внутрисердечной проводимости и формировании одностороннего блока проведения возбуждения [25]. Накопление жировой ткани в миокарде происходит за счет двух основных механизмов: путем синтеза de-novo клетками-предшественниками, расположенными в миокарде, и путем перемещения из эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ). Предполагается, что оба механизма поддерживаются процессами изменения экспрессии генов миокарда предсердий [26].

4. Нарушение автономной регуляции

Эпикардальный жир содержит в себе ганглионарные сплетения, играющие важную роль в возникновении проаритмогенного субстрата в миокарде и прогрессировании ФП. Повышение автономности ганглионарных сплетений приводит к их гиперактивации. Это способствует повышению парасимпатических влия-

ний на сердце и сокращает длительность потенциала действия посредством стимуляции предсердных M2-холинорецепторов, а повышение влияния норадреналина усиливает кальциевый ток внутрь кардиомиоцитов. Перегрузка КМЦ кальцием активирует Na^+ - Ca^{2+} обменник, который способствует закачиванию 3 ионов Na^+ взамен на 1 ион выходящего Ca^{2+} . Натриевый ток вызывает новый потенциал действия в фазу реполяризации предыдущего, формируется ранняя постдеполяризация. Данный процесс в миокардиальных мышечных мостиках устьев легочных вен повышает их триггерную активность и становится субстратом для развития ФП [27]. Существуют предположения о том, что ганглионарные сплетения подвержены влияниям со стороны окружающей их эпикардиальной жировой ткани за счет ее провоспалительного потенциала, что также можно рассматривать как один из механизмов развития ФП [25].

5. Прямое влияние на мышечную активность миокарда предсердий

В эксперименте Gaborit B. с коллегами было доказано, что только в ЭЖТ, окружающей предсердия, наблюдается повышение экспрессии генов окислительного фосфорилирования циклооксигеназы, АТФазы, клеточной адгезии (ANKRD1, TNC, COL4A4) и кальциевых сигнальных путей (SERCA1, CAMK2B, CAMK2D, NCX2), что может быть связано с развитием ФП [24].

6. Изменение экспрессии генов в кардиомиоцитах предсердий

Chilukoti R.K. с коллегами обнаружил закономерность в изменении экспрессии адипоцит-связанных генов эпикардиального жира и миокарда правого предсердия на экспериментальных моделях ФП. В ходе эксперимента у животных и людей с ФП в миокарде предсердий было выявлено повышение экспрессии адипоцит-связанных генов RETN, IGF1, HK2, PYGM, LOX, NR4A3, которые регулируют аккумуляцию жировой ткани. Это наблюдение является доказательством наличия связи между предшественниками адипоцитов, жировой тканью и миокардом, а также указывает на формирование метаболических изменений в миокарде предсердий при развитии ФП. При возникновении гемодинамической перегрузки предсердий и при наличии ФП эта связь способствует аккумуляции липидов в предсердной ткани, что, с одной стороны, предоставляет миокарду энергетический субстрат, а с другой – способствует воспалению и фиброзу миокарда предсердий, приводя к замыканию порочного круга [22, 26].

Однако имеются данные не только о повреждающей, но и о кардиопротективной функции эпикардиального жира, что было продемонстрировано в исследовании Guaque-Olarte S., в котором сравнивали экс-

прессию генов ЭЖТ, жировой ткани средостения (ЖТС) и подкожной жировой ткани (ПЖТ) у больных, которым было проведено аорто-коронарное шунтирование. Ученые пришли к выводу, что в ЭЖТ и ЖТС имеются существенные отличия в транскрипции некоторых генов по сравнению с ПЖТ. В ЭЖТ, по сравнению с другими жировыми депо, наиболее значимо была повышена экспрессия гена ADORA1, кодирующего рецептор, сопряженный с G-белком, стимуляция которого, согласно данным литературы, приводит к кардиопротективному эффекту. В ЭЖТ и висцеральном жире, по сравнению с подкожным, была повышена экспрессия трех генов, кодирующих ферменты метаболизма арахидоновой кислоты: гена PTDS простагландина D2, обладающего вазодилаторными и антикоагулянтными свойствами и участвующего в стабилизации атеросклеротической бляшки, а также генов ACL1 и NMB, отвечающих за встраивание арахидоновой кислоты в фосфолипиды мембран и ее высвобождение из них [28]. Gaborit B. с соавт. обнаружили в ЭЖТ значительное повышение экспрессии гена оментина (ITLN-1), обладающего противовоспалительными и кардиопротективными свойствами.

Генетика и эпигенетика фибрилляции предсердий у тучных людей

За последние годы был проведен ряд исследований, изучающих мутации и полиморфизм генов ассоциированных с ФП у тучных людей. Yang W. с коллегами доказали связь развития неклапанной ФП с полиморфизмом Taq1B гена, кодирующего холестерол-переносящий протеин (cholesterol transfer protein, CTP) и полиморфизмом 1444 C/T гена, кодирующего C-реактивный белок. В данном исследовании ученые пришли к выводу, что ожирение способствует реализации генетической предрасположенности, связанной с генами CTP и CRP, к ФП у мужчин [29].

В эксперименте, проведенном Kang Y.A. с соавт., была продемонстрирована связь между нарушением экспрессии гена KCNJ5 и развитием ФП у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом. Этот ген кодирует первичную структуру G-белок-связанных калиевых каналов внутреннего выпрямления 4 подтипа (GIRK4). Они относятся к подсемейству калиевых каналов внутреннего выпрямления и располагаются во многих типах тканей организма. Ген KCNJ5 расположен на участке q24 хромосомы 11 [4].

В исследовании, проведенном Lim J. с коллегами, было доказано, что повышение массы тела у крыс способствует повышению в макрофагах жировой ткани экспрессии гена, активируемого протеиназой рецептора-2 (PAR2). Индукция этого гена происходит под воздействием насыщенных жирных кислот (НЖК) пищи, так как НЖК участвуют в посттрансляционных модифика-

циях белка PAR2. Экспрессия данного гена повышается пропорционально увеличению массы тела и ассоциирована с индукцией провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α жировой тканью. Блокирование рецепторов PAR2 в эксперименте на крысах снижало уровень системного воспаления путем репрессии провоспалительных цитокинов макрофагами и адипоцитами, что приводило к нормализации углеводного и липидного обмена у крыс, имеющих ожирение [30].

Имеются данные о связи PAR2 со стимуляцией сердечных фибробластов, их дифференцировкой до миофибробластов и продукцией соединительной ткани в миокарде [31].

Существуют перспективы дальнейшего изучения ожирения в аспекте эпигенетических факторов развития аритмий, хотя на сегодняшний день специальные исследования в этой области не проводились. Известны эпигенетические механизмы развития фиброза миокарда, анатомического субстрата многих аритмий (в том числе ФП), с участием гистоновых модификаций, метилирования ДНК и регуляции экспрессии генов некодирующими малыми РНК.

Заключение

Подкожный жир является не только энергетическим депо организма. Он провоцирует развитие си-

стемного воспаления, выполняет эндокринную функцию, участвует в патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний. Тучность является фактором риска развития ФП, так как жировая ткань воздействует на предсердия как путем воспалительных эффектов, так и опосредованно, благодаря сопутствующим ожирению артериальной гипертензии, сахарному диабету, СОАС. Ожирение и ассоциированные с ним системные воспалительные реакции на эпигенетическом уровне изменяют экспрессию генов, перестраивая иммунную систему и запуская «порочный круг» воспалительных реакций. Эпикардальная жировая ткань, особый вид висцерального жира, играет важную роль в процессах воспаления и фиброза, влияет на автономную регуляцию сердца и мышечную активность миокарда предсердий. Все это приводит к структурному и электрическому предсердному ремоделированию, появлению фокусов эктопической активности в устьях легочных вен и развитию ФП.

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

- Poirer P, Eckel R. Cardiovascular consequences of obesity. *Drug Discovery Today: Therapeutic strategies*. 2008; 5: 45-51. doi: 10.1016/j.ddstr.2008.05.005.
- Abed HS, Wittert GA. Obesity and atrial fibrillation. *Obes Rev*. 2013 Nov;14(11):929-38. doi: 10.1111/obr.12056.
- McCully B, Hasan W, Streif C. Sympathetic cardiac hyperinnervation and atrial autonomic imbalance in diet-induced obesity promote cardiac arrhythmias. *Am J Heart Circ Physiol*. 2013;305(10):1530-7. doi: 10.1152/ajpheart.00196.2013.
- Goudis CA, Korantzopoulos P, Ntalas IV, et al. Obesity and atrial fibrillation: A comprehensive review of the pathophysiological mechanisms and links. *J Cardiol*. 2015;66(5):361-9. doi: 10.1016/j.jcc.2015.04.002.
- Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, et al. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res*. 2010;33(5):386-93. doi: 10.1038/hr.2010.9.
- Lin C, Pan C. Regulatory mechanisms of atrial fibrotic remodeling in atrial fibrillation. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2008;65:1489-508. doi: 10.1007/s00018-008-7408-8.
- Oleinik OA, Samoilova YG, Vorozhtsova IN, et al. Clinical and metabolic and molecular genetic mechanisms of cardiovascular complications of obesity. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2011; 26 (4): 16-22. (In Russian) [Олейник О.А., Самойлова Ю.Г., Ворожцова И.Н., и др. Клинико-метаболические и молекулярно-генетические механизмы формирования сердечно-сосудистых осложнений при ожирении. *Сибирский Медицинский Журнал*. 2011;26(4):16-22].
- Fantuzzi G. Health versus disease as the catalyst for biomedical research: the science of adipokines as a case in point. *Front Endocrinol*. 2014;5(136):1-3. doi: 10.3389/fendo.2014.00136.
- Goudis C, Korantzopoulos P, Ntalas I. Diabetes mellitus and atrial fibrillation: Pathophysiological mechanisms and potential upstream therapies. *International Journal of Cardiology*. 2015;184:617-22. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.052.
- Shkadova MG, Klaritskaya IL, Grigorenko EI. Obesity as a cause of obstructive sleep apnea and GERD. *Krymskiy Terapevticheskiy Zhurnal*. 2013; (2): 161-6. (In Russian) [Шкадова М.Г., Кларитская И.Л., Григоренко Е.И. Ожирение как причина синдрома обструктивного апноэ сна и ГЭРБ. *Крымский Терапевтический Журнал*. 2013;(2):161-6].
- Shamsheva D.Sh. Obstructive sleep apnea syndrome: state of the art. *Lechebnoe Delo*. 2014; (1): 1-13. (In Russian) [Шамшева Д.Ш. Синдром обструктивного апноэ сна: современное состояние проблемы. *Лечебное Дело*. 2014;(1):1-13].
- Yagmur J, Yetkin O, Cansel M. Assessment of atrial electromechanical delay and influential factors in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2012;16(1):83-8. doi: 10.1007/s11325-010-0477-6.
- Khawaja O, Bartz T, Ix JH, et al. Plasma free fatty acids and risk of atrial fibrillation (from the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 2012;110(2):212-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.03.010.
- Gizurarson S, Stahlman M, Omerovic E, et al. Atrial fibrillation in patients admitted to coronary care unit in western Sweden – focus on obesity and lipotoxicity. *J Electrocardiol*. 2015 Sep-Oct;48(5):853-60. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2014.12.010.
- Chubrieva SY, Glukhov NV, Zaichik AM. Adipose tissue as an endocrine regulator. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta*. 2008; 11 (1): 32-42. (In Russian) [Чубриева С.Ю., Глухов Н.В., Зайчик А.М. Жировая ткань как эндокринный регулятор. *Вестник Санкт-Петербургского Университета*. 2008;11(1):32-42].
- Gil A, María Aguilera C, Gil-Campos M, Cañete R. Altered signaling and gene expression associated with the immune system and inflammatory response in obesity. *Br J Nutr*. 2007 Oct;98 Suppl 1:S121-6. doi: 10.1017/S0007114507838050.
- Schwartz B. Inflammation of adipose tissue (part 1). Morphological and functional manifestations. *Problemy Endokrinologii*. 2009; 55 (4): 44-9. (In Russian) [Шварц В. Воспаление жировой ткани (часть 1). Морфологические и функциональные проявления. *Проблемы Эндокринологии*. 2009;55(4):44-9].
- Adiarto S, Emoto N, Iwasa N. Obesity-induced upregulation of myocardial endothelin-1 expression is mediated by leptin. *Biochemical and Biophysical Research Communication*. 2007;353:623-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.12.066.
- Fukui A, Takashi N, Nakada C. Role of leptin signaling in the pathogenesis of angiotensin II-mediated atrial fibrosis and fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(2):402-9. doi: 10.1161/CIRCEP.111.000104.
- Lin Y, Chen Y, Huang J. Leptin modulates electrophysiological characteristics and isoproterenol-induced arrhythmogenesis in atrial myocytes. *J Biomed Sci*. 2013;20:94. doi: 10.1186/1423-0127-20-94.
- Jacobsen M, Junker Mentzel C, Olesen A, et al. Altered Methylation Profile of Lymphocytes Is Concordant with Perturbation of Lipids Metabolism and Inflammatory Response in Obesity. *J Diabetes Res*. 2016;2016:8539057. doi: 10.1155/2016/8539057.
- Hatem S, Redheuil A, Gandjbakhch A. Cardiac adipose tissue and atrial fibrillation: the perils of adiposity. *Cardiovasc Res*. 2016;109(4):502-9. doi: 10.1093/cvr/cvw001.
- Wong C, Ganesan A, Selvanayagam J. Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future direction. *Eur Heart J*. 2016 Mar 1. pii: ehw045. doi: 10.1093/eurheartj/ehw045.

24. Gaborit B, Venteclef, Ancel P. et al. Human Epicardial adipose tissue has a specific transcriptomic signature depending on its anatomical peri-atrial, peri-ventricular, or peri-coronary location. *Cardiovasc Res.* 2015;108:62-73. doi: 10.1093/cvr/cvv208.
25. Lin Y, Chen Y, Chen S. Potential atrial arrhythmogenicity of adipocytes: Implications for the genesis of atrial fibrillation. *Med Hypotheses.* 2010;74(6):1026-9. doi: 10.1016/j.mehy.2010.01.004.
26. Chilukoti R, Giese A, Malenke W, et al. Atrial fibrillation and rapid acute pacing regulate adipocyte/adipositas-related gene expression in the atria. *International Journal of Cardiology.* 2014;187:604-13. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.072.
27. Stavrakis S, Nakagawa H, Po SS, et al. The role of the Autonomic Ganglia in Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2015;1(1-2):1-13. doi: 10.1016/j.jacep.2015.01.005
28. Guauque-Olarte S, Gaudreault N, Piché ME, et al. The Transcriptome of Human Epicardial, Mediastinal and Subcutaneous Adipose Tissues in Men with Coronary Artery Disease. *PLoS One.* 2011;6(5):e19908. doi: 10.1371/journal.pone.0019908.
29. Yang W, Xu L, Zhang H. Association of CETP and CRP gene polymorphisms with non-valvular Atrial Fibrillation in Chinese Han population. *Zhonghua Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2008; 25: 225-9.
30. Lim J, Iyer A, Liu L. Diet-induced obesity, adipose inflammation, and metabolic dysfunction correlating with PAR2 expression are attenuated by PAR2 antagonism. *FASEB J.* 2013;27(12):4757-67. doi: 10.1096/fj.13-232702.
31. GalalAzzam HA. Chapter 6. Thrombogenesis in Atrial Fibrillation. In: Liu T, ed. *Atrial Fibrillation - Mechanisms and Treatment.* InTech; 2013. P.138.

About the Authors

Oksana M. Drapkina – MD, PhD, Professor, Deputy Director for Research and Clinical Work, State Research Center for Preventive Medicine

Maria V. Nikolaeva – 5th Year Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, первый заместитель директора по научной и лечебной работе ГНИЦ ПМ

Николаева Мария Валерьевна – студентка 5 курса Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Использование дабигатрана этексилата при электрической кардиоверсии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий

Нина Александровна Новикова, Алексей Николаевич Воловченко*

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

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее частым кардиальным источником системной эмболии и кардиоэмболического инсульта. При выполнении электрической кардиоверсии данный риск значительно возрастает. Для подготовки к электрической кардиоверсии чаще всего используют антагонист витамина К – варфарин. Однако в течение последних лет все большее распространение получают новые пероральные антикоагулянты (НОАК) для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП. В рамках ретроспективного анализа пациентов, участвовавших в исследовании RE-LY, была показана возможность проведения плановой кардиоверсии на фоне приема дабигатрана. Частота инсульта и системной эмболии в течение 30 дней после кардиоверсии была низкой и значимо не различалась во всех группах. Таким образом, результаты исследования RE-LY позволяют проводить плановую и экстренную кардиоверсию на фоне приема дабигатрана. В дальнейшем данные результаты были подтверждены в других ретроспективных исследованиях и мета-анализах, результаты которых представлены в данной статье. Исследование X-VERT и субанализ исследования ARISTOTLE показали эффективность и безопасность ривароксабана и апиксабана при подготовке и проведении электрической кардиоверсии у больных с неклапанной ФП. Во всех опубликованных работах у большинства пациентов были использованы длительные схемы подготовки к кардиоверсии. В настоящее время не проведено специально спланированного исследования, направленного непосредственно на оценку эффективности НОАК при подготовке и выполнении электрической кардиоверсии, и, в частности дабигатрана, у пациентов с ФП. Поэтому остается ряд вопросов, таких как безопасность и эффективность дабигатрана на фоне коротких схем подготовки перед электрической кардиоверсией.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, электрическая кардиоверсия, варфарин, дабигатран.

Для цитирования: Новикова Н.А., Воловченко А.Н. Использование дабигатрана этексилата при электрической кардиоверсии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(5):590-594. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-590-594

Dabigatran Etxilate in the course of Electrical Cardioversion in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation

Nina A. Novikova, Alexey N. Volovchenko*

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

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac cause of systemic embolism and cardioembolic stroke. The risk of thromboembolic complications increases significantly when performing for electrical cardioversion. Vitamin K antagonists (warfarin) more often used to prepare for electrical cardioversion. However lately new oral anticoagulants (NOAC) are becoming more common for the prevention of thromboembolic events in patients with AF. Possibility to perform planned cardioversion while receiving dabigatran has been shown in a retrospective analysis of patients from the RE-LY study. The incidence of stroke and systemic embolism within 30 days after cardioversion was low and did not differ significantly in all groups. Thus, the results of the RE-LY study allow performing the planned and emergency cardioversion in patients receiving dabigatran. These results were later confirmed in other retrospective studies and meta-analyses that are presented in this article. The X-VERT study and sub-analysis of the ARISTOTLE study showed the efficacy and safety of rivaroxaban and apixaban in preparation and performance of electrical cardioversion in patients with non-valvular AF. Long-term preparation courses for the cardioversion were used in the majority of patients in all published papers. By the present time a specially designed study directly aimed at assessing the NOAC effectiveness, in particular, dabigatran, in preparing and performing electrical cardioversion was not carried out in patients with AF. Some questions about the safety and efficacy of dabigatran during short preparation courses before electrical cardioversion remain.

Key words: atrial fibrillation, electrical cardioversion, warfarin, dabigatran.

For citation: Novikova N.A., Volovchenko A.N. Dabigatran Etxilate in the course of Electrical Cardioversion in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(5):590-594. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-590-594

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

Введение

Один из важнейших аспектов лечения больных с фибрилляцией (ФП) и трепетанием предсердий (ТП) – восстановление синусового ритма. С одной стороны некоторые исследования показали, что тактика контроля

ритма не имеет существенных преимуществ в улучшении прогноза перед тактикой контроля частоты [1-3], с другой стороны, электрическая кардиоверсия остается одной из самых востребованных процедур у данной категории больных.

Главной проблемой при выполнении кардиоверсии является высокий риск тромбоэмболических осложнений (ТЭО), частота которых составляет 1-2% [4],

Received / Поступила: 20.10.2016

Accepted / Принята в печать: 21.10.2016

причем риск инсульта сопоставим у больных с пароксизмальной и персистирующей ФП [5]. При подготовке к проведению кардиоверсии у больных с длительностью ФП более 48 час возможны два подхода для профилактики ТЭО. Одним из подходов, по данным наблюдательных когортных исследований, является назначение антагонистов витамина К (АВК) с целевым МНО 2,0-3,0 в течение, по крайней мере, 3-х нед перед кардиоверсией. Второй подход – непосредственное исключение внутрисердечного тромбоза, включая ушко левого предсердия, с помощью чреспищеводной эхокардиографии (ЭХО-КГ) с сокращенным сроком антикоагулянтной подготовки перед кардиоверсией [6]. Прием АВК должен быть продолжен в течение минимум 4 нед после кардиоверсии из-за риска тромбоза эмболии в связи с дисфункцией левого предсердия после восстановления синусового ритма.

Новые пероральные антикоагулянты при проведении электрической кардиоверсии

В исследовании X-VERT (Rivaroxaban versus vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation; n=1584) изучалась эффективность ривароксабана при проведении электрической кардиоверсии [7]. Показано, что применение ривароксабана в дозе 20 мг 1 р/д эффективно и безопасно при подготовке и проведении электрической кардиоверсии у больных с неклапанной ФП. Продолжительность приема ривароксабана до кардиоверсии составила 1-5 дней в группе «ранней» кардиоверсии и 21-25 дней в группе «отложенной» кардиоверсии. Частота ТЭО и различных кровотечений была сопоставима в группах варфарина и ривароксабана. Однако в данном исследовании количество пациентов было недостаточным для доказательства не меньшей эффективности ривароксабана в сравнении с варфарином при проведении кардиоверсии у больных ФП.

В опубликованных ретроспективных исследованиях также показана возможность проведения плановой кардиоверсии на фоне приема дабигатрана этексилата (далее дабигатран). Но остается неясным, можно ли использовать дабигатран для коротких схем подготовки перед кардиоверсией.

Исследование RE-LY (Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation) показало эффективность и безопасность использования дабигатрана в дозах 150 мг дважды/сут и 110 мг дважды/сут в сравнении с варфарином для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с неклапанной ФП. В 2011 г. был опубликован ретроспективный анализ пациентов, участвовавших в исследовании RE-LY, которым выполняли электрическую кардиоверсию. Это было первым опытом применения нового перорального антикоагулянта при электрической кардиоверсии [8].

В этот анализ были включены все пациенты, которым выполняли электрическую кардиоверсию во время их участия в исследовании RE-LY. Для безопасности пациентов проводилась чреспищеводная ЭХО-КГ, если кардиоверсия была запланирована в течение первых 60 дней после рандомизации. При обнаружении тромба в левом предсердии кардиоверсия, естественно, не проводилась. Перед каждой кардиоверсией были собраны следующие данные: антитромботическая терапия до и после кардиоверсии (<3 или ≥3 нед); время в часах после приема последней дозы дабигатрана перед кардиоверсией; использование других антикоагулянтов или комбинации ацетилсалициловой кислоты (АСК) и клопидогрела. Также фиксировались результаты чреспищеводной ЭХО-КГ, если она проводилась, а именно – обнаружение спонтанного эхо-контрастирования или тромбоза левого предсердия. Основными конечными точками являлись инсульт или системная эмболия, большие кровотечения в течение 30 дней после выполнения электрической кардиоверсии. Инсульт определялся как внезапное появление очаговой неврологической симптоматики и классифицировался как ишемический, геморрагический или неопределенный. Геморрагическая трансформация ишемического инсульта не считалась геморрагическим инсультом. Внутрочерепные кровоизлияния включали в себя геморрагический инсульт и субдуральное или субарахноидальное кровоизлияние. Системная эмболия была определена как окклюзия сосудов большого круга кровообращения, документально подтвержденная с помощью ангиографии, при хирургических вмешательствах или вскрытии. Большие кровотечения определялись как снижение уровня гемоглобина, по меньшей мере, на 20 г/л, переливание как минимум двух единиц крови или симптоматическое кровотечение в критической области или органе.

Всего в рамках исследования RE-LY было выполнено 1983 кардиоверсии. Все пациенты были разделены на 3 группы: 664 пациента получали варфарин, 672 – дабигатран в дозе 150 мг дважды/сут, 647 – дабигатран в дозе 110 мг дважды/сут. Согласно протоколу исследования кардиоверсия выполнялась после как минимум 3-х нед приема антикоагулянта у 85,5% пациентов в группе варфарина, у 79,2% пациентов в группе дабигатрана-150 и у 76,4% – в группе дабигатрана-110 (дабигатран-110 по сравнению с варфарином, $p < 0,0001$; дабигатран-150 по сравнению с варфарином, $p = 0,002$). Менее 10% пациентов получало АСК или двойную антиагрегантную терапию, низкомолекулярные гепарины, нефракционированный гепарин. Большинство пациентов продолжали участие в исследовании RE-LY после проведения кардиоверсии (85,8%, 88,7% и 94,3% в группах дабигатрана-110, дабигатрана-150 и варфарина). Большинство кардиоверсий были

электрические: 85,6%, 81,9%, и 83,3% в группах дабигатрана-110, дабигатрана-150 и варфарина, соответственно. Остальные были фармакологические, за исключением двух спонтанных кардиоверсий в группе дабигатрана-110. Восстановление синусового ритма была достигнуто при выписке у 87,5%, 88,7% и 89,6% пациентов в группах дабигатрана-110, дабигатрана-150 и варфарина, соответственно. Чреспищеводное ЭХО-КГ проводили до кардиоверсии чаще у пациентов в группе дабигатрана, чем у тех, кто получал варфарин (25,5%, 24,1% и 13,3% в группах дабигатрана-110, дабигатрана-150, и варфарина; дабигатран-110 по сравнению с варфарином, $p < 0,0001$; дабигатран-150 по сравнению с варфарином, $p < 0,0001$). Разницы в частоте спонтанного эхо-контрастирования (21,2%, 27,2% и 31,8% в группах дабигатрана-110, дабигатрана-150 и варфарина, соответственно) или тромбоза ушка левого предсердия (1,8%, 1,2% и 1,1%, соответственно) не отмечалось.

Частота инсульта и системной эмболии в течение 30 дней после кардиоверсии была низкой: 0,77% в группе дабигатрана-110, 0,30% в группе дабигатрана-150 и 0,60% в группе варфарина, и значимо не различалась во всех группах (дабигатран-110 по сравнению с варфарином, $p = 0,71$; дабигатран-150 по сравнению с варфарином, $p = 0,45$). Частота инсульта и системной эмболии была схожей между пациентами, которым проводили чреспищеводное ЭХО-КГ перед кардиоверсией и теми, кому этого исследования не проводили. В группе дабигатрана-150 не отмечено ни одного инсульта, в группе дабигатрана-110 частота инсультов и системных эмболий составила 0,61%, а в группе варфарина – 1,14% (дабигатран-110 по сравнению с варфарином, $p = 0,65$; дабигатран-150 по сравнению с варфарином, $p = 0,17$). Среди пациентов, которым не проводили чреспищеводное ЭХО-КГ перед кардиоверсией, частота инсультов также значимо не различалась (дабигатран-110 по сравнению с варфарином, $p = 0,54$; дабигатран-150 по сравнению с варфарином, $p = 0,75$). Значения p были 0,71 и 0,40 в группах дабигатрана-110 и дабигатрана-150, что приводит к 30-дневной вероятности выживания – 0,994 и 0,997, соответственно. Первые 3 события в группах дабигатрана-110 и варфарина произошли в течение первых 5 дней после кардиоверсии, в то время как первое событие в группе дабигатрана-150 произошло на 13-й день. Большие кровотечения были редкими во всех группах (1,7%, 0,6%, и 0,6% в группах дабигатрана-110, дабигатрана-150 и варфарина, соответственно).

Кардиоверсия впервые проводилась 1270 пациентам (413, 421, 436 пациентов в группах дабигатрана-110, дабигатрана-150 и варфарина). Полученные результаты были схожими с результатами основного исследования. Частота инсульта и системной эмболии составила 0,48% в группе дабигатрана-110, 0,48% в груп-

пе дабигатрана-150 и 0,46% в группе варфарина (дабигатран-110 по сравнению с варфарином, $p = 0,96$; дабигатран-150 по сравнению с варфарином, $p = 0,97$). Частота больших кровотечений также была низкой (2,66%, 0,48% и 0,46% в группах дабигатрана-110, дабигатрана-150 и варфарина, соответственно; дабигатран-110 по сравнению с варфарином, $p = 0,009$; дабигатран-150 по сравнению с варфарином, $p = 0,97$).

Из этого исследования был сделан вывод, что частота инсультов и системных эмболий, а также кровотечений после кардиоверсии была низкой как в группе дабигатрана, так и в группе варфарина. Используемые в исследовании результаты отчетов не содержали полную информацию, например, такие параметры, как размер левого предсердия, наличие и тяжесть митральной регургитации, размер и подвижность тромба. Данные этого ретроспективного анализа являются одними из самых крупных по опыту применения дабигатрана при электрической кардиоверсии. Результаты исследования RE-LY дают возможность проводить плановую и экстренную кардиоверсию на фоне приема дабигатрана, что отражено в инструкции к препарату и отечественных рекомендациях.

К настоящему времени опубликовано еще несколько ретроспективных исследований и мета-анализов.

Kalejs и соавт. проанализировали результаты исследования, в котором 868 пациентам с неклапанной ФП выполняли электрическую кардиоверсию на фоне антикоагулянтной терапии варфарином или дабигатраном [9]. Средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc составил $3,1 \pm 1,8$. 481 пациенту (55,41%) был назначен дабигатран 150 мг дважды/сут за 21 день до кардиоверсии, а 387 пациентов (44,59%) получали варфарин с целевыми значениями МНО 2,0-3,0. Чреспищеводное ЭХО-КГ выполнялось в обеих группах только пациентам с 3 и более баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc. В 98,2% случаев был восстановлен синусовый ритм. Среднее время перед проведением кардиоверсии составило в группе дабигатрана 25 дней, варфарина – 35 дней. Тромбоз левого предсердия был обнаружен перед кардиоверсией у 6 пациентов из группы дабигатрана и у 9 пациентов из группы варфарина. Этим больным антикоагулянтная терапия проводилась еще в течение мес с последующим повторным проведением чреспищеводного ЭХО-КГ. У 2 пациентов из каждой группы через мес было отмечено отсутствие тромбоза левого предсердия. Частота инсульта и системных эмболий через 90 дней была меньше в группе дабигатрана (0,1%), чем в группе варфарина (0,7%), причем события в группе дабигатрана случились после отмены препарата, а в группе варфарина – во время приема антикоагулянта. Не было различий в частоте неблагоприятных исходов в обеих группах в зависимости от проведения чреспищеводной ЭХО-КГ. Также было отмечено значительно меньшее количество значимых

кровотечений в группе дабигатрана по сравнению с группой варфарина (0,6% против 2,8%, соответственно; $p < 0,04$). Таким образом, был сделан вывод, что дабигатран является эффективной и разумной альтернативой варфарину для подготовки пациентов, которым планируется электрическая кардиоверсия.

В другой работе этих же авторов была показана эффективность двух доз дабигатрана (150 мг дважды/сут и 110 мг дважды/сут) в сравнении с варфарином у пациентов с высоким риском ТЭО (частота последних составила 0,1%; 0,1% и 1,5%, соответственно; $p < 0,01$), которым планировалось проведение электрической кардиоверсии [10]. В данном исследовании исследуемый препарат большому количеству пациентов назначался не менее чем за 21 день до проведения электрической кардиоверсии (59,9% пациентов в группе дабигатрана и 40,1% в группе варфарина).

В ретроспективном анализе Johansson и соавт. у 631 пациента, у которых в качестве антикоагулянтной терапии при подготовке к электрической кардиоверсии использовали дабигатран, была зарегистрирована низкая частота ТЭО [11]. При этом чреспищеводная ЭХО-КГ выполнялась достаточно редко. Антикоагулянтная терапия была назначена впервые 570 пациентам, средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc составил $2,0 \pm 1,5$. У 94% пациентов дабигатран был назначен в дозе 150 мг дважды/сут, а медиана от назначения дабигатрана до проведения кардиоверсии составила $32,0 \pm 15$ дней. В 91% случаев был восстановлен синусовый ритм. Первичной конечной точкой на 30-й день являлось развитие тромбоемболических осложнений, частота которых составила 0,53% [95% доверительный интервал (ДИ) 0,18-1,54].

В небольшом исследовании Yadlapati и соавт. использовали новые пероральные антикоагулянты (НОАК), дабигатран (57% пациентов) и ривароксабан (43% пациентов) для подготовки и выполнения электрической кардиоверсии у больных с неклапанной ФП [12]. Всего в исследовании приняли участие 53 пациента, критерием включения в исследование был прием исследуемых препаратов не менее 3-х нед до проведения электрической кардиоверсии. В течение 60-дневного наблюдения после выполнения электрической кардиоверсии ни у одного больного не было отмечено ни тромбоемболических осложнений, ни кровотечений. Однако стоит отметить, что пациенты в данном исследовании имели низкий риск тромбоемболических осложнений ($1,2 \pm 1,1$ балла по CHADS₂).

Опубликовано несколько мета-анализов, в которые были включены исследования, изучавшие применение НОАК при выполнении кардиоверсии у пациентов с неклапанной ФП [13, 14]. Во всех исследованиях, включенных в мета-анализ, в большинстве случаев использовали стратегию «отложенной» кардиоверсии

после как минимум 3-х нед антикоагулянтной подготовки. В одном из них исследованы 4 крупные работы, в которые было включено 35 12 пациентов. Риск ишемического инсульта и системных эмболий при применении НОАК не отличался от такового при использовании варфарина [относительный риск (ОР) 0,60; 95% ДИ 0,20–1,80]. Частота значимых кровотечений в группе НОАК также не отличалась от варфарина (ОР 1,27; 95% ДИ 0,58–2,81). Основные выводы данного мета-анализа – НОАК столь же безопасны, как и АВК в профилактике инсульта или системной эмболии, а частота первичных событий в обеих группах оказалась крайне мала (19 события на 3500 пациентов).

В 2015 г. опубликована работа с анализом 5320 результатов проведенных электрических кардиоверсий на фоне приема различных антикоагулянтных препаратов [15]. Варфарин использовали в качестве перипроцедурного антикоагулянта у 3,721 (80,1%) больных, дабигатран – у 719 (15,5%) больных, ривароксабан – у 159 (3,4%) пациентов, апиксабан – у 48 (1,0%). Срок от назначения перорального антикоагулянта до проведения электрической кардиоверсии в данной работе также составлял не менее 3-х нед. НОАК чаще назначались пациентам мужского пола (77,6% против 68,8%; $p < 0,001$). Варфарин чаще был использован у пожилых пациентов (средний возраст 67 ± 12 против 65 ± 11 лет; $p < 0,001$), у них чаще выявлялась низкая фракция выброса левого желудочка ($48 \pm 14\%$ против $51 \pm 12\%$; $p < 0,001$), ишемическая болезнь сердца (30,7% против 21,3%; $p < 0,001$), застойная сердечная недостаточность (18,6% против 11,6%; $p < 0,001$), хронические заболевания почек (6,9% против 2,3%; $p < 0,001$), сахарный диабет (17,3% против 14%; $p = 0,02$), артериальная гипертензия (46,2% против 38,2%; $p < 0,001$), транзиторная ишемическая атака (2,7% против 1,4%; $p = 0,02$). При этом 77,2% больных, получавших НОАК, имели 0-2 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc, а в группе варфарина – только 61,8% больных ($p < 0,001$). Чреспищеводная ЭХО-КГ выполнялась лишь у 23,6% пациентов, в остальных случаях проводили подготовку в течение не менее 3-х нед до процедуры. Частота ТЭО составила 0,97% на фоне приема варфарина и 1,62% – на фоне приема НОАК ($p = 0,110$). Частота всех кровотечений составила 1,02% против 0,50% в группах варфарина и НОАК ($p = 0,247$). В группе дабигатрана частота всех кровотечений значимо не отличалась от частоты кровотечений в группе всех НОАК. Частота ТЭО в группе дабигатрана была незначимо выше – 1,67% ($p = 0,112$), а частота всех кровотечений незначимо ниже – 0,70% ($p = 0,534$) по сравнению с варфарином. Основной вывод данного анализа заключался в том, что частота использования НОАК при выполнении кардиоверсии возросла и достигла более трети всех процедур, при этом их использование представляется безопасным и эф-

фективным по сравнению с варфарином, учитывая низкие показатели тромбоэмболических и геморрагических осложнений.

В датский национальный регистр было включено 1230 пациентов с впервые выявленной неклапанной фибрилляцией предсердий, которым планировалось проведение электрической кардиоверсии [16]. 37% пациентов (n=456) получали дабигатран и 63% (n=774) – варфарин. Медиана времени до кардиоверсии составила 4,0 (межквартильный диапазон 2,9 до 6,5) и 6,9 (межквартильный диапазон 3,9 до 12,1) нед в группах дабигатрана и варфарина, соответственно, отношение шансов (ОШ) кардиоверсии в течение первых 4 нед составила 2,3 (95% ДИ 1,7-3,1) в пользу дабигатрана. Чреспищеводное ЭХО-КГ проводилось у 26 (6%) пациентов в группе дабигатрана и у 40 (5%) – в группе варфарина. Кумулятивная частота комбинированной конечной точки (инсульт, кровотечение или смерть) составили 2,0% и 1,0% после 30 нед терапии в группах варфарина и дабигатрана, соответственно (ОР 1,33; 95% ДИ 0,33-5,42). Кумулятивная частота повторной госпитализации с ФП после 30 нед составила 9% в группе варфарина и 11% – в группе дабигатрана.

Заключение

Несмотря на большую эффективность, применение варфарина имеет ограничения, что усложняет его ис-

пользование, удлиняет сроки подготовки к кардиоверсии, не всегда является экономически выгодным. Непредсказуемые фармакокинетика и фармакодинамика, связанные с генетическим полиморфизмом, диетическими особенностями, многочисленными лекарственными взаимодействиями приводят к трудностям подбора и поддержания целевых значений МНО. Данным проблем лишена группа так называемых «новых пероральных антикоагулянтов», одним из первых среди которых стал дабигатран. На основании данных субанализа исследования RE-LY, других ретроспективных работ и мета-анализов дабигатран одобрен для профилактики кардиоэмболических событий у пациентов с неклапанной ФП. Однако, доказательств эффективного и безопасного применения прямого ингибитора тромбина дабигатрана при подготовке и выполнении кардиоверсии недостаточно, так как данная проблема стала актуальной сравнительно недавно, и большинство исследований представляют собой ретроспективный анализ ранее проведенных процедур.

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана Берингер Ингельхайм, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. Help to publish of the article provided Boehringer Ingelheim, but it did not affect his own opinion of the authors.

References / Литература

1. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347:1825-33. doi:10.1056/NEJMoa021375.
2. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. for the Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358:2667-77. doi: 10.1056/NEJMoa0708789.
3. Van Gelder I, Hagens V, Bosker Hm, al. Comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347:1834-50. doi: 10.1056/NEJMoa021375.
4. Arias MA, Casares-Medrano J, Pachón M, Puchol A. Silent embolism after electrical cardioversion of atrial fibrillation: what does brain magnetic resonance imaging provide? *Rev Esp Cardiol* 2012;65:489. doi:10.1016/j.recesp.2011.12.010.
5. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2010;31: 967-75. doi: 10.1093/eurheartj/ehn599.
6. Klein A, Grimm R, Murray D, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2001;344:1411-20. doi: 10.1056/NEJM200105103441901.
7. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2014;35(47):3346-55. doi: 10.1093/eurheartj/ehu367.
8. Nagarakanti R, Ezekowitz M, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation.* 2011; 123: 131-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.977546.
9. Kalejs O, Sakne S, Litunenko O, et al. Safety and efficacy of Dabigatran versus Warfarin in patients with persistent and long-acting atrial fibrillation undergoing electrical cardioversion. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(12_S):A328. doi:10.1016/S0735-1097(14)60328-4.
10. Kalejs O, Sakne S, Litunenko O, et al. Two dosages Dabigatran versus Warfarin in patients with high risk of stroke and embolism undergoing electrical cardioversion with persistent and long-acting atrial fibrillation. *Am Coll Cardiol.* 2015;65(10_S):A353. doi:10.1016/S0735-1097(15)60353-9.
11. Johansson AK, Juhan V, Engdahl J, et al. Is one month treatment with dabigatran before cardioversion of atrial fibrillation sufficient to prevent thromboembolism? *Europace.* 2015;17(10):1514-7. doi: 10.1093/europace/euv123.
12. Yadlapati A, Groh C, Passman R. Safety of short-term use of dabigatran or rivaroxaban for direct-current cardioversion in patients with atrial fibrillation and atrial flutter. *Am J Cardiol.* 2014;113(8):1362-3. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.12.044.
13. Caldeira D, Costa J, Ferreira JJ, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the cardioversion of patients with atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Clin Res Cardiol.* 2015;104(7):582-90. doi: 10.1007/s00392-015-0821-8.
14. Law EH, Gordon W. Target-specific oral anticoagulants in patients undergoing cardioversion. *Am J Health Syst Pharm.* 2014;71(14):1171-6. doi: 10.2146/ajhp130548.
15. Coleman C, Khalaf S, Mould S, et al. Novel Oral Anticoagulants for DC Cardioversion Procedures: Utilization and Clinical Outcomes Compared with Warfarin. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2015;38(6):731-7. doi: 10.1111/pace.12618.
16. Pallisgaard JL, Lindhardt TB, Hansen ML, et al. Cardioversion and Risk of Adverse Events with Dabigatran versus Warfarin-A Nationwide Cohort Study. *PLoS One.* 2015;10(10):e0141377. doi: 10.1371/journal.pone.0141377.

About the Authors:

Nina A. Novikova – MD, PhD, Professor of Chair of Emergency and Preventive Cardiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Alexey N. Volovchenko – MD, Physician of Intensive Care Unit №1, University Clinical Hospital №1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Сведения об авторах:

Новикова Нина Александровна – д.м.н., профессор кафедры неотложной и профилактической кардиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Воловченко Алексей Николаевич – врач отделения реанимации и интенсивной терапии №1, Университетская клиническая больница №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Возможности современной антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной этиологией фибрилляции предсердий и хронической болезнью почек

Ирина Сергеевна Даабуль, Анастасия Андреевна Соколова,
Дмитрий Александрович Напалков*

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

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) в популяции весьма велика и продолжает расти. По существующей в настоящее время статистике ее распространенность достигает примерно 2%, что вдвое больше, чем считалось в последнее десятилетие. Распространенность ФП у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) составляет от 11 до 22% (по другим данным – 15-20%) и увеличивается с возрастом, значительно превосходя таковую в общей популяции среди всех возрастных групп. Абсолютное большинство пациентов с ФП нуждаются в проведении терапии антикоагулянтами для профилактики ишемического инсульта и системных тромбоэмболий. Однако при сочетании ФП с ХБП, помимо увеличения частоты инсультов и тромбоэмболических осложнений, значительно увеличивается и частота серьезных кровотечений, что существенно затрудняет подбор адекватной антикоагулянтной терапии в такой ситуации. Много лет антагонисты витамина К были единственными представителями класса антикоагулянтов для долгосрочной терапии при ФП. Их общеизвестные недостатки (узкое терапевтическое окно, необходимость частого лабораторного контроля, многочисленные межлекарственные и диетические взаимодействия, непредсказуемость фармакодинамики и фармакокинетики у отдельных пациентов) способствовали поиску новых, более удобных в использовании препаратов. Прямые пероральные антикоагулянты оказались проще в применении, а по результатам основных исследований не уступали или превосходили варфарин в отношении баланса эффективности и безопасности. Однако у пациентов со сниженной функцией почек они специально не изучались. В настоящем обзоре литературы рассматриваются особенности современной антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии и ХБП. Анализируется возможность максимально безопасного применения антикоагулянтной терапии у пациентов со снижением клиренса креатинина.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий неклапанной этиологии, хроническая болезнь почек, варфарин, прямые пероральные антикоагулянты, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, атеросклероз почечных артерий.

Для цитирования: Даабуль И.С., Соколова А.А., Напалков Д.А. Возможности современной антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной этиологией фибрилляции предсердий и хронической болезнью почек. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(5):595-602. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-5-595-602

Features of Modern Anticoagulant Therapy in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease

Irina S. Daabul, Anastasiya A. Sokolova, Dmitry A. Napalkov*

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

Prevalence of atrial fibrillation (AF) in population is very high and continues to grow. According to the existing statistics its prevalence reaches about 2% so it is twice more, than it was considered in the last decade. Prevalence of AF among patients with chronic kidney disease (CKD) varies from 11 to 22% (according to other data – from 15 to 20%) and increases with age, considerably surpassing that in the general population among all age groups. Vast majority of patients with AF need in treatment with anticoagulants to prevent an ischemic stroke and systemic thromboembolisms. However, in case of combination AF and CKD, in addition to increase in frequency of strokes and the thromboembolic events, also the frequency of major bleedings significantly increases that considerably complicates the choice of adequate anticoagulant therapy in such situation. Many years the vitamin K antagonists were the only representatives of a class of anticoagulants for long-term therapy in patients with AF. Their well-known deficiencies (a narrow therapeutic window, need of frequent laboratory control, numerous drug-drug and dietary interactions, unpredictability of a pharmacodynamics and pharmacokinetics at certain patients) promoted search of new medicines, more convenient in use. Direct oral anticoagulants were easier to use, and by results of the main studies didn't yield or exceeded warfarin concerning balance of efficiency and safety. However, they were not specially studied in patients with the reduced kidney function. Features of modern anticoagulant therapy in patients with the nonvalvular AF and CKD are considered in the review. The possibility of the safest use of anticoagulants for patients with decreased creatinine clearance is analyzed.

Keywords: nonvalvular atrial fibrillation, chronic kidney disease, warfarin, direct oral anticoagulants, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, renal arteries atherosclerosis.

For citation: Daabul I.S., Sokolova A.A., Napalkov D.A. Features of Modern Anticoagulant Therapy in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(5):595-602. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-595-602

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

Received / Поступила: 01.09.2016

Accepted / Принята в печать: 12.09.2016

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее часто встречаемая аритмия в современной кардиологической практике, требующая пристального внимания врачей в связи с высокой угрозой развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Распространенность ФП в популяции весьма велика и продолжает расти. По существующей в настоящее время статистике ее распространенность достигает примерно 2%, что вдвое больше, чем считалось в последнее десятилетие [1]. По прогнозам экспертов ожидается, что к 2030 г. в Европе будет проживать 14-17 млн человек с ФП, а в Америке к 2050 г. – более 12 млн. Аналогичных данных по Российской Федерации нет. Такой рост распространенности ФП можно объяснить, прежде всего, увеличением продолжительности жизни пациентов, а также тем, что зачастую ФП является не самостоятельной нозологией, а осложняет течение основного кардиологического заболевания. По данным российских рекомендаций по диагностике и лечению пациентов с ФП (2012) наиболее часто ассоциируемыми с данной аритмией состояниями являются: структурные заболевания сердца, артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), различные виды кардиомиопатий, поражение клапанов сердца, врожденные пороки сердца, ишемическая болезнь сердца (ИБС), нарушение функции щитовидной железы, сахарный диабет (СД), ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), синдром обструктивного апноэ во сне и хроническая болезнь почек, последняя в списке, но широко распространенная (от 10 до 15%) среди данного пула пациентов [2]. Распространенность ФП значимо увеличивается с возрастом, варьируя от 0,12 до 0,16% у лиц моложе 50 лет и от 10 до 17% у лиц старше 80 лет [1]; последние с большой вероятностью также имеют сниженную функцию почек.

Распространенность хронической болезни почек (ХБП) среди всего населения сопоставима с распространенностью АГ, сахарного диабета (СД), метаболического синдрома (МС) и ожирения. По данным экспертов признаки повреждения почек и/или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выявляют, как минимум, у каждого десятого представителя общей популяции [3]. Распространенность ФП у пациентов с ХБП составляет от 11 до 22% (по другим данным 15-20%) и увеличивается с возрастом, значительно превосходя таковую в общей популяции среди всех возрастных групп [1, 4]. По данным исследования ARIC [5] ФП более чем в два раза чаще развивалась у пациентов с СКФ от 15 до 29 мл/мин по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек независимо от наличия других факторов риска возникновения ФП. Существуют также данные о наличии антикоагулянт-ассоциированной нефропа-

тии: в клинике ее частота составляет 20,5% в общей популяции пациентов и 33% – у пациентов с развившейся ХБП до начала приема антикоагулянтов [6].

Между тем в шкале оценки риска кровотечений HAS-BLED учитывается только наличие поздних стадий ХБП (IV-V) (диализ, трансплантация почки в анамнезе или сывороточный креатинин ≥ 200 мкмоль/л), тогда как при расчете по шкале CHA₂DS₂-VASc функция почек как фактор риска ТЭО не упоминается. В шкалах для оценки риска кровотечений при ФП ATRIA и HEMORR₂HAGES и шкале оценки риска ТЭО R₂CHADS₂ [7] оценивается функция почек, но эти шкалы на сегодняшний день не входят в актуальные рекомендации по ведению больных с ФП. Ранние стадии ХБП (I-III) не фигурируют ни в одной из современных шкал. Вместе с тем хорошо известно, что при прогрессировании ХБП и сочетании ее с ФП существенно нарастают риски серьезных кровотечений, инсультов и других тромбоэмболических осложнений (ТЭО), любых коронарных событий, увеличивается общая смертность. Хроническая болезнь почек существенно изменяет фармакокинетику лекарственных средств, экскретируемых почками, к которым в той или иной степени относятся все антикоагулянты. Этот факт существенно осложняет подбор адекватной антикоагулянтной терапии в данной когорте больных, а многие ее просто не получают из-за боязни развития нежелательных побочных явлений. Тем не менее, абсолютное большинство пациентов с ХБП нуждаются в проведении терапии антикоагулянтами для профилактики жизнеугрожающих осложнений ФП. В таких условиях приходится «балансировать» при выборе как самих препаратов, так и их доз, чтобы не навредить пациенту.

Много лет антагонисты витамина К (АВК) были единственными представителями класса антикоагулянтов для долгосрочной терапии при ФП. Их общеизвестные недостатки (узкое терапевтическое окно, необходимость частого лабораторного контроля, многочисленные межлекарственные и диетические взаимодействия, непредсказуемость фармакодинамики и фармакокинетики у отдельных пациентов, медленное начало и прекращение действия) способствовали поиску новых, более удобных в использовании препаратов. Прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК) оказались проще в применении, а по результатам основных исследований не уступали и/или превосходили варфарин при сопоставлении соотношения эффективности и безопасности. В тоже время ППОАК продемонстрировали способность не только влиять на коагуляционный каскад, но и модифицировать воспалительные реакции, в которых принимают участие факторы свертывания (IIa, Xa). В исследованиях на мышах была показана возможность ППОАК замедлять развитие атеросклероза. Среди пациентов с фибрилляцией

предсердий неклапанной этиологии (ФПНЭ), получающих антикоагулянтную терапию, наличие прогрессирующего атеросклероза и ХБП, в основе патогенеза которых лежат хроническое воспаление и эндотелиальная дисфункция, являются важными факторами, влияющими на качество и продолжительность жизни. Дополнительные свойства ППОАК, направленные на замедление прогрессирования атеросклероза почечных сосудов, в сравнении с варфарином, могут стать серьезным преимуществом для дальнейшего использования данной группы препаратов. Тенденции современной фармакологии заключаются в поисках не прямых (дополнительных) свойств ППОАК, способных повлиять на выбор конкретного препарата в той или иной клинической ситуации.

Терапия антагонистами витамина К у пациентов с хронической болезнью почек, прошлое и настоящее

Варфарин, как самый доступный и распространенный представитель группы АВК, широко применяется при ФП. Причем в отдельных клинических ситуациях АВК являются единственно разрешенными к длительному применению антикоагулянтами. Большой клинический опыт применения антагонистов витамина К у больных с ХБП дал основание применять их с осторожностью у больных с умеренным и выраженным снижением клиренса креатинина, в том числе ниже 30 мл/мин [2]. Данные рекомендации сохраняют свою актуальность до настоящего времени. Однако по мере снижения функции почек поддерживать МНО в целевом диапазоне становится сложнее, в связи с чем существенно возрастает риск возникновения серьезных кровотечений. Накопление новых данных об участии АВК в процессах прогрессирования атеросклероза в будущем, возможно, изменят существующие на сегодня рекомендации.

Первые предположения о наличии внепеченочных эффектов антагонистов витамина К появились в 1970-х гг., когда было установлено, что у женщин, принимавших варфарин с 6-й по 12-ю нед беременности, рождались дети с тяжелыми костными аномалиями (точечной хондродисплазией) [8]. По современным представлениям АВК подавляют не только активацию витамин К-зависимых факторов свертывания, препятствуя тромбообразованию, но и внепеченочных витамин К-зависимых белков. Один из таких белков – матриксный Gla-протеин (Matrix Gla Protein, MGP), синтезируется преимущественно хондроцитами и гладкомышечными клетками сосудистой стенки, имеет молекулярную массу 10,6 кДа, состоит из 84 аминокислотных остатков, содержащих 5 остатков γ -карбоксиглутаминовой кислоты (Gla) и является мощным витамин-К зависимым ингибитором кальцификации мяг-

ких тканей, хрящей и структур сосудистой стенки [9]. При его абсолютной или относительной недостаточности активизируется и быстро прогрессирует кальцификация указанных выше структур, что является одним из побочных эффектов длительной терапии АВК.

В середине 1990-х гг. проводились исследования избыточной кальцификации сосудов у трансгенных мышей с дефицитом матриксного Gla-протеина: все особи погибали в возрасте 6-8 нед после рождения из-за массивной кальцификации и разрыва кровеносных сосудов [10]. Price P.A. и соавт. также в исследованиях на мышцах показали влияние приема варфарина в течение 2-х нед на кальцификацию магистральных артерий и аортального клапана [11]. Leon J. Schurgers с коллегами в 2004 г. сравнивали степень кальцификации 45 аортальных клапанов, удаленных в ходе рутинных операций по их замене в связи с аортальным стенозом или недостаточностью у пациентов, получавших до операции лечение АВК (прием маркумара в среднем в течение 25 мес с целевым МНО в диапазоне 2,0-3,0), и не получавших такового. Площадь кальцификации выражалась в процентах от общей площади клапана и различалась между группами более чем в 2 раза: 16% и 37% у нелеченых пациентов и у получавших ранее лечение АВК, соответственно ($p < 0,02$) [8]. Немного позднее Koos и соавт. получили аналогичные результаты при исследовании кальцификации аортальных клапанов и коронарных артерий с помощью мультиспиральной компьютерной томографии [12]. В другом исследовании было установлено, что чем дольше продолжается лечение АВК, тем больше выражена кальцификация коронарных артерий [13]. В настоящее время кальцификация считается активным и регулируемым процессом, а не пассивным отложением кальция в стенках сосудов и клапанов.

Chatrou M.L. и соавт. [14] отдельно описывают кальцификацию медиа, не зависящую от инфильтрации стенки сосуда липидами и наличия воспаления в ней и прогрессирующую с возрастом, и кальцификацию интимы, в том числе микрокальцинаты в пределах атеросклеротической бляшки. Если ранее считалось, что отложения кальция в атеросклеротической бляшке способствуют ее стабилизации, то в настоящее время установлено, что точечные отложения кальция приводят к дестабилизации бляшек и большей частоте их разрывов. Таким образом, процессы кальцификации сосудистой стенки тесно взаимосвязаны с атеросклеротическим процессом в целом и являются независимыми факторами риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Таким образом, учитывая тенденции к прогрессированию атеросклеротического процесса на фоне длительного применения АВК, остается открытым вопрос о их назначении пациентам с ХБП III-IV стадии, несмотря

на то, что в РФ он является единственным антикоагулянтом, разрешенным для применения у данного пула пациентов.

Перспективы безопасности применения прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с хронической болезнью почек Дабигатран

В ключевых исследованиях ППОАК наличие тяжелой ХБП в большинстве случаев являлось критерием исключения. В исследования RE-LY [15] и ROCKET-AF [16] не включались пациенты с клиренсом креатинина (КК) <30 мл/мин, в ARISTOTLE [17] – с КК <25 мл/мин, а изменения функции почек на фоне проводимой терапии не учитывались, поэтому оценка рисков и выбор препарата у таких пациентов представляется весьма сложной задачей. ППОАК не рекомендуются у больных с тяжелой почечной недостаточностью (КК <30 мл/мин для дабигатрана, имеющего на 80% почечный путь выведения, и ниже 15 мл/мин для ривароксабана и апиксабана, на 35 и 27% выводящимися почками, соответственно). При умеренном снижении функции почек (КК 30-49 мл/мин) показано снижение дозы дабигатрана со 150 мг 2 р/д до 110 мг 2 р/д при высоком риске кровотечений. При КК от 15 до 49 мл/мин следует снизить дозу ривароксабана с 20 мг однократно до 15 мг однократно. Для апиксабана снижение дозы с 5 мг 2 р/д до 2,5 мг 2 р/д требуется либо при КК от 15 до 29 мл/мин, либо при наличии 2-х из нижеперечисленных критериев: креатинин плазмы $\geq 1,5$ мг/дл, вес пациента <60 кг или возраст ≥ 80 лет [18].

Однако спустя некоторое время после завершения крупных исследований стали выходить различные субанализы по их результатам. Так, в марте 2014 г. в журнале «Circulation» была опубликована статья Z. Hijazi и соавт. «Эффективность и безопасность дабигатрана в сравнении с варфарином с учетом исходной функции почек у пациентов с фибрилляцией предсердий» (анализ по результатам исследования RE-LY) [19]. Скорость клубочковой фильтрации оценивалась по формулам Кокрофта-Голта (клиренс креатинина; CG), СКД-EPI, MDRD у 17951 пациента, а цистатин-С, связанная клубочковая фильтрация – у 6190 пациентов. В зависимости от исходного уровня креатинина плазмы и рассчитанной скорости клубочковой фильтрации пациенты были разделены на 3 группы: с отсутствием признаков почечной недостаточности, СКФ ≥ 80 мл/мин (32,6% по CG, 21,6% по СКД-EPI); с легкой почечной недостаточностью, СКФ ≥ 50 и <80 мл/мин (47,6% по CG, 59,6% по СКД-EPI); с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью, СКФ <50 мл/мин (19,8% по CG и 18,8% по СКД-EPI). Частота инсульта и системных эмболий, серьезных кровотечений, смертности от всех причин увеличивалась параллельно снижению почеч-

ной функции. Так, в группе СКФ ≥ 80 мл/мин по CG частота инсультов/ТЭО составила 0,88% в год, в группе СКФ 50-80 мл/мин 1,59% в год, в группе СКФ <50 мл/мин – 2,16% в год. Аналогичная ситуация наблюдалась в отношении смерти от всех причин (2,25%, 3,67% и 7,13% соответственно) и больших кровотечений (1,98%, 3,30%, 5,48% соответственно). Процент инсультов и системных эмболий был ниже на дабигатране 150 мг 2 р/д, чем на варфарине, а на дабигатране 110 мг 2 р/д сопоставим с варфарином без значимых различий в подгруппах с разной СКФ ($p > 0,1$ для всех). По риску серьезных кровотечений дабигатран 110 мг 2 р/д показал меньший риск, а дабигатран 150 мг 2 р/д – сопоставимый с варфарином риск без учета функции почек. Однако при оценке СКФ по СКД-EPI обе дозировки дабигатрана по сравнению с варфарином [отношение шансов (ОШ) 0,41; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,270-0,62; $p = 0,0012$ для 110 мг и ОШ 0,59; 95% ДИ 0,41-0,84; $p = 0,005$ для 150 мг] продемонстрировали значимо более низкую частоту серьезных кровотечений в подгруппе со СКФ ≥ 80 мл/мин, что определяет его большую по сравнению с варфарином безопасность в данной когорте пациентов. Таким образом, дабигатран в дозе 150 мг 2 р/сут у пациентов с нормальной функцией почек превосходит варфарин как по эффективности, так и по безопасности, а выбор оптимальной антикоагулянтной терапии следует проводить с учетом СКФ.

Vöhm M. с соавт. также провели субанализ исследования RE-LY (Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulation Therapy), и в 2015 г. опубликовали статью в журнале JACC под названием «Изменение функции почек у пациентов с фибрилляцией предсердий», в которой проанализировали изменения скорости клубочковой фильтрации на фоне длительной терапии антикоагулянтами [20]. Проводилось сравнение влияния терапии варфарином в подобранной дозе (целевое МНО 2,0-3,0) или дабигатраном (110 или 150 мг 2 р/д, назначенным «слепым» методом) на СКФ (СКФ оценивалась по формуле СКД-EPI). СКФ снижалась во всех группах терапии, что указывает на необходимость мониторинга функции почек у пациентов, получающих терапию любыми антикоагулянтами по крайней мере 1 р/год (при необходимости чаще). Через 3 мес наблюдения было отмечено достоверно более значимое снижение СКФ на фоне приема дабигатрана 150 мг 2 р/д по сравнению с приемом варфарина (-1,17 \pm 0,14 и -0,74 \pm 0,13 соответственно; $p = 0,022$). Однако уже через 12 мес терапии наблюдалась обратная тенденция: снижение СКФ на фоне приема варфарина было несколько больше, чем на фоне приема обеих доз дабигатрана (-1,94 \pm 0,15 для варфарина; -1,84 \pm 0,15 – для дабигатрана в дозе 220 мг/сут; $p = 0,63$; -1,82 \pm 0,15 – для дабигатрана в дозе

300 мг/сут; $p=0,59$). А к 30 мес наблюдения СКФ значительно снижалась на фоне лечения варфарином по сравнению со 110 и 150 мг дабигатрана 2 р/д ($-3,68 \pm 0,24$ против $-2,57 \pm 0,24$, $p=0,0009$ и $-2,46 \pm 0,23$, $p=0,0002$, соответственно). Неудовлетворительный контроль МНО (время нахождения в целевом диапазоне $<65\%$ времени), особенно у пациентов с МНО выше терапевтического значения ($>3,0$), сопровождался более быстрым и значительным снижением СКФ. У пациентов, страдающих сахарным диабетом, к 30 мес наблюдения СКФ достоверно была ниже на терапии варфарином по сравнению с обеими дозами дабигатрана. Отмечалась корреляция с предшествующим использованием варфарина: достоверно более значимое снижение СКФ наблюдалось у пациентов, ранее принимавших варфарин (VKA-experienced patients) по сравнению с не получавшими данную терапию прежде (VKA-naïve patients). Также следует отметить, что пациенты, получавшие лечение варфарином ранее и оставшиеся на данной терапии, через 30 мес имели более низкую СКФ по сравнению со всеми группами на дабигатране. Таким образом, встает справедливый вопрос о безопасности длительного лечения варфарином пациентов с исходно сниженной функцией почек.

Сами авторы одной из возможных причин полученных результатов считают влияние антагонистов витамина К (АВК) на кальцификацию сосудов (в том числе почечных).

В противоположность варфарину у ППОАК выявлены иные механизмы, влияющие на воспалительные процессы. В исследованиях на мышах было установлено, что Ха фактор и тромбин задействованы в процессах сосудистого воспаления. Тромбин является единственным из известных витамин-К-зависимых факторов коагуляционного каскада, активирующим семейство PARs-рецепторов. Они, в свою очередь, стимулируют трофику эндотелия сосудов клубочка и предотвращает его разрыв и кровотечение в капсулу. Также можно отметить антиапоптозный эффект активированного протеина С, который также влияет на трофику эндотелия сосудов [6]. Новые пероральные антикоагулянты – ингибитор тромбина дабигатран и ингибитор Ха фактора ривароксабан – способны угнетать как системный, так и местный воспалительные процессы, напрямую или опосредованно активируя тромбин [21]. Влияние ППОАК на атеросклеротический процесс как проявление хронического воспаления изучали Illku-O. Lee и соавт. [22]. Они исследовали дабигатран у Аро-Е-дефицитных (Аро-Е (-/-)) мышей с гиперхолестеринемией и ускоренным прогрессированием атеросклероза. Было продемонстрировано, что дабигатран в соответствующих дозах приводил к ограничению размеров

атеросклеротического поражения и улучшал эндотелиальную функцию путем уменьшения оксидативного стресса.

К подобным выводам пришли и M.R.Preusch с соавт. [23]. Эндотелиальная функция оценивалась по количеству продукции оксида азота (NO), которая была достоверно больше у мышей, леченных дабигатраном. Кроме того, на фоне терапии дабигатраном была отмечена стабилизация бляшек (уменьшение размеров липидного ядра и увеличение толщины фиброзной капсулы), а также уменьшение экспрессии онкостатина М, который обладает провоспалительными свойствами и, как полагают, участвует в патогенезе атеросклероза.

Также в исследованиях на животных [24] было установлено, что в аорте у Аро-Е-дефицитных мышей по сравнению с диким типом мышей (wild type, WT) повышается экспрессия PAR-1 (protease activated receptors) и PAR-2 рецепторов – рецепторов Ха фактора. Назначение ривароксабана 8-недельным Аро-Е-дефицитным мышам в дозировке 5 мг/кг в день сроком на 20 нед снижало прогрессирование атеросклеротического поражения дуги аорты (окрашивание Судан IV) по сравнению с нелечеными мышами ($p<0,05$) без влияния на липидный профиль и уровень артериального давления. Гистологический анализ показал, что применение ривароксабана значительно снижало отложение липидов, потерю коллагена, аккумуляцию макрофагов и экспрессию матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9, matrix metalloproteinase-9) в атеросклеротических бляшках корня аорты. Количественный ПЦР-анализ обратной транскриптазы, экстрагированной из тканей брюшной аорты, выявил, что ривароксабан значительно уменьшал экспрессию микро-РНК таких воспалительных молекул, как MMP-9 и ФНО- α . Подобное действие было подтверждено также *in vitro*. Таким образом, было показано, что ривароксабан замедляет прогрессирование и дестабилизацию атеросклеротических бляшек у Аро-Е-дефицитных мышей, по крайней мере, частично, путем ингибирования провоспалительной активности макрофагов.

ХБП сама по себе ассоциируется с воспалением низкой активности, эндотелиальной дисфункцией и активацией тромбоцитов, что в совокупности обуславливает повышенный риск ТЭО в данной когорте пациентов [25]. Атеросклероз сосудов почек – важный фактор, вносящий определенный вклад в прогрессирование ХБП и постепенное снижение СКФ и КК. Воздействие ППОАК на эти механизмы, возможно, открывает новые перспективы их использования при ХБП.

Еще одной возможной причиной более значительного снижения СКФ при длительном лечении варфарином авторы субанализа «Изменения функции почек у пациентов с фибрилляцией предсердий» (M. Vöhm с соавт.) считают возникновение варфариновой неф-

ропатии при терапии АВК, на возможность которой указали S. Brodsky и соавт., как у пациентов с, так и без предшествующей ХБП [26, 27]. Однако по данным Wheeler с соавт. пациенты, получавшие терапию антагонистами витамина К, при хорошем контроле МНО не уступали по частоте развития ХБП пациентам, получавшим терапию дабигатраном [6].

Ривароксабан

В исследовании ROCKET-AF, сравнивавшем ривароксабан 20 мг/сут (15 мг/сут при КК 30-49 мл/мин) с варфарином в подобранной по МНО дозе, прием ривароксабана не уступал варфарину по эффективности, был сопоставим с ним по риску больших кровотечений, а также сопровождался достоверно меньшим числом внутричерепных и фатальных кровотечений [16]. Субанализ ROCKET-AF [28] показал, что пациенты с умеренной почечной недостаточностью (КК 30-49 мл/мин) составили 20,7% (2950 человек) от всех участников исследования. Они принадлежали к более старшей возрастной группе (средний возраст 79 лет против 71 года в группе с КК >50 мл/мин и против 73 лет в целом в исследовании ROCKET-AF), имели более высокий балл по CHADS₂ (3,7±1 против 3,4 баллов в группе с КК >50 мл/мин и против 3,5 баллов в целом в исследовании), 62% ранее получали АВК (время нахождения в целевом диапазоне 57,7%), 36% дополнительно принимали аспирин. Было установлено, что пациенты с умеренным снижением функции почек имели большую частоту инсультов и ТЭО независимо от получаемого лечения. Большие и клинически значимые небольшие кровотечения также чаще происходили в группе с КК 30-49 мл/мин по сравнению с группой с КК >50 мл/мин независимо от проводимой терапии. В группе со сниженной функцией почек на ривароксабана 15 мг/сут достоверно чаще по сравнению с варфарином происходили желудочно-кишечные кровотечения (4,1% против 2,6%; $p=0,02$). В отношении геморрагического инсульта имелась тенденция к снижению его частоты как при терапии ривароксабаном 15 мг в группе с КК 30-49 мл/мин, так и при терапии 20 мг в группе с КК >50 мл/мин по сравнению с варфарином, однако различия были недостоверными. Таким образом, результаты, полученные при анализе подгруппы пациентов со сниженной функцией почек, согласовываются с результатами исследования ROCKET-AF в целом. Сниженная доза ривароксабана (15 мг/сут) в этой когорте пациентов сохраняет эффективность, сопоставимую с варфарином, не увеличивая при этом количество кровотечений. В настоящее время ривароксабан является единственным ППОАК, который в сниженной дозе исследовался на пациентах с умеренной почечной недостаточностью (хотя и не в отдельной подгруппе больных) и доказал свою эффективность и безопасность.

Основная мишень ривароксабана – фактор Ха – играет ключевую роль не только в каскаде свертывания, но и в процессах хронического воспаления, а также функционирования эндотелия [29]. Вышеуказанные процессы лежат в основе прогрессирования атеросклероза, соответственно, и ХБП, поэтому ингибиторы Ха фактора, помимо антикоагулянтного действия, обладают и антиатеросклеротической активностью, что было продемонстрировано как в исследованиях на мышах, так и на людях [30, 31]. Однако прямого исследования влияния ривароксабана на функцию почек еще не проводилось. В настоящее время в Японии проводится исследование X-NOAC, в котором сравнивают влияние варфарина и ривароксабана на функцию почек у пациентов с ФПНЭ и ХБП.

Апиксабан

В исследовании ARISTOTLE [17] апиксабан в дозировке 5 мг 2 р/сут сравнивали с варфарином в подобранной по МНО дозе. Первичными конечными точками эффективности были ишемический и геморрагический инсульты, ТЭО, первичными конечными точками безопасности – большие кровотечения. Апиксабан превосходил варфарин как по эффективности (1,27% в год против 1,60% на варфарине, ОШ 0,79; 95% ДИ 0,66-0,95), так и в отношении безопасности (2,13% против 3,09%, соответственно, ОШ 0,69; 95% ДИ 0,60-0,80; $p<0,001$). Кроме того, общая смертность на апиксабана была ниже, чем на варфарине (3,52% в год против 3,94% в год; ОШ, 0,89; 95% ДИ, от 0,80 до 0,99; $p=0,047$). Таким образом апиксабан в сравнении с варфарином на 21% снижал риск инсультов и ТЭО, на 11% снижал общую смертность и на 31% – большие кровотечения в когорте пациентов с ФП и хотя бы одним дополнительным фактором риска инсульта. Апиксабан примерно на 25% выводится почками. В ARISTOTLE при наличии 2-х из 3-х следующих условий: возраст пациента ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг или креатинин плазмы $\geq 1,5$ мг/дл (133 ммоль/л) дозу апиксабана снижали в 2 раза (до 2,5 мг 2 р/д). Однако количество пациентов, получавших сниженную дозу апиксабана (826 человек из 18140), было недостаточно большим, чтобы достоверно судить об эффективности такой терапии.

В субанализе исследования ARISTOTLE [32] в зависимости от СКФ пациенты были разбиты на 3 группы: с СКФ >80 мл/мин, с СКФ от 50 до 80 мл/мин и с СКФ ≤ 50 мл/мин. Частота любых сердечно-сосудистых событий и кровотечений была наибольшей при тенденции к снижению функции почек (СКФ ≤ 80 мл/мин) независимо от метода оценки последней. Апиксабан, как и в основном исследовании, превосходил варфарин по эффективности и безопасности независимо от уровня СКФ (при расчете по формуле Кокрофта-Голта, по

Table 1. Monitoring of renal function in patients receiving different anticoagulants

Таблица 1. Мониторинг почечной функции на фоне приема различных антикоагулянтов

Препарат	Первые 3 мес приема	СКФ >60 л/мин	СКФ 30-60 л/мин	СКФ <30 мл/мин
Варфарин	Каждые 3-4 нед	Каждые 6 мес	Каждые 2-3 мес	Каждые 2-3 мес
ППОАК	Каждые 3-4 нед	Каждые 12 мес	Каждые 6 мес	Каждые 3 мес

СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты

креатинину и цистатину С по формуле СКД-EPI), а также имел максимальные преимущества в когорте пациентов с СКФ ≤ 50 мл/мин (по Кокрофту-Голту и по СКД-EPI).

Таким образом, терапия аписабаном представляется более безопасной и эффективной по сравнению с варфарином даже при сниженной функции почек.

Прямых сравнительных исследований эффективности и безопасности ППОАК между собой при сниженной функции почек не проводилось. Доступны лишь результаты различных мета-анализов, где сопоставляются ППОАК и традиционные антикоагулянты.

Так, в мета-анализе, посвященном сравнению эффективности и безопасности применения ППОАК и обычных антикоагулянтов (в т. ч. варфарина и низкомолекулярных гепаринов) у пациентов с легкой (КК 50-79 мл/мин) и умеренной (КК 30-49 мл/мин) почечной недостаточностью, было показано, что ППОАК в рекомендуемых дозах не уступают обычным антикоагулянтам по эффективности и безопасности при умеренной ПН. Риск больших и клинически значимых небольших кровотечений был достоверно меньше на ППОАК (4,8% против 5,5% на обычных антикоагулянтах; ОШ 0,81; 95% ДИ 0,72-0,90) при легкой почечной недостаточности и сравним с обычными антикоагулянтами при умеренно выраженном снижении функции почек (6,8% против 7,6%; ОШ 0,82; 95% ДИ 0,59-1,14). Также ППОАК ассоциировались с достоверно меньшей частотой инсультов и ТЭО при ФП в сравнении с варфарином как при легкой (2,9% против 3,8%; ОШ 0,70; 95% ДИ 0,54-0,92), так и при умеренной степени выраженности снижения функции почек (3,9% против 5,3%; ОШ 0,72; 95% ДИ 0,57-0,92) [7].

Практические аспекты ведения пациентов с хронической болезнью почек, получающих антикоагулянтную терапию

В настоящее время в РФ не существует стандартов ведения пациентов с хронической болезнью почек, получающих антикоагулянтную терапию. Рекомендации по частоте контроля уровня сывороточного креатинина основываются на европейских рекомендациях по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий. Однако мы хотим обратить внимание читателей и на другие подходы к контролю за функцией почек у пациентов с

ХБП, получающих антикоагулянтную терапию. В 2016 г. Wheeler с соавт. опубликовали следующий алгоритм, на который стоит обратить внимание практикующим врачам [6].

Пациентам, получающим терапию варфарином, следует:

1. Контролировать функцию почек и МНО каждые 3-4 нед в первые 3 мес от начала приема варфарина.
2. Пациентам с СКФ <60 мл/мин/1,73 м² показан мониторинг почечной функции 1 раз в 3-6 мес.
3. При любом повышении МНО выше терапевтического диапазона контроль функции почек должен быть выполнен в кратчайшие сроки.
4. При резком снижении СКФ необходимо проведение скрининга, направленного на диагностику антикоагулянт-ассоциированной нефропатии (общий анализ мочи, электролиты мочи, УЗ-исследование почек).

Пациентам, получающим терапию ППОАК, также необходимо придерживаться контроля функции почек (табл. 1), несмотря на недостаточное количество данных по развитию антикоагулянт-ассоциированной нефропатии на фоне терапии прямыми пероральными антикоагулянтами [6].

Заключение

Фибрилляция предсердий является наиболее частой причиной назначения длительной антикоагулянтной терапии и часто сочетается с ХБП. Сложность подбора антикоагулянта в такой ситуации заключается в повышенном риске ТЭО с одной стороны, и в повышенном риске кровотечений с другой. ППОАК имеют принципиально отличный от варфарина механизм действия. Их мишенями являются тромбин (для дабигатрана) и Ха фактор (для ривароксабана, аписабана и эдоксабана), которые, как было показано, помимо каскада свертывания активно участвуют и в других процессах (в воспалительных, пролиферативных, ремоделирования тканей, регуляции эндотелиальной функции) [33]. В свою очередь, хроническое воспаление и дисфункция эндотелия лежат в основе многих патологических процессов, в том числе ХБП и атеросклероза. При исследовании ППОАК, помимо основных, были выявлены и дополнительные эффекты, в частности, антиатеросклеротический. В то же время накоплен достаточно большой объем информации, касающийся побочных эффектов длительной терапии

АВК. Все это позволяет предполагать некоторые преимущества ППОАК по сравнению с варфарином при лечении пациентов с ФПНЭ и умеренно выраженной ХБП. Однако, учитывая, что все ППОАК в той или иной степени выводятся почками, для обеспечения максимальной безопасности лечения необходимо регулярно следить за функцией почек и тщательно подходить к выбору как препарата, так и его дозы в том или ином

конкретном случае, в зависимости от клинических характеристик пациентов.

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. Zoni-Berisso M., Lercari F., Carazza T., et al. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 213-20.
2. National guidelines on the diagnosis and treatment of atrial fibrillation (2012). Available at: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Retrieved 09/18/2016. In Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (2012). Доступно на: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Проверено 18.09.2016).
3. Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA National guidelines. Chronic kidney disease: the basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. St. Petersburg: Levsha; 2012. In Russian (Смирнов А. В., Шилов Е. М., Добронравов В. А. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. СПб.: Левша: 2012).
4. Schwartzberg S., Lev El., Sagie A., et al. The Quandary of Oral Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *Am J Cardiol* 2016; 117(3): 477-82.
5. Alonso A., Lopez FL., Matsushita K., et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011; 123(25): 2946-53.
6. Wheeler D.S., Giugliano R.P., Rangaswami J. Anticoagulation-related nephropathy. *Thromb Haemost* 2016; 14(3): 461-67.
7. Sardar P. Chatterjee S., Herzog E., et al. Novel oral anticoagulants in patients with renal insufficiency: a meta-analysis of randomized trials. *Can J Cardiol* 2014; 30(8): 888-97.
8. Schurgers L.J., Aebert H., Vermeer C., et al. Oral anticoagulant treatment: friend or foe in cardiovascular disease? *Blood* 2004; 104(10): 3231-2.
9. Pankratov V., Pigarova EA, Dzeranova L. K. Vitamin K-dependent proteins: osteocalcin, the Gla-protein matrix and vnekostnye effects. *Ozhirenie i Metabolizm* 2013; (2): 11-8. In Russian (Панкратова Ю. В., Пигарова Е. А., Дзеранова Л. К. Витамин К-зависимые белки: остеокальцин, матриксный Gla-белок и их внекостные эффекты. Ожирение и метаболизм 2013; (2): 11 - 8).
10. Luo G., Ducey P., McKee MD., et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997; 386(6620): 78-81.
11. Price P.A., Faus S.A., Williamson M.K. Warfarin causes rapid calcification of the elastic lamellae in rat arteries and heart valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18(9): 1400-7.
12. Koos R., Mahnken AH., Mühlenbruch G., et al. Relation of oral anticoagulation to cardiac valvular and coronary calcium assessed by multislice spiral computed tomography. *Am J Cardiol* 2005; 96(6): 747-9.
13. Weijs B., Blaauw Y., Rennenberg RJ., et al. Patients using vitamin K antagonists show increased levels of coronary calcification: an observational study in low-risk atrial fibrillation patients. *Eur Heart J* 2011; 32(20): 2555-62.
14. Chatrou M.L., Winckers K., Hackeng TM., et al. Vascular calcification: the price to pay for anticoagulation therapy with vitamin K-antagonists. *Blood Rev* 2012; 26(4): 155-66.
15. Braam L.A., Hoeks AP., Brouns F., et al. Beneficial effects of vitamins D and K on the elastic properties of the vessel wall in postmenopausal women: a follow-up study. *Thromb Haemost* 2004; 91(2): 373-80.
16. Connolly S.J., Ezekowitz MD., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139-51.
16. Patel M.R., Mahaffey KW., Garg J., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(10): 883-91.
17. Granger C.B., Alexander JH., McMurray JJ., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(11): 981-92.
18. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; 17(10): 1467-507.
19. Hijazi Z., Hohnloser SH., Oldgren J., et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014; 129(9): 961-70.
20. Böhm M., Ezekowitz MD., Connolly S.J., et al. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(23): 2481-93.
21. Sparkenbaugh E.M., Chantrathammachart P., Mickelson J., et al. Differential contribution of FXa and thrombin to vascular inflammation in a mouse model of sickle cell disease. *Blood* 2014; 123(11): 1747-56.
22. Lee I.O., Kratz MT., Schirmer SH., et al. The effects of direct thrombin inhibition with dabigatran on plaque formation and endothelial function in apolipoprotein E-deficient mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 343(2): 253-7.
23. Preusch M.R., Ieronimakis N., Wijelath ES., et al. Dabigatran etexilate retards the initiation and progression of atherosclerotic lesions and inhibits the expression of oncostatin M in apolipoprotein E-deficient mice. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 5203-11.
24. Hara T., Fukuda D., Tanaka K., et al. Rivaroxaban, a novel oral anticoagulant, attenuates atherosclerotic plaque progression and destabilization in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis* 2015; 242(2): 639-46.
25. Landray M.J., Wheeler DC., Lip GY., et al. Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(2): 244-53.
26. Brodsky S.V., Nadasdy T., Rovin BH., et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int* 2011; 80(2): 181-9.
27. Brodsky S.V., Collins M., Park E., et al. Warfarin therapy that results in an International Normalization Ratio above the therapeutic range is associated with accelerated progression of chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2010; 115(2): 142-6.
28. Fox K.A., Piccini JP., Wojdyla D., et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011; 32(19): 2387-94.
29. Eto M., Barandier C., Rathgeb L., et al. Thrombin suppresses endothelial nitric oxide synthase and up-regulates endothelin-converting enzyme-1 expression by distinct pathways: role of Rho/ROCK and mitogen-activated protein kinase. *Circ Res* 2001; 89(7): 583-90.
30. Zhou Q., Bea F., Preuschet M., et al. Evaluation of plaque stability of advanced atherosclerotic lesions in apo E-deficient mice after treatment with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban. *Mediators Inflamm* 2011; 2011: 432080.
31. Mega JL., Braunwald E., Wiviott SD., et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366(1): 9-19.
32. Hohnloser S.H., Hijazi Z., Thomas L., et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012; 33(22): 2821-30.
33. Esmon C.T. Targeting factor Xa and thrombin: impact on coagulation and beyond. *Thromb Haemost* 2014; 111(4): 625-33.

About the Authors:

Irina S. Daaboul – MD, PhD Student of Chair of Faculty Therapy #1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Anastasiya A. Sokolova – MD, PhD, Deputy Director for Educational Activities, Institute of Personalized Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Dmitry A. Napalkov – MD, PhD, Professor of Chair of Faculty Therapy #1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Сведения об авторах:

Даабуль Ирина Сергеевна – аспирант кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Соколова Анастасия Андреевна – к.м.н., заместитель директора по образовательной деятельности Института персонализированной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Напалков Дмитрий Александрович – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Применение антиаритмических средств у пожилых пациентов. Препараты III и IV классов по классификации Вогана–Вильямса

Елена Андреевна Ушкалова^{1*}, Сергей Кенсаринович Зырянов¹,
Карина Эдуардовна Затолочина¹, Антон Павлович Переверзев¹,
Наталья Александровна Чухарева²

¹ Российский университет дружбы народов. Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

² Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова
Россия 117997, Москва, ул. Опарина, 4

Эффективность антиаритмических препаратов у пожилых аналогична таковой у более молодых пациентов. Однако данные в отношении «очень пожилых» пациентов крайне ограничены. Вследствие возрастных изменений фармакокинетики, наличия сопутствующих заболеваний и лекарственных взаимодействий пожилые пациенты более уязвимы в отношении нежелательных реакций антиаритмических препаратов. Амiodарон в связи с высоким риском несердечных побочных эффектов не является препаратом выбора у пожилых пациентов. Другие препараты III класса следует назначать пожилым с большой осторожностью при тщательном наблюдении за лечением. Дилтиазем и верапамил не следует применять у лиц пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью III-IV класса по Нью-Йоркской классификации, а также одновременно с β -адреноблокаторами.

Ключевые слова: антиаритмические препараты III и IV классов, пожилые пациенты.

Для цитирования: Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Затолочина К.Э., Переверзев А.П., Чухарева Н.А. Применение антиаритмических средств у пожилых пациентов. Препараты III и IV классов по классификации Вогана–Вильямса. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(5):603-609. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-603-609

Antiarrhythmic Drugs Use in Elderly Patients. Vaughan Williams Class III and IV Drugs

Elena A. Ushkalova^{1*}, Sergey K. Zyryanov¹, Karina E. Zatolochina¹, Anton P. Pereverzev¹, Natalya A. Chukhareva²

¹ People's Friendship University of Russia. Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia

² Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov.
Academika Oparina ul. 4, Moscow, 117997 Russia

The effectiveness of antiarrhythmic drugs in the elderly is similar to that in younger patients. However data for «the very elderly» are lacking. Elderly patients are more vulnerable to adverse drug reactions (ADRs) because of age-related changes of pharmacokinetics, co-morbidity and drug interactions. Amiodarone is not considered as the drug of choice in elderly patients because of the high risk of serious ADRs. Other class III drugs should be prescribed to the elderly with great caution under close monitoring of the treatment. Diltiazem and verapamil should not be used in elderly patients with NYHA class III-IV heart failure and should not be combined with β -blockers.

Keywords: class III and IV antiarrhythmic drugs, elderly patients.

For citation: Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Zatolochina K.E., Pereverzev A.P., Chukhareva N.A. Antiarrhythmic Drugs Use in Elderly Patients. Vaughan Williams Class III and IV Drugs. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(5):603-609. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-603-609

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

Антиаритмические препараты III класса

Среди препаратов III класса наиболее широкое применение получил амиодарон, частота назначений которого достигает почти четверти от общего числа назначений антиаритмических препаратов [1,2]. Амиодарон эффективен при широком спектре сердечных

аритмий и считается самым эффективным препаратом для поддержания синусового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) [3]. К его достоинствам относятся низкий проаритмогенный потенциал и отсутствие существенного отрицательного инотропного эффекта у пациентов с застойной сердечной недостаточ-

Received / Поступила: 06.07.2016

Accepted / Принята в печать: 27.07.2016

ностью [4]. Применение амиодарона не ассоциируется с повышенной смертностью, в том числе у пациентов с выраженными структурными изменениями сердца [5], а в недавно проведенном мета-анализе 24-х рандомизированных и псевдорандомизированных исследований (n=9997) было сделано заключение о наличии доказательств низкого/умеренного качества, подтверждающих способность амиодарона снижать внезапную сердечную смерть, а также смертность от всех причин и сердечно-сосудистых причин [6]. Однако применение амиодарона у пациентов пожилого возраста ограничивают его побочные эффекты и клинически значимые последствия лекарственных взаимодействий.

Кардиальные нежелательные реакции (НР), такие как нарушение атриовентрикулярной проводимости, удлинение интервала QT с развитием аритмии torsades de pointes, при применении амиодарона встречаются редко [7, 8]. Наибольшее беспокойство вызывают его некардиальные эффекты, многие из которых обусловлены наличием в структуре препарата йода.

Развитию НР в пожилом возрасте способствует относительное увеличение жировой ткани, приводящее к повышению распределения высоколипофильных препаратов, к которым относится амиодарон. Очень длительный период полувыведения (20-55 дней) и выраженная кумуляция в органах (печени, легких и селезенке) и в жировой ткани осложняет их коррекцию, применение препарата в нагрузочных дозах, а также перевод больного с амиодарона на другой препарат [9].

Серьезные НР амиодарона включают в себя микроотложения в эпителии роговицы, которые, согласно результатам большого систематического обзора, встречаются с частотой >90%, нейропатию/неврит зрительного нерва ($\leq 1-2\%$), фотосенсибилизацию (25-75%), гипотиреоз (6%), гипертиреоз (0,9-2%), легочную токсичность (1-17%), периферическую нейропатию (0,3% в год) и гепатотоксичность (повышение уровня печеночных ферментов – 15-30%, гепатит и цирроз – <3% или 0,6% в год) [2]. При длительном применении амиодарон может вызывать существенное повышение уровня триглицеридов и общего холестерина [10, 11]. Кроме того, у 4-9% пациентов, получающих амиодарон, наблюдается серовато-голубоватое окрашивание отдельных участков кожи [10], которое может быть признаком кумуляции препарата [12].

Частота отмены амиодарона вследствие НР составляла в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) около 10% [13]. Риск развития НР повышается при длительном применении и применении в высоких дозах. Через 5 лет лечения частота НР возрастает до 90% [14].

Пожилой возраст является фактором риска развития многих серьезных НР амиодарона, в том числе – дис-

функции щитовидной железы, чрезмерной брадикардии [15, 16], легочной токсичности [17] и периферических нейропатий [18].

В связи с высоким риском развития серьезных НР использование амиодарона лицам пожилого возраста в качестве препарата первого выбора не рекомендуется ни в американских (критерии Beers) [19], ни в европейских (критерии START/STOPP) рекомендациях по рациональному применению лекарственных средств у пожилых [20, 21]. Исключение составляют больные с сердечной недостаточностью или со значительной гипертрофией левого желудочка [22]. У пациентов с толщиной стенки левого желудочка ≥ 13 мм амиодарон остается единственной фармакотерапевтической опцией [23].

Однако некоторые эксперты рассматривают амиодарон в качестве самого безопасного препарата для фармакологической кардиоверсии при ФП у пожилых лиц [24]. В случае необходимости применения амиодарона его надо назначать в минимальной эффективной дозе, которая у многих пожилых с ФП может составлять 100 мг/сут [18]. В период лечения надо тщательно мониторировать ЧСС (во избежание развития чрезмерной брадикардии) и ЭКГ. При длительном лечении необходим регулярный контроль функции щитовидной железы, рентгенологический контроль легких, а также наблюдение окулиста [15, 16].

Изменения фармакокинетики амиодарона у лиц пожилого возраста представлены в табл. 1.

Амиодарон метаболизируется в печени с участием изоферментов P₄₅₀ (CYP1A2, 2C9, 2D6, 3A4 и др.), что обуславливает высокий риск лекарственных взаимодействий, наиболее опасными среди которых являются взаимодействия с антикоагулянтами из группы антагонистов витамина К (варфарин) и статинами (ловастатин, симвастатин, аторвастатин) [27]. Одновременное применение амиодарона с варфарином сопряжено с повышенным риском кровотечений, со статинами – миопатий и рабдомиолиза [28]. В период лечения амиодароном также не рекомендуется потребление грейпфрутового сока, так как последний может на 50% повышать площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) препарата [29].

Лекарственные взаимодействия амиодарона могут быть также опосредованы через мембранный транспортёр Р-гликопротеин. Считают, что этот механизм лежит в основе взаимодействия с дигоксином, приводящего к повышению концентраций последнего в сыворотке крови и усилению его токсичности [27].

При совместном применении амиодарона с антиаритмическими препаратами других классов, особенно с β -адреноблокаторами и антагонистами кальция, повышается риск развития чрезмерной брадикардии, гипотензии и остановки сердца [28].

Table 1. Changes in the pharmacokinetics of class III anti-arrhythmic drugs in elderly patients [adapted from 25, 26]
Таблица 1. Изменения фармакокинетики антиаритмических препаратов III класса у пожилых пациентов
 [адаптировано из 25, 26]

Лекарственное средство	Путь выведения	T _{1/2}	Объем распределения (л/кг)	Клиренс плазмы (мл/мин/кг)	Терапевтические концентрации (мг/л)	Концентрации в плазме или AUC (нг/ч/мл)	Снижение дозы у пожилых ^a	Примечание
Амиодарон	Печеночный (100%)	НД	Отсутствие изменений на кг массы	0,53	0,5-2,5	НД	0-47%	Применения у пожилых рекомендуется избегать.
Дронедарон	Печеночный (>85%)	НД	НД	НД	НД	AUC:1.23	Не требуется	Противопоказан пациентам с тяжелой сердечной недостаточностью (см. текст). По данным производителя, у пациентов в возрасте 65 лет и старше, плазменные концентрации дронедарона на 23% превышают таковые у пациентов более молодого возраста, однако коррекция дозы пожилым, в том числе с легкой и умеренной печеночной недостаточностью (клиренс креатинина более 30 мл/мин) не рекомендуется.
Дофетилид	Печеночный (>20%) Почечный (78%)	НД	НД	Нет изменений	НД	НД	Коррекция дозы на основании функции почек	Противопоказан при тяжелой почечной недостаточности.
Ибутилид	Печеночный	НД	НД	НД	НД	НД	Не требуется	Вводят однократно только в условиях стационара (повторное введение через 10 мин в случае отсутствия эффекта) при массе тела 60 кг и более в дозе 1 мг, менее 60 кг - 10 мкг/кг.
Соталол	Почечный (>90%)	НД	0,63	0,56	1-3	С _{max} :1.60 AUC:1.40	29%	При почечной недостаточности период полувыведения может увеличиваться до 1 сут (в норме – от 7 до 18 ч).
Бретилий	Почечный	НД	НД	НД	НД	НД	Начинать с самой низкой дозы и титровать до получения ответа	При хронической почечной недостаточности T _{1/2} удлиняется до 16-31,5 ч (по сравнению с 10 ч в норме), поэтому дозу препарата следует корректировать.

^aпо данным клинических исследований
 T_{1/2} – период полувыведения; AUC – площадь под кривой «концентрация-время»; С_{max} – максимальные концентрации; НД – нет данных

Другой препарат III класса – дронедарон – был целенаправленно разработан с целью снижения экстракардиальной токсичности амиодарона. Он имеет сходную с амиодароном химическую структуру, но не содержит йода. Отсутствие йода обуславливает меньшую липофильность дронедарона по сравнению с амиодароном и, как следствие, – меньший объем распределения и более низкий потенциал токсичности [30]. Преимуществом дронедарона также является существенно более короткий период полувыведения (1-2 дня), что облегчает его дозирование и применение в нагрузочных дозах. Кроме того, в отличие от подавляющего большинства антиаритмических препаратов доза дронедарона не требует коррекции у пожилых пациентов [26].

В клинических исследованиях частота развития фиброза легких, нарушения функции печени и щитовидной железы при применении дронедарона была аналогична таковой у плацебо [31,32], а риск удлинения интервала QT был ниже, чем при применении амиодарона [33]. Однако применение препарата в широкой медицинской практике показало, что 5-10% пациентов не переносят его из-за желудочно-кишечных побочных эффектов, а в редких случаях он может вызывать поражения легких [34]. В 2011 г. FDA выпустило сообщение по безопасности, в котором указывается на возможную ассоциацию тяжелых поражений печени с применением дронедарона [35], а EMA рекомендовало тщательный мониторинг уровня печеночных ферментов, особенно в первый мес лечения, затем ежемесяч-

но в течение 6 мес, через 9 и 12 мес, и периодически – впоследствии [24]. По эффективности предотвращения рецидивов ФП дронедазон уступает амиодарону [36], а у больных с выраженной сердечной недостаточностью может повышать смертность и число госпитализаций [37-39].

Согласно данным производителя в клиническую программу изучения оригинального препарата дронедазона было включено более 4500 пожилых пациентов, в том числе – более 2000 пациентов 75 лет и старше. Эффективность препарата не отличалась у пожилых и более молодых пациентов [40].

Несмотря на преимущества перед амиодароном с точки зрения безопасности, противопоказания к применению дронедазона включают в себя состояния, часто встречающиеся у больных пожилого возраста, в том числе:

- сердечную недостаточность IV класса по Нью-Йоркской классификации;
- сердечную недостаточность II-III классов по Нью-Йоркской классификации с недавней декомпенсацией;
- атривентрикулярную блокаду 2-3 степени или синдром слабого синусового узла;
- брадикардию;
- удлинение скорректированного (с поправкой на ЧСС) интервала QT \geq 500 мсек;
- тяжелые нарушения функции печени;
- сопутствующий прием препаратов, способных удлинять QT и индуцировать torsades de pointes, в том числе – антиаритмических препаратов I и III классов [32].

Дронедазон метаболизируется в печени с участием CYP3A4, в связи с чем его применение противопоказано пациентам, принимающим ингибиторы CYP3A4 (например, верапамил, дилтиазем, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, кларитромицин, циклоспорин, ритонавир) [32]. В период лечения также не следует употреблять грейпфрутовый сок, способный в 2,5 раза повышать максимальные концентрации дронедазона в крови, а также индукторы CYP3A4 (рифампицин, фенобарбитал, фенитоин) [34]. Угнетение CYP2D6 и P-гликопротеина под влиянием дронедазона приводит к повышению уровня дигоксина и дабигатрана в сыворотке крови [41]. Предполагают, что взаимодействие с дигоксином могло быть причиной повышенной смертности, наблюдавшейся в исследовании дронедазона PALLAS (Permanent Atrial Fibrillation Outcome Study Using Dronedaron on Top of Standard Therapy) [42]. По результатам этого исследования применение дронедазона связано с повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у следующих подгрупп пожилых лиц: 1) пациентов \geq 65 лет с постоянной формой ФП и с коронарной болезнью сердца, сердечной недостаточностью или инсультом в анамнезе и 2) у па-

циентов \geq 75 лет с артериальной гипертензией и сахарным диабетом [39].

По данным органов фармаконадзора США применение дронедазона в реальной медицинской практике ассоциировалось с очень высокой частотой спонтанных сообщений о серьезных НР [41]. На основании результатов мониторинга безопасности в пострегистрационном периоде в инструкцию по применению дронедазона было внесено предостережение о потенциальном взаимодействии с варфарином и необходимости тщательного мониторинга МНО при назначении дронедазона пациентам, получающим этот антикоагулянт [43]. Эксперты рекомендуют соблюдать крайнюю осторожность при назначении дронедазона пожилым и особенно – «самым пожилым» людям [24].

Соталол является неселективным β -адреноблокатором, и в относительно высоких дозах также блокирует калиевые каналы. Он эффективен при желудочковых и суправентрикулярных тахикардиях, в том числе – у пациентов с коронарной болезнью сердца [43]. В отличие от амиодарона он не ассоциируется со снижением смертности и приводит к ухудшению течения желудочковых аритмий у 2-4% пациентов [22]. Наряду с хинидином, флекаинидом и дофетилидом (не зарегистрированы в РФ) соталол относится к антиаритмическим средствам, наиболее часто индуцирующим развитие желудочковых аритмий [24]. Частота аритмии torsades de pointes у пациентов с ФП и другими суправентрикулярными аритмиями в зависимости от дозы препарата колеблется от 0,3 до 3,2% [9]. В связи с проаритмогенным эффектом применения соталола рекомендуется избегать у пациентов с сердечной недостаточностью с выраженной дисфункцией левого желудочка и с факторами риска развития аритмий [22, 45]. Лечение соталолом следует начинать в условиях стационара под контролем гемодинамических эффектов и продолжительности интервала QT на ЭКГ. Особенно тщательный мониторинг требуется пациентам с низкой массой тела или нарушением функции почек [22].

Имеющиеся ограниченные данные позволяют предположить, что эффективность препарата одинакова у пациентов пожилого и среднего возраста. Терапевтический уровень концентраций соталола составляет в среднем 1-3 мг/л, однако у пациентов >70 лет, получавших его для профилактики ФП после операции аортокоронарного шунтирования, НР, требующие отмены препарата, развивались в 50% случаев при концентрациях 0,56 мг/л и 1,33 мг/л в первый и второй послеоперационный день, соответственно [25].

Соталол может вызывать такие же НР, как и другие β -адреноблокаторы. В связи с тем, что он способен кумулировать у больных пожилого возраста среднее

Table 2. Changes in the pharmacokinetics of Class IV antiarrhythmic drugs in elderly patients [adapted from 25, 26]
Таблица 2. Изменения фармакокинетики антиаритмических препаратов IV класса у пожилых пациентов
 [адаптировано из 25, 26]

ЛС	Путь выведения	T _{1/2}	Изменение объема распределения	Клиренс плазмы	Терапевтические концентрации (мг/л)	Концентрации в плазме или AUC (нг/ч/мл)	Снижение дозы (%)	Снижение дозы пациентам с циррозом печени
Дилтиазем	Печеночный (>95%) почечный (2-4%)	↑	НС	↓	0,1-0,4	C _{ss} : 1,96 AUC: 1,58	0-37%	50%
Верапамил	Печеночный (>85%) почечный (<4%)	↑	НД	↓	НД	C _{max} : 1,15 AUC: 1,72	18-42	69%

AUC – площадь под кривой «концентрация-время»; C_{ss} – стабильные концентрации в плазме крови; C_{max} – максимальные концентрации;
 T_{1/2} – период полувыведения; НД – нет данных; НС – незначительно

расчетное снижение его дозы у пожилых составляет 29% [25]. Дозу соталолола также необходимо корректировать на основании функции почек. Препарат практически не метаболизируется в печени (менее 1%) и не влияет на активность изоферментов цитохрома P₄₅₀, поэтому практически не вступает в фармакокинетические взаимодействия с другими ЛС [9]. Однако следует избегать его одновременного применения с препаратами, удлиняющими интервал QT.

Ибутилид – препарат для внутривенного введения, структурно сходный с соталололом, но лишенный β-адреноблокирующей активности, его применяют для купирования приступа трепетания или мерцания предсердий. Он также повышает эффективность электрокардиоверсии аритмий, в том числе – рефрактерной персистирующей ФП [46].

Широкое использование препарата ограничивает его способность удлинять интервал QT и высокий риск развития аритмии torsades de pointes [47]. Пируэтная тахикардия развивается примерно у 9% пациентов, хотя в большинстве случаев носит самоограничивающийся характер и не требует электрической кардиоверсии [46]. Доза ибутилида не требует коррекции у пожилых.

Дофетилид применяют преимущественно для поддержания синусового ритма после пароксизма мерцательной аритмии или трепетания предсердий длительностью более 1 нед. Он не противопоказан при сердечной недостаточности и рассматривается в качестве одного из препаратов выбора у пациентов с дисфункцией левого желудочка [48].

По данным производителя эффективность и безопасность дофетилида у пожилых сопоставима с таковой у более молодых.

Дофетилид не повышает смертность [49], однако может вызывать пируэтную тахикардию, частота которой, в зависимости от дозы и характеристик пациента (пол, функция почек и др.), составляет 0,3-4,7% [50]. Лечение препаратом начинают только в условиях стационара.

Дофетилид может вступать во множественные лекарственные взаимодействия. Из-за риска повышения

концентраций дофетилида в крови противопоказано его совместное применение с верапамилем, гидрохлоротиазидом, кетоконазолом, циметидином и триметопримом [9]. Его дозу следует корректировать при легкой и среднетяжелой почечной недостаточности, а применение при тяжелой почечной недостаточности противопоказано.

Бретилия тозилат крайне редко применяется в медицинской практике, преимущественно для купирования угрожающих жизни желудочковых аритмий в случае неэффективности других препаратов. Он обладает симпатолитическим действием и часто вызывает выраженную гипотензию и брадикардию [51]. Бретилий может увеличивать токсичность сердечных гликозидов и прессорный эффект норадреналина.

Антиаритмические препараты IV класса (блокаторы кальциевых каналов)

Антиаритмические препараты IV класса (верапамил, дилтиазем) преимущественно применяют для лечения и профилактики суправентрикулярных аритмий, а также для контроля частоты желудочковых сокращений у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий [26]. Они не повышают выживаемость у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с дисфункцией левого желудочка, и противопоказаны для хронического применения у пациентов с нарушением функции левого желудочка, синусового или атриовентрикулярного узла [26]. Оба препарата противопоказаны пациентам с выраженной сердечной недостаточностью (III или IV класс по Нью-Йоркской классификации), выраженной брадикардией (<50 уд/мин) и гипотензией (систолическое АД <90 мм рт.ст.), интоксикацией сердечными гликозидами.

В недавно опубликованном эпидемиологическом исследовании была выявлена ассоциация между применением верапамила/дилтиазема у самых пожилых пациентов (средний возраст 84,4 года, разброс – от 80 до 102 лет) и повышенной смертностью, а также с повышенной частотой госпитализации [52]. Согласно инструкциям по применению препараты IV класса сле-

дует с осторожностью использовать в пожилом возрасте. В критериях Beers и STAR/STOPP не рекомендуется назначать дилтиазем и верапамил пожилым пациентам с хронической сердечной недостаточностью III-IV класса по Нью-Йоркской классификации [19-21]. В версии критериев START/STOPP (2008) назначение блокаторов кальциевых каналов также не рекомендовалось пожилым пациентам с хроническим запором из-за риска его обострения [20], однако из последней версии этих критериев данное положение было изъято в связи с низким уровнем доказательств [21].

Изменения фармакокинетики верапамила и дилтиазема в пожилом возрасте (табл. 2) включают в себя снижение клиренса и увеличение периода полувыведения [26], поэтому стартовую дозу пожилым рекомендуется снижать на 50%, а среднее расчетное снижение дозы у пожилых по сравнению с молодыми составляет для верапамила 26%, дилтиазема – 19% [25]. Внутривенно оба препарата следует вводить пожилым более медленно и на протяжении более длительного времени, чем молодым.

При продолжительном внутривенном введении препаратов IV класса необходимо тщательно мониторировать ЭКГ и АД.

При сочетанном применении с β -адреноблокаторами верапамил и дилтиазем могут вызывать брадикардию и нарушение атриовентрикулярной проводимости, в связи с чем применения такой комбинации, особенно у пожилых пациентов, следует избегать [19-21]. Совместное применение внутривенного верапамила с бета-адреноблокаторами допускается только в палате интенсивной терапии под тщательным мониторингом.

Препараты IV класса могут повышать токсичность хинидина [26]. Верапамил повышает плазменные концентрации дигоксина, которые после начала его применения продолжают расти в течение не менее чем 6 дней [25].

Концентрации препаратов IV класса в сыворотке крови могут повышаться в присутствии ингибиторов CYP3A4, в том числе грейпфрутового сока [25]. При од-

новременном применении грейпфрутового сока с верапамилем у пациентов со стенокардией наблюдалось нарушение атриовентрикулярной проводимости [25]. В опытах *in vitro* верапамил и дилтиазем повышали AUC симвастатина и ловастатина в 3-8 раз [53,54]. При совместном применении со статинами, метаболизирующимися с участием CYP3A4 (симвастатин, ловастатин и аторвастатин), препараты IV класса способны повышать риск развития острой почечной недостаточности, гиперкалиемии, инфаркта миокарда и ишемического инсульта [55]. Одновременное применение дилтиазема со статинами, в метаболизме которых участвует CYP3A4, повышает риск развития рабдомиолиза [56].

Заклучение

Эффективность антиаритмических препаратов у пожилых в целом существенно не отличается от таковой у более молодых пациентов, хотя данные для «очень пожилых» лиц крайне ограничены. Вследствие возрастных изменений фармакокинетики, наличия сопутствующих заболеваний и лекарственных взаимодействий пожилые пациенты более уязвимы в отношении НР лекарственных средств. Применения амиодарона в связи с высоким риском несердечных побочных эффектов у пожилых пациентов рекомендуется избегать, однако другие препараты III класса пожилым также следует назначать с большой осторожностью, а лечение проводить под тщательным мониторингом. Дилтиазем и верапамил не следует применять у лиц пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью III-IV класса по Нью-Йоркской классификации, а также одновременно с β -адреноблокаторами.

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. Sviridenko NY, Bokalov SA, Serdyuk SE, et al. The conditions caused by amiodarone, in practice, the cardiologist and endocrinologist. *Lechacshii Vrach* 2004; 2: 16-20. In Russian (Свириденко Н.Ю., Бокалов С.А., Сердюк С.Е. и др. Состояния, вызванные приемом амиодарона, в практике кардиолога и эндокринолога. *Лечащий Врач* 2004; 2: 16-20).
2. Vassallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *JAMA* 2007;298(11):1312-22.
3. Kawabata M, Hirao K, Hachiya H, et al. Role of oral amiodarone in patients with atrial fibrillation and congestive heart failure. *J Cardiol* 2011;58:108-15.
4. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery. 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.
5. Vamos M, Hohnloser SH. Amiodarone and dronedarone: An update. *Trends Cardiovasc Med* 2016 Apr 4. [Epub ahead of print].
6. Claro JC, Candia R, Rada G, et al. Amiodarone versus other pharmacological interventions for prevention of sudden cardiac death. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Dec 8;(12):CD008093.
7. van Erven L, Schaliij MJ. Amiodarone: an effective antiarrhythmic drug with unusual side effects. *Heart* 2010;96:1593-600.
8. Connolly SJ. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation* 1999;100:2025-34.
9. Kalus JS. Pharmacologic management of atrial fibrillation: established and emerging options. *J Manag Care Pharm* 2009;15(6 Suppl B):S10-8.
10. Ahmad S. Amiodarone and lipid disorder [letter]. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1912.
11. Pollak PT, Sharma AD, Carruthers SG. Elevation of serum total cholesterol and triglyceride levels during amiodarone therapy. *Am J Cardiol* 1988; 62: 562-5.
12. Zgazarova S, Jedlickova H, Vasku V. Unwanted skin effects of amiodaron. *Vnitř Lek* 2009;55(10):976-80.
13. Piccini JP, Berger JS, O'Connor CM. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2009;30:1245-53.
14. Herre J, Sauve M, Malone P, et al. Long-term results of amiodarone therapy in patients with recurrent sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1989;13: 442-9.

15. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D et al. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:597-605
16. Ehrlich C, Tsu LV. Updates in antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation in geriatric patients. *Consult Pharm* 2015;30(2):82-91.
17. Yamada Y, Shiga T, Matsuda N, et al. Incidence and predictors of pulmonary toxicity in Japanese patients receiving low-dose amiodarone. *Circ J* 2007; 71: 1610-6.
18. Zimetbaum P. Amiodarone for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2007;356:935-41.
19. Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatric Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2015;63(11):2227-46.
20. Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing* 2008;37(6):673-9.
21. 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;44(2):213-8.
22. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36(41):2793-867.
23. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. Management of patients with atrial fibrillation (compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS recommendations): a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;127(18):1916-26.
24. Karamichalakis N, Letsas KP, Vlachos K, et al. Managing atrial fibrillation in the very elderly patient: challenges and solutions. *Vasc Health Risk Manag* 2015;11:555-62.
25. Deneer VH, van Hemel NM. Is Antiarrhythmic Treatment in the Elderly Different? A Review of the Specific Changes. *Drugs Aging* 2011;28(8):617-33.
26. Frishman WH, Aronow WS. Pharmacology of Antiarrhythmic Drugs in Elderly Patient. *Clin Geriatr Med* 2012;28(4):575-615.
27. Yamreudeewong W, DeBisschop M, Martin LG, Lower DL. Potentially significant drug interactions of class III antiarrhythmic drugs. *Drug Saf* 2003;26(6):421-38.
28. Kubesova HM, Weber P, Meluzinova H, et al. Benefits and pitfalls of cardiovascular medication in seniors. *Wien Klin Wochenschr* 2013;125(15-16):425-36.
29. Libersa CC, Brique SA, Motte KB, et al. Dramatic inhibition of amiodarone metabolism induced by grapefruit juice. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 373-8.
30. Tadors R, Nattel S, Andrade JG. Dronedrone: Basic Pharmacology and Clinical Use. *Card Electrophysiol Clin* 2016;8(2):453-65.
31. Rochetaing A, Barbe C, Kreher P. Beneficial effects of amiodarone and dronedrone (SR33589b), when applied during low-flow ischemia, on arrhythmia and functional parameters assessed during reperfusion in isolated rat hearts. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;38:500-11.
32. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al. Dronedrone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007;357(10):987-99.
33. Laughlin JC, Kowey PR. Dronedrone: a new treatment for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19(11):1220-26.
34. De Ferrari GM, Dusi V. Drug safety evaluation of dronedrone in atrial fibrillation. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11(6):1023-45.
35. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: severe liver injury associated with the use of dronedrone (marketed as Multaq). Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm240011.htm>. Checked by 12.08.2016.
36. Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED et al. Comparative efficacy of dronedrone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1089-95.
37. Nattel S. Dronedrone in atrial fibrillation - Jekyll and Hyde? (editorial). *N Engl J Med* 2011;365:2321.
38. Chatterjee S, Ghosh J, Lichstein E, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes with dronedrone in patients with atrial fibrillation or heart failure. *Am J Cardiol* 2012;110(4):607-13.
39. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, et al, for the PALLAS Investigators. Dronedrone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:2268-76.
40. Hohnloser SH, Crijns HJ, van EM, et al. Effect of dronedrone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 668-78.
41. Dale KM, White CM. Dronedrone: an amiodarone analog for the treatment of atrial fibrillation and atrial flutter. *Ann Pharmacother* 2007;41(4):599-605.
42. ElMaghawry M, Farouk M. Dronedrone-digoxin interaction in PALLAS: A foxglove connection? *Glob Cardiol Sci Pract* 2015;2015:4.
43. The Institute for Safe Medication Practices. QuarterWatch: 2010 Quarter 1. Signals for Acetaminophen, dronedrone and Botulinum Toxin Products. Available at: <http://www.ismp.org/quarterwatch/2010Q1.pdf>. Checked by 12.08.2016.
44. Food and Drug Administration. Labeling revision: highlights of prescribing information (Multaq). Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022425s002lbl.pdf. Checked by 12.08.2016.
45. Zimetbaum P. Antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. *Circulation* 2012;125:381-9.
46. Korantzopoulos P1, Letsas KP, Kotsia A, et al. Ibutilide and novel indexes of ventricular repolarization in persistent atrial fibrillation patients. *World J Cardiol* 2013;5(7):242-6.
47. Reiffel JA. Ibutilide as a Torsade de Pointes Stress Test. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(23):2806.
48. Naccarelli GV, Wolbrette DL, Khan M, et al. Old and new antiarrhythmic drugs for converting and maintaining sinus rhythm in atrial fibrillation: comparative efficacy and results of trials. *Am J Cardiol* 2003;91(6A):15D-26D.
49. Torp-Pedersen C, Møller M, Block-Thomsen PE, et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med* 1999;341(12):857-65.
50. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. *Circulation* 2006; 114(7):e257-354.
51. Lang ES, Browning K. Ventricular tachyarrhythmias (out-of-hospital cardiac arrests). *BMJ Clin Evid* 2010;2010.
52. Wauters M, Elseviers M, Vaes B, et al. Mortality, hospitalisation, institutionalisation in community-dwelling oldest old: the impact of medication. *Arch Gerontol Geriatr* 2016;65:9-16.
53. Azie NE, Brater DC, Becker PA, et al. The interaction of diltiazem with lovastatin and pravastatin. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64:369-37.
54. Watanabe H, Kosuge K, Nishio S, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between simvastatin and diltiazem in patients with hypercholesterolemia and hypertension. *Life Sci* 2004; 76:281-292.
55. Wang YC, Hsieh TC, Chou CL, et al. Risks of Adverse Events Following Coprescription of Statins and Calcium Channel Blockers: A Nationwide Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(2):2487.
56. Lewin JJJ3rd, Nappi JM, Taylor MH. Rhabdomyolysis with concurrent atorvastatin and diltiazem. *Ann Pharmacother* 2002; 36:1546-9.

About the Authors:

Elena A. Ushkalova – MD, PhD, Professor of Chair of the General and Clinical Pharmacology, People's Friendship University of Russia
Sergey K. Zyryanov – MD, PhD, Head of Chair of the General and Clinical Pharmacology, People's Friendship University of Russia
Karina E. Zatolochina – MD, PhD, Teaching Assistant of Chair of the General and Clinical Pharmacology, People's Friendship University of Russia
Anton P. Pereverzev – MD, PhD, Associate Professor of Chair of the General and Clinical Pharmacology, People's Friendship University of Russia
Natalya A. Chukhareva – MD, Junior Researcher, Internal Medicine Department, Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov

Сведения об авторах:

Ушкалова Елена Андреевна – д.м.н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии РУДН
Зырянов Сергей Кенсаринович – д.м.н., заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии РУДН
Затолочина Карина Эдуардовна – к.м.н., ассистент кафедры общей и клинической фармакологии РУДН
Переверзев Антон Павлович – к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии РУДН
Чухарева Наталья Александровна – м.н.с. терапевтического отделения, Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

Новости очередного конгресса европейского общества кардиологов в Риме: очевидное и доказанное – это не одно и то же

Сергей Юрьевич Марцевич*, Наталья Петровна Кутишенко

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр 3

Освещаются новости конгресса Европейского общества кардиологов (Рим, 2016 г.). Обсуждаются результаты последних рандомизированных контролируемых исследований, данные наблюдательных исследований (регистров), общие проблемы в представлении и интерпретации полученных данных.

Ключевые слова: Европейское общество кардиологов, сердечно-сосудистые заболевания, рандомизированные контролируемые исследования, наблюдательные исследования, регистры.

Для цитирования: Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Новости очередного конгресса европейского общества кардиологов в Риме: очевидное и доказанное – это не одно и то же. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(5):610-613. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-610-613

News of the Annual Congress of the European Society of Cardiology in Rome: the Obvious and Proven – it's not the Same Thing

Sergey Yu. Martsevich*, Natalya P. Kutishenko

State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10-3, Moscow, 101990, Russia

News of the European Society of Cardiology Congress (Rome, 2016) is reviewed. The results of recent randomized controlled trials, observational studies (registers) data, common problems in the presentation and interpretation of the reviewed data are discussed.

Keywords: European Society of Cardiology, cardiovascular disease, randomized controlled trials, observational studies, registries.

For citation: Martsevich S. Yu., Kutishenko N.P. News of the Annual Congress of the European Society of Cardiology in Rome: the Obvious and Proven – it's not the Same Thing. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(5):610-613. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-610-613

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): SMartsevich@gnicpm.ru

С 26 по 31 августа 2016 г. в Риме проходил очередной конгресс Европейского общества кардиологов, собравший рекордное количество делегатов – 33050 человек (в 2015 г. в Лондоне собралось 32773 человека), подтвердивший статус самого крупного медицинского конгресса в мире.

Результаты недавно закончившихся рандомизированных контролируемых исследований

Как всегда, в первую очередь всех интересовали результаты недавно закончившихся рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), на которых, как известно, основываются современные клинические рекомендации (КР). На этот раз результаты новых РКИ оказались, как никогда, неожиданными, в большинстве завершившихся РКИ получен результат, противопо-

ложный ожидаемому. Данные ряда РКИ иногда не соответствовали давно сложившимся представлениям и входили в противоречие с существующей клинической практикой.

Пожалуй, наилучшим примером таких исследований является крупнейшее по длительному наблюдению исследований ишемической болезни сердца (ИБС) у больных, подвергшихся стентированию коронарных артерий, РКИ NORSTENT (The Norwegian Coronary Stent Trial). В это исследование включены 9013 больных ИБС (как с острым коронарным синдромом, так и со стабильно протекающей ИБС), которым выполнялось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), и после рандомизации устанавливался либо обычный непокрытый металлический стент (4509 больных), либо современный стент с лекарственным покрытием 4504 больных). Первичной конечной точкой (ПКТ) была либо смерть от любой

Received / Поступила: 17.10.2016

Accepted / Принята в печать: 18.10.2016

причины, либо нефатальный инфаркт миокарда. Средний срок наблюдения за больными составил 5 лет. Анализ полученных данных показал, что никаких преимуществ в отношении улучшения исходов ИБС стенты с лекарственным покрытием (в сравнении с обычными стентами) не имеют: частота ПКТ у больных, которым были установлены стенты с лекарственным покрытием, составила 16,6%, а у больных, которым были установлены обычные стенты – 17,1% [относительный риск (ОР)=0,98; p=0,66]. Результаты исследования NORSTENT заставили задуматься об изменении существующих КР, отдающих в настоящее время явное предпочтение стентам с лекарственным покрытием.

В исследовании ANTARCTIC (Assessment of a Normal versus Tailored dose of prasugrel after stenting in patients Aged ≥ 75 years to Reduce the Composite of bleeding, stent Thrombosis Ischemic Complications) обратились к давней проблеме индивидуализации терапии антиагрегантами для повышения их эффективности. Как известно, первоначальные надежды на помощь генотипирования в выявлении больных, устойчивых к действию антиагрегантов, не оправдались. Контроль за агрегацией тромбоцитов с целью выявления слабо реагирующих на антиагреганты больных с последующим титрованием дозы клопидогрела также не привел к повышению эффективности терапии (исследование GRAVITAS). В исследовании ARCTIC, предшествовавшем исследованию ANTARCTIC, пытались повысить эффективность двойной антиагрегантной терапии (ДАТ) с применением клопидогрела с помощью метода VerifyNow, позволяющего быстро выявить больных с пониженной чувствительностью к антиагрегантному действию клопидогрела. Этим больным доза клопидогрела подбиралась индивидуально, однако и в этом случае не было выявлено никаких преимуществ индивидуализированной ДАТ по сравнению со стандартной.

В исследовании ANTARCTIC у больных с острым коронарным синдромом, которым проводилось ЧКВ, в качестве стандартного препарата использовался прасугрел, контрольная группа получала этот препарат в стандартной дозе 5 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой. Основная же группа получала индивидуализированную с помощью метода VerifyNow ДАТ, в которую входили прасугрел или клопидогрел, причем дозы препаратов через определенное время могли корректироваться на основании того же метода. Однако и такая индивидуализированная терапия не привела к улучшению отдаленных исходов заболевания (средний срок наблюдения более 1 года), более того, она не была более безопасной. Все это позволило авторам прийти к следующему выводу: «Исследование ANTARCTIC, как и исследование ARCTIC, подтверждает нецелесообразность мониторинга функции тромбоцитов для индивидуализации терапии. Отрицательный результат

не зависел от уровня риска и используемого препарата из группы антагонистов P2Y₁₂-рецепторов».

В исследовании PRAGUE-18 впервые проводилось прямое сравнение двух современных антиагрегантов – прасугрела и тикагрелора при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. Было рандомизировано 1230 больных. Частота ПКТ (смерть, рецидив инфаркта миокарда, инсульт, сильное кровотечение или необходимость повторной реваскуляризации) не отличалась между двумя группами через 7 и 30 дней (контрольные сроки наблюдения), что позволило авторам сделать вывод об отсутствии различий у этих двух препаратов. Однако целый ряд методических дефектов исследования (недостаточная статистическая мощность, слабый контроль за приверженностью терапии после 7-го дня наблюдения и др.) заставляют проявить осторожность в трактовке результатов этого очень важного по поставленной цели исследования.

В исследовании NIPPON, проводившемся в Японии, была поставлена очень важная с клинической точки зрения задача – сравнить эффективность и безопасность ДАТ разной продолжительности – 6 и 18 мес после установки биоразтворимых стентов. Было рандомизировано 2772 больных, имеющих показания к проведению ЧКВ. ПКТ было развитие «нежелательных клинических и цереброваскулярных событий». Анализ проводился по методу «non-inferior». Он показал, что 6-месячная ДАТ не уступает 18-месячной по вероятности наступления ПКТ. Частота кровотечений не различалась в обеих группах. Авторы отметили целый ряд ограничений своего исследования (в первую очередь, в отношении контроля за приверженностью назначенной терапии). Тем не менее, это исследование является очередным доказательством того, что длительность ДАТ после ЧКВ может быть сокращена.

Целый ряд РКИ был посвящен изучению эффективности гиполипидемической терапии. В исследовании ACCELERATE обратились к изучению еще одного препарата из группы так называемых трапибов, или СЕТР-ингибиторов (cholesterylester transfer protein inhibitor), т.е. препаратов, являющихся ингибиторами транспортного белка холестерина эфиров. Как известно, эта группа представлена несколькими препаратами. Первый из них – торсетрапиб в исследовании ILLUMINATE, значительно улучшая показатели липидного обмена, отрицательно повлиял на показатели смертности. Другие препараты этой группы в РКИ давали нейтральный результат в отношении влияния на исходы болезни. В исследовании ACCELERATE участвовали 12092 больных с высоким сердечно-сосудистым риском. Половине из них к лечению добавляли эвасетрапиб, половине – плацебо. Почти все больные исходно получали статины, причем половина из них – в высоких дозах. ПКТ в исследовании была сердечно-сосудистая смерть,

инсульт, экстренная реваскуляризация коронарных артерий или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии. Средняя продолжительность наблюдения составила 26 мес. У группы больных, которым к лечению был добавлен эвасетрапиб, наблюдали значительное снижение уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и не менее значительное повышение уровня ХС липопротеинов высокой плотности (по сравнению с контрольной группой, получавшей только статины). По современным представлениям можно было с высокой долей вероятности ожидать, что результатом таких изменений уровня липидов станет существенное улучшение исходов болезни. Однако никакого влияния на вероятность возникновения ПКТ эвасетрапиб не оказал, его действие ничем не отличалось от плацебо (ОР=1,01; р=0,91). Интересно, что анализ в самых разнообразных подгруппах ни в одной из них не выявил каких-либо преимуществ эвасетрапиба. Участвовавшие в обсуждении результатов исследования ученые однозначно выразили удивление полученными результатами. Неэффективность эвасетрапиба можно объяснить либо тем, что принцип достижения целевых значений ХС ЛПНП применим только к терапии статинами, либо наличием у эвасетрапиба (и, возможно, у всей группы СЕП-ингибиторов) каких-либо побочных действий, нейтрализующих благоприятное влияние препарата на липидный профиль.

В исследовании HJ-PROPER (Heart Institute of Japan PRoper level of lipid lOwering with Pitavastatin and Ezetemibe in acute coRonary syndrome), проводившемся, как следует из его названия, в Японии, сравнивали эффективность монотерапии питавастатином и комбинации питавастатина с эзетимибом у 1734 больных с острым коронарным синдромом и дислипидемией. Длительность наблюдения составила около 3 лет, ПКТ являлась смертью от любой причины, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, нестабильная стенокардия или признаки ишемии, требующей проведения реваскуляризации. Как и в предыдущем исследовании, комбинированная гиполипидемическая терапия (питавастатин+эзетимиб) способствовала значительно более выраженному снижению ХС ЛПНП, чем монотерапия питавастатином, однако и в этом случае она не привела к улучшению исходов заболевания (ОР=0,89; р=0,152). Лишь в подгруппе больных с повышенным содержанием ситостерола (маркера абсорбции ХС) добавление эзетимиба способствовало достоверному улучшению исходов заболевания (по данным вторичного анализа). Таким образом, исследование HJ-PROPER также свидетельствует в пользу высказанной гипотезы о том, что достижение целевых цифр ХС ЛПНП не может считаться критерием эффективности терапии при применении других групп гиполипидемических препаратов, отличных от статинов.

Данные проводимых регистров

Результатам, полученным в процессе проведения многочисленных современных регистров, на конгрессе было отведено несколько сессий. Описание конкретных докладов, посвященных этой проблеме, требует отдельной публикации, остановимся лишь на сообщении S.Росock, впервые представившего результаты 2-х летнего наблюдения за больными, перенесшими острый коронарный синдром. Это исследование EPICOR (long-term follow-up of antithrombotic management patterns in acute CORonary syndrome patients), которое проводилось по типу регистра и включало более 20000 больных в разных странах мира. По дизайну исследование очень напоминало российский регистр ЛИС-1, начатый в 2005 г. В нем выполнена оценка данных догоспитального обследования, госпитальной фазы, а также данных отдаленного наблюдения, собранных путем телефонных звонков через 1 и 2 года после выписки пациента из стационара. Проанализировав прогностическую значимость многочисленных факторов, авторы выбрали 5 из них, оказывавших наиболее неблагоприятное влияние на выживаемость больных. Такими факторами оказались возраст, сниженная фракция выброса, невыполнение реваскуляризации или тромболитика в остром периоде инфаркта миокарда, низкие показатели качества жизни (по опроснику EQ-5D), наличие сердечно-сосудистых осложнений в анамнезе. На основании этих данных авторами была создана формула, позволяющая прогнозировать риск смерти. Разделение всех больных на основании этой формулы на 6 подгрупп риска и последующее сравнение показателей выживаемости между этими группами на основании кривых Каплана-Мейера выявило значительные различия. Авторы считают, что предложенный ими прогностический индекс обладает существенными преимуществами перед используемыми в настоящее время.

Клинические рекомендации

На конгрессе было доложено содержание 5-ти новых КР Европейского общества кардиологов: обновленные варианты рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, сердечной недостаточности, дислипидемиям, фибрилляции предсердий. Совершенно новыми КР были рекомендации «Кардио-онко», т.е. рекомендации по улучшению качества лечения онкологических заболеваний с учетом кардиотоксичности используемых химиопрепаратов.

Дискуссии

На конгрессе неоднократно звучали выступления по спорным вопросам кардиологии. В качестве примера можно привести ставшую традицией критическую оценку недавно закончившихся РКИ известным английским биостатистиком S.Росock, который высказал по-

желание соблюдать четкость и ясность в интерпретации результатов РКИ. Так, например, результаты спланированного по факториальному принципу (2×2) исследования The Heart Outcomes Prevention Evaluation-3 (HOPE-3), касающиеся оценки антигипертензивной (кандесартан/гидрохлоротиазид 16 мг/12,5 мг или плацебо) и гиполипидемической терапии (розувастатин 10 мг или плацебо), были представлены в журнале The New England Journal of Medicine в трех отдельных публикациях. На фоне гиполипидемической терапии комбинированная ПКТ (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт) регистрировалась существенно реже, чем при приеме плацебо (3,7% и 4,8% соответственно), в то время как антигипертензивная терапия в сравнении с плацебо существенно не повлияла на частоту ПКТ (4,1% и 4,4% соответственно). Как отметил S.Росоцк, если бы результаты исследования HOPE-3 при сравнении всех 4-х вариантов терапии были представлены в одной публикации одновременно с данными анализа межгруппового взаимодействия, то стало бы очевидным отсутствие существенного влияния любого из вариантов лечения на частоту ПКТ, а также и на частоту вторичной конечной точки (ПКТ в комбинации с реваскуляризацией, сердечной недостаточностью или остановкой сердца).

Определенные опасения вызывают результаты исследований, завершившихся преждевременно по причине явного превосходства изучаемого метода лечения. Как считает S.Росоцк, это может отразиться на объективной оценке результатов в виде преувеличения значимости показателей, отражающих эффективность, и в недооценке (недополучении) данных, отражающих безопасность нового терапевтического подхода. Известно, что исследование SPRINT (Systolic Blood Pressure Investigation Trial) было прекращено ранее запланированного срока из-за явного преимущества интенсивной антигипертензивной терапии в сравнении с обычным подходом. Однако раннее прекращение исследования поставило вопросы о безопасности снижения систолического артериального давления ниже 120 мм рт.ст., не исключая тот факт, что число зарегистрированных серьезных нежелательных явлений (эпизоды гипотонии, почечной недостаточности, синкопе, электролитных нарушений) в группе интенсивного лечения, возможно, было бы существенно больше, если бы исследование завершилось в установленный срок.

Интересные результаты были получены в исследовании GAUSS-3 (The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial), продемонстрировавшем существенное преимущество ингибитора PCSK9 в сравнении с эзимибром в снижении ХС ЛПНП (36,1%; 95% доверительный интервал 31,1-41,1%; $p < 0,0001$) у пациентов, не переносивших статины. Эти данные, безусловно, требуют проведения крупных исследований с оценкой влияния ингибиторов PCSK9 на частоту сердечно-сосудистых событий. Однако S.Росоцк высказал определенные сомнения в том, что уровень ХС ЛПНП сможет стать таким же суррогатным показателем для оценки эффективности ингибиторов PCSK9, каким он сейчас является для статинов в отношении показателей выживаемости.

В продолжение темы аккуратности представления данных РКИ S.Росоцк обратил внимание на факты, когда конечные точки, определенные в протоколе, не всегда становятся отражением наиболее существенных результатов исследования, а комбинированные конечные точки, в состав которых входят показатели смертности, часто могут вводить в заблуждение, поэтому данные по смертности требуют особого рассмотрения и анализа.

Заключение

В заключение отметим, что прошедший конгресс дал медицинской науке огромный фактический материал в виде результатов конкретных РКИ, далеко не всегда подтвердивших существовавшие ранее взгляды, даже те, которые считались совершенно очевидными. Этот материал в самое ближайшее время должен быть критически осмыслен и трансформирован в практические рекомендации для клиницистов. Ранее же полученные данные, уже сейчас воплотившиеся в новые КР, должны быть взяты на вооружение практическими врачами в самое ближайшее время.

Конфликт интересов. 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.

Статья впервые опубликована на сайте Национального общества доказательной фармакотерапии <http://cardiodrug.ru/news/lenta-novostei/novosti-cat.html>.

About the Authors:

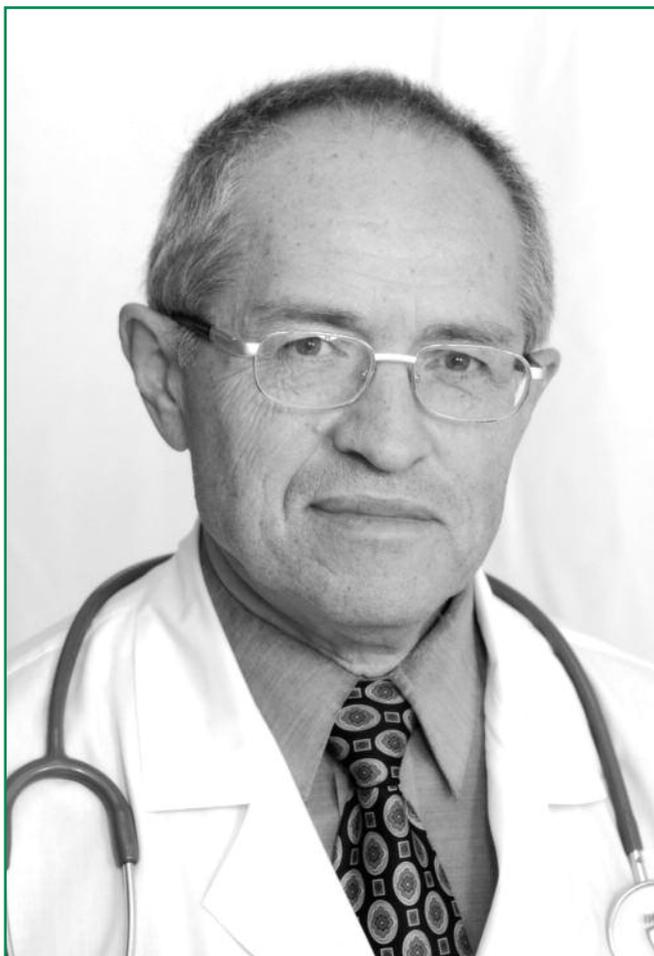
Sergey Yu. Martsevich – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine

Natalya P. Kutishenko – MD, PhD, Head of Laboratory for Pharmacoepidemiological Research of the Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

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

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ



К ЮБИЛЕЮ ВЛАДИМИРА ЛЕОНИДОВИЧА ДОЩИЦИНА

В октябре 2016 г. исполнилось 75 лет со дня рождения, 50 лет врачебной и научной деятельности известного российского кардиолога Владимира Леонидовича Дощицина, доктора медицинских наук, профессора кафедры кардиологии Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, профессора кафедры терапии и кардиологии Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента Российской Федерации, заслуженного врача Российской Федерации.

В.Л. Дощицин окончил с отличием 2-й Московский орден Ленина Государственный медицинский институт (МОЛГМИ) им. Н.И. Пирогова в 1965 г., после чего учился в клинической ординатуре и аспирантуре на кафедре госпитальной терапии лечебного факультета этого института. В 1970 г. он защитил кандидатскую диссертацию и был зачислен на должность ассистента этой кафедры. Он является одним из представителей плеяды учеников выдающегося классика отечественной медицины академика АМН СССР Павла Евгеньевича Лукомского. В 1978 г. В.Л. Дощицин прошел по конкурсу на должность доцента кафедры терапии факультета усовершенствования врачей 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова. В 1981 г. он защитил докторскую диссертацию на тему «Аритмии сердца при инфаркте миокарда». В 1994 г. В.Л. Дощицин был избран по конкурсу на должность профессора кафедры профилактической кардиологии факультета усовершенствования врачей 2-го МОЛГМИ, а в 2010 г. – на должность профессора кафедры кардиологии того же факультета. С 1984 по 2006 г.г. Владимир Леонидович работал в должности главного кардиолога военно-медицинского Управления КГБ СССР, а затем – ФСБ РФ. С 2006 г. он ра-

ботал в качестве медицинского консультанта в системе ГМУ Управления делами Президента Российской Федерации, а в настоящее время – в должности профессора кафедры терапии и кардиологии Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента Российской Федерации.

В.Л. Дощицин внес значительный вклад в изучение вопросов кардиологии, в частности, аритмий сердца и электрокардиографии. Им был опубликован ряд монографий, получивших широкую известность, в частности – «Блокады сердца» (1979), «Клинический анализ электрокардиограммы» (1982), «Практическая электрокардиография» (1987), «Лечение аритмий сердца» (1993), «Руководство по практической электрокардиографии» (2013, 2015), «Электрокардиографическая дифференциальная диагностика» (1916) и др. Эти книги продолжают оказывать большую помощь врачам в их практической работе. В сферу научных интересов В.Л. Дощицина входят и другие актуальные проблемы кардиологии: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность и другие. Он – автор 220 печатных работ, среди которых монографии, главы в ру-

ководствах для студентов и врачей, справочниках, статей, опубликованных в нашей стране и за рубежом. Под его руководством выполнен ряд диссертационных работ. В.Л. Дощичин многократно выступал с докладами на крупных международных конгрессах, съездах и конференциях.

В.Л. Дощичин – высококвалифицированный врач, внимательно и чутко относящийся к интересам пациентов, использующий в лечебной работе современные достижения медицинской науки. В течение многих лет он ведет большую педагогическую работу, и его яркие и содержательные лекции неизменно вызывают большой интерес слушателей.

Владимир Леонидович пользуется большим ав-

торитетом среди сотрудников. За достигнутые успехи он удостоен звания «Заслуженный врач Российской Федерации», награжден многими медалями, почетными знаками, грамотами. В свой юбилей он сохраняет высокую работоспособность, хорошую спортивную форму.

Редколлегия журнала «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», членом которой Владимир Леонидович является в течение нескольких лет, поздравляет дорогого юбиляра, желает ему крепкого здоровья, дальнейших успехов и достижений.

Received / Поступила: 10.10.2016

Accepted / Принята в печать: 10.10.2016

СООБЩЕНИЕ ОБ ИСПРАВЛЕНИИ

В №4 2016, стр. 424 допущена ошибка в «Сведениях об авторах» к статье «Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска», авторы - О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева.

Место работы О.Н. Корнеевой не Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, а Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.

Таким образом, данный раздел следует читать:

Корнеева Ольга Николаевна – к.м.н., с.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ГНИЦ ПМ

Также изменяется подзаголовочный текст относительно мест работы авторов, из списка которых исключается Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова.

Соответствующие исправления внесены в электронную версию статьи, размещенную на сайте журнала, других общедоступных сайтах, в российских и в международных базах данных.

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Представительство Президента РФ в Приволжском федеральном округе России
Правительство Ульяновской области
ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр
профилактической медицины Минздрава России
ФГБОУ УВО «Ульяновский государственный университет»
Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»

II МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

Ульяновск, 5-6 декабря 2016 г.

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в II Межрегиональной конференции кардиологов и терапевтов, которая состоится в г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42 (Ульяновский государственный университет).

Тематика конгресса

- Совершенствование организации помощи терапевтическим и кардиологическим больным
- Неотложная и скорая помощь при сердечно-сосудистых и других соматических заболеваниях
- Новые медицинские технологии в диагностике, лечении, профилактике и реабилитации кардиологических больных
- Интервенционная кардиология и хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Коморбидные заболевания (состояния) в практике врача терапевта: особенности диагностики, лечения, профилактики.
- Надвигающиеся эпидемии: ожирение, сахарный диабет и другие эндокринные заболевания
- Хронические легочные заболевания в терапевтической практике
- Заболевания почек
- Желудочно-кишечные патологии
- Психосоматические и неврологические расстройства в практике терапевта
- Системные заболевания соединительной ткани
- Семейная медицина
- Сестринское дело в клинике внутренних болезней

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей. Полная научная программа будет размещена на www.cardioprogress.ru за 15 дней до начала Конференции.

Всем зарегистрированным участникам конференции будут выданы свидетельства с 10 кредитными часами непрерывного медицинского образования (приказ Минздрава России от 11 ноября 2013 года № 837).

Более подробная информация о Межрегиональной конференции кардиологов и терапевтов (издание тезисов, регистрация, проживание, участие в выставке и пр.) размещена на официальном сайте Форума www.cardioprogress.ru.

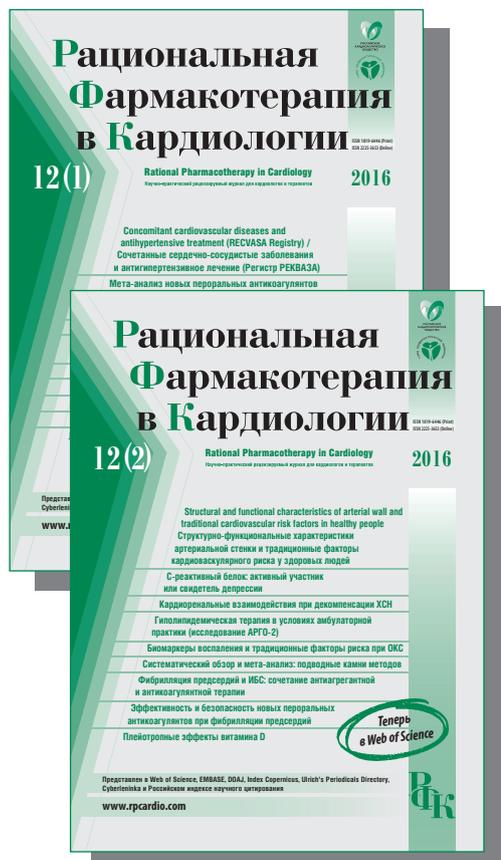
Адрес оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10, каб 261

Мамедов Мехман Ниязиевич

Тел.: +7 (926) 228-3309, +7 (499) 553-6903

E-mail: mmamedov@mail.ru



Уважаемые читатели!

Подписаться на журнал
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» на 2017 г.
(6 номеров) 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 2017 г.
(6 номеров) 1320 руб.**

ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ
включена в подписную цену.

2017

Извещение



Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

№ 40702810105000004309
(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 _____

Плательщик (подпись) _____

Квитанция

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

№ 40702810105000004309
(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 _____

Плательщик (подпись) _____

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

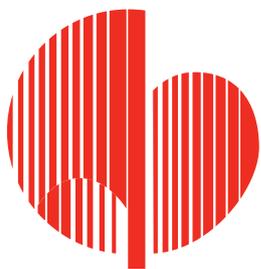
- *6 выпусков в год с приложениями*
- *Результаты оригинальных исследований, лекции, обзоры, анализ клинической практики*
- *Рецензирование, многоступенчатое редактирование*
- *Публикация лучших статей номера на русском и английском языках*
- *Включен в перечень ВАК*
- *Высокий импакт-фактор РИНЦ*
- *Все публикации в открытом доступе*

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

РФЖ



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

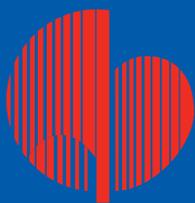
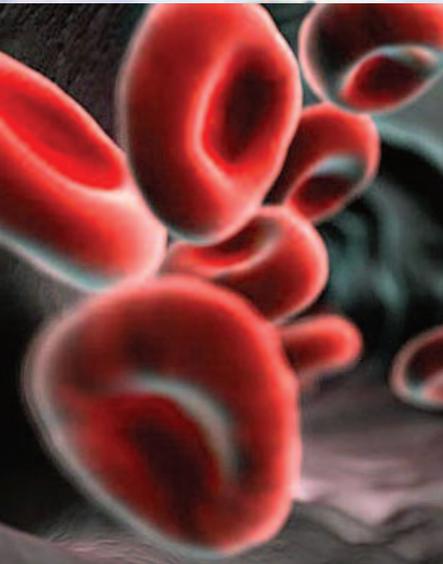
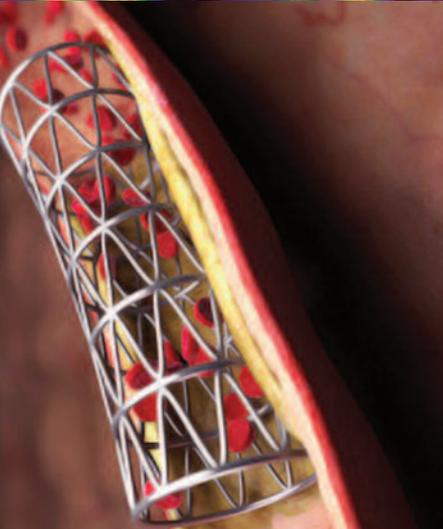
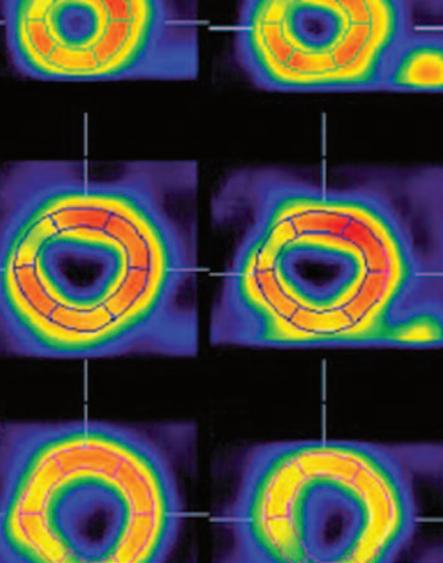


IV ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«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



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

АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ проблема выбора эффективного препарата

Оценка реактивности тромбоцитов – персонализированный подход к лечению пациентов

**1 из 3 пациентов не отвечает
на антитромбоцитарную терапию¹⁻³**

Неадекватный ответ
на антитромбоцитарную терапию
увеличивает риск
фатальных осложнений^{4,5}



VerifyNow[®]
System
www.vn-test.ru

VerifyNow помогает выбрать стратегию лечения Просто. Быстро. Точно.

1 Gurbel, P. et al. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2007; 50(19):1822-34. 2. Krasopoulos, W. et al. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2008; 336(7637):195-8. 3. Steinhubl, S. et al. Point-of-care measured platelet inhibition correlates with a reduced risk of an adverse cardiac event following percutaneous coronary intervention Results of the GOLD (AU - Assessing Ultegra) multicenter study. Circulation 2001; 103(21):1403-1409. 4. Price, MJ et al. Am J Cardiol 2006; 98:681-684. 5. Hochholzer W. et al. Circulation. 2005; 111:2560-2564.

По вопросам приобретения и получения дополнительной информации обращаться:
ЗАО «Ланцет» | 109147, г. Москва, ул. Воронцовская, д.35Б, корп.3 | телефон: +7 495 646 56 65 | www.lancetpharm.ru

LANCET



Ксарелто®: доверие, основанное на рандомизированных исследованиях и реальной клинической практике¹⁻³

- ◆ Опыт практического применения Ксарелто® по 7 показаниям более чем у 18 миллионов пациентов^{4,5}
- ◆ Ксарелто® – наиболее часто назначаемый новый пероральный антикоагулянт в мире⁶

Ксарелто®
РИВАРОКСАБАН

КСАРЕЛТО®

Международное непатентованное название: ривароксабан.

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,5/10/15/20 мг ривароксабана микроинкапсулированного.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- 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 тиаопиридинами – клопидогрелем или тиклопидином (для таблеток 2,5 мг);
- профилактика венозной тромбоземии (ВТЗ) у пациентов, подвергавшихся большому ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях (для таблеток 10 мг);
- для профилактики инсульта и системной тромбоземии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (для таблеток 15/20 мг);
- лечение тромбоза глубоких вен и тромбоземии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (для таблеток 15/20 мг).

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу таблеток; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения; беременность и период лактации (период грудного вскармливания); детский возраст до 18 лет; у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <15 мл/мин), сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев, когда пациент переводится с терапии или на терапию препаратом Ксарелто®, или же когда НФГ назначается в низких дозах для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозогалактозная мальабсорбция) (в связи с наличием в составе лактозы).

Дополнительно для таблеток 2,5 мг: цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью. **Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг:** повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злока-

чественных 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).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:

- при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровоточивости, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов головного или спинного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоэктазов или легочном кровотечении в анамнезе);
 - при лечении пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 49–30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови;
 - при лечении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15–29 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 такие пациенты подвержены повышенному риску как кровотечения, так и тромбообразования;
 - 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, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты могут значительно повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечения. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно.
- Дополнительно для таблеток 2,5/15/20 мг:** Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие отсутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **Дополнительно для таблеток 10 мг:** У пациентов с риском обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть оправдано назначение профилактического противоязвенного лечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. 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. Наиболее частыми НЛР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоточивость 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 и астению), кровотечения после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечения из раны), избыточная гематома при ушибе, боли в конечностях, головокружение, головная боль, кровотечения из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию), повышение активности «печеночных» трансаминаз, поражение почек (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины), носовое кровотечение, кровохарканье, зуд (включая несчастные случаи генерализованного зуда), сыпь, экзема, кожные и подкожные кровоизлияния, выраженное снижение артериального давления, гематома.

Регистрационный номер: для таблеток 2,5 мг: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 04.08.2015; для таблеток 10 мг: ЛСР-009820/09. Актуальная версия инструкции от 08.06.2015; для таблеток 15/20 мг: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 11.12.2015.

Производитель: Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

Литература: 1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in non-valvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(10): 883–91. 2. Camm J., Amarencu P., Haas S. et al. XANTUS: A Real-World, Prospective, Observational Study of Patients Treated with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Eur Heart J. 2015; doi:10.1093/eurheartj/ehv466. 3. Tamayo S., Peacock F., Patel M. et al. Characterizing major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27,467 patients taking Rivaroxaban. Clin. Cardiol. 2015; 38(2): 63–8. 4. Xarelto® (rivaroxaban). Summary of Product Characteristics as approved by the European Commission. 5. Calculation based on IMS Health MIDAS, Database: Monthly Sales June 2015. 6. IMS MIDAS, Database: Monthly Sales December 2015. LRU.MKT.GM.06.2016.0883