

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

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

13(1)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2017

**Outpatient Prospective Registry of Patients after
Acute Stroke (REGION) / Амбулаторный проспективный
регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового
кровообращения (РЕГИОН)**

**Антиаритмическая терапия после катетерной изоляции
устьев легочных вен (исследование ПРУФ)**

**Аритмические события при инфаркте миокарда после
фармакоинвазивной реваскуляризации**

**Клинико-экономическая оценка ривароксабана
и апиксабана при фибрилляции предсердий**

**Рекомбинантная неиммуногенная стафилокиназа
при остром инфаркте миокарда**

**Анализ лечения больных до инфаркта миокарда:
данные регистра г. Хабаровск**

**Регистр острого коронарного синдрома ЛИС-3:
изменения в «портрете» больного**

От персонализированной к точной медицине

Эндоваскулярные методы лечения каротидного атеросклероза

Дефицит витамина В₁₂ и риск сердечно-сосудистых заболеваний

Теперь в Scopus

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

www.rpcardio.com



Ксарелто®: доверие, основанное на рандомизированных исследованиях и реальной клинической практике¹⁻³

- ◆ Опыт практического применения Ксарелто® по 7 показаниям более чем у 23 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 микронизированного.

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 комбинационной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиапиридидами – клопидогрелем или тиклопидином (для таблеток 2,5 мг);
- профилактика венозной тромбэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большому ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях (для таблеток 10 мг);
- для профилактики инсульта и системной тромбэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (для таблеток 15/20 мг);
- лечение тромбоза глубоких вен и тромбэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (для таблеток 15/20 мг).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

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 гипертонии, 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 спинного или головного 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 тромбозобразования;
 - 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 сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме 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), кровооточивость 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), кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), избыточная гематома при ушибе, боли в конечностях, головокружение, головная боль, кровотечение 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 нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, выраженное снижение артериального давления, гематома.

Регистрационный номер: для таблеток 2,5 мг: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 01.06.2016; 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 01.06.2016.

Производитель: Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкциях 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., Amarenco 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 2016. 6. IMS MIDAS, Database: Monthly Sales June 2016.

LRU.MKT.GM.12.2016.0990

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 2017; т.13, №1 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2017; v.13, N 1

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 Scopus, Web of Science, EMBASE, DOAJ, Index Copernicus,
Ulrich's Periodicals Directory, Cyberleninka и Российском индексе на-
учного 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) 553-68-10. E-mail: otsec@sticom.ru

Editorial office address:

Petroverigsky per. 10, room 332. Moscow 101990
Ph. +7 (499) 553-68-10. 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 supported by

NEICON (лаборатория Elpub) NEICON (Elpub lab)

На платформе PKP OJS Powered by PKP OJS

Номер подписан в печать 22 февраля 2017 г. Цена свободная.

© РФК, 2005-2017

© ООО «Столичная Издательская Компания», 2017

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

Бутина Е.К.

Executive Editor

Butina E.K.

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)
Горбунов В. М. (Москва) Gorbunov V.M (Moscow)
Деев А. Д. (Москва) Deev A. D. (Moscow)
Дошчистин В. Л. (Москва) Doshchitsin V. L. (Moscow)
Задонченко В. С. (Москва) Zadionchenko V. S. (Moscow)
Калинина А. М. (Москва) Kalinina A. M. (Moscow)
Концевая А. В. (Москва) Kontsevaya A. V. (Moscow)
Кутишенко Н. П. (Москва) Kutishenko N. P. (Moscow)
Кухарчук В. В. (Москва) Kukharchuk V. V. (Moscow)
Лукьянов М. М. (Москва) Loukianov M. M. (Moscow)
Мартынов А. И. (Москва) Martynov A. I. (Moscow)
Напалков Д.А. (Москва) Napalkov D.A. (Moscow)
Небиеридзе Д. В. (Москва) Nebieridze D. 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)
Смирнова М.И. (Москва) Smirnova M.I. (Moscow)
Ткачева О. Н. (Москва) Tkacheva O. N. (Moscow)
Чазова И. Е. (Москва) Chazova I. Ye. (Moscow)
Шостак Н. А. (Москва) Shostak N. A. (Moscow)
Якусевич В. В. (Ярославль) Yakusevich V. V. (Yaroslavl)
Якушин С. С. (Рязань) Yakushin S. S. (Ryazan)

Редакционный совет

Адамьян 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)
[Голиков А.П.] (Москва, Россия) Golikov A. P. (Moscow, Russia)
ДеМария А. (Сан Диего, США) DeMaria A. (San Diego, USA)
Довгалецкий П.Я. (Самара, Россия) Dovgalevsky P. Ya. (Saratov, Russia)
Джусипов А. К. (Алматы, Казахстан) Dzhusipov A. K. (Almaty, Kazakhstan)
Закирова А.Н. (Уфа, Россия) Zakirova A. N. (Ufa, Russia)
Кенда М.Ф. (Любляна, Словения) Kenda M. F. (Ljubljana, Slovenia)
Коваленко В.Н. (Киев, Украина) Kovalenko V. N. (Kyiv, Ukraine)
Конради А.О. (Санкт-Петербург, Россия) Konradi A. O. (St-Petersburg, Russia)
Курбанов Р. Д. (Ташкент, Узбекистан) Kurbanov R. D. (Tashkent, Uzbekistan)
Латфуллин И.А. (Казань, Россия) Latfullin I. A. (Kazan, Russia)
Лопатин Ю.М. (Волгоград, Россия) Lopatin Yu. M. (Volgograd, Russia)
Матюшин Г.В., (Красноярск, Россия) Matyushin G. V. (Krasnoyarsk, Russia)
Мрочек А. Г. (Минск, Беларусь) Mrochek A. G. (Minsk, Belarus)
Никитин Ю.П., (Новосибирск, Россия) Nikitin Yu. P. (Novosibirsk, Russia)
Олейников В.Э. (Пенза, Россия) Oleynikov V. E. (Penza, Russia)
Перова Н.В. (Москва, Россия) Perova N. V. (Moscow)
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)
Фишман Б.В. (Великий Новгород, Россия) Fishman B. V. (Veliky Novgorod, Russia)
Цинамдзгвришвили Б. В. (Тбилиси, Грузия) Tsinamdzgvirshvili B. V. (Tbilisi, Georgia)
Шалаев С.В. (Тюмень, Россия) Shalaev S. V. (Tyumen, Russia)

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

Исследование «РЕГИстр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН)».

Часть 2. Амбулаторный проспективный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по результатам пилотного этапа исследования)

Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Стаховская Л.В., Воробьев А.Н., Загребельный А.В., Кутишенко Н.П., Козминский А.Н., Мосейчук К.А., Переверзева К.Г., Правкина Е.А., Белова Е.Н., Кудряшов Е.В., Деев А.Д.4

Сравнение эффективности антиаритмической терапии в послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен для профилактики ранних рецидивов предсердных тахикардий в рамках исследования ПРУФ

Тарасов А. В., Давтян К. В., Марцевич С. Ю.18

Динамика аритмических событий при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST после фармакоинвазивной реваскуляризации

Олейников В.Э., Шиготарова Е.А., Кулюцин А.В., Душина Е.В., Гуськова Ю.А.25

Исследование качества жизни и параметров клинико-биохимического спектра у больных артериальной гипертензией и коморбидными состояниями

Ахмедова Э.Б., Марданов Б.У., Бадейникова К.К., Мамедов М.Н.31

Вариабельность уровней холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в зависимости от возраста и пола и ее значение в диагностике данного заболевания

Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю., Тихова Г.П.36

Сравнительная клинико-экономическая оценка применения ривароксабана и апиксабана у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий

Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Смирнова В.О.45

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Результаты госпитального применения рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Костогрыз В.Б.51

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Анализ лечения больных с острым инфарктом миокарда до развития референсного события и до выписки из стационара: данные регистра (г. Хабаровск). Часть 2

Малай Л.Н., Марцевич С.Ю., Солохина Л.В., Бухонкина Ю.М., Пошатаев К.Е., Гараева Н.В., Лецкин А.Я.55

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Регистр острого коронарного синдрома ЛИС-3: что изменилось за прошедшие годы в «портрете» больного и ближайших исходах заболевания в сравнении с регистром ЛИС-1

Марцевич С.Ю., Семенова Ю.В., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л., Загребельный А.В., Фокина А.В., Даниэльс Е.В.63

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

The Study "Register of Patients after Acute Stroke (REGION)". Part 2. Outpatient Prospective Register of Patients after Acute Stroke (According to the Results of the Pilot Phase of the Study)

Boytsov S.A., Loukianov M.M., Yakushin S.S., Martsevich S.Yu., Stakhovskaya L.V., Alexander N. Vorobyev A.N., Zagrebelyny A.V., Kutishenko N.P., Kozminsky A.N., Moseichuk K.A., Pereverzeva K.G., Pravkina E.A., Belova E.N., Kudryashov E.V., Deev A.D.4

Comparison of Effectiveness of Antiarrhythmic Therapies in Postoperative Period of Pulmonary Vein Ostia Catheter Isolation for Prevention of Early Recurrences of Atrial Tachyarrhythmias in the PROOF Study

Tarasov A.V., Davtyan K.V., Martsevich S.Yu.18

Change of Arrhythmic Events in Acute Myocardial Infarction with ST-segment Elevation after Pharmacoinvasive Revascularization

Oleynikov V.E., Shigotarova E.A., Kulyutsin A.V., Dushina E.V., Guskova J.A.25

Quality of Life, Clinical and Biochemical Parameters in Hypertensive Patients with Comorbid Conditions

Akhmedova E.B., Mardanov B.U., Badeynikova K.K., Mamedov M.N.31

Variability in Levels of Low-Density Lipoproteins Cholesterol in Patients with Familial Hypercholesterolemia Depending on Age and Sex and its Importance in the Diagnosis of this Disease

Korneva V.A., Kuznetsova T.Yu., Tihova G.P.36

Clinical and Economical Comparison of Rivaroxaban and Apixaban Use in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation

Nedogoda S.V., Barykina I.N., Salasiuk A.S., Smirnova V.O.45

NOTES FROM PRACTICE

Results of Hospital Use of Recombinant Non-Immunogenic Staphylokinase in Patients with ST-Elevated Myocardial Infarction

Kostogryz V.B.51

PREVENTIVE CARDIOLOGY AND PUBLIC HEALTH

Evaluation of Treatment of Patients with Acute Myocardial Infarction before Reference Event and before Discharge from the Hospital: Register Data (Khabarovsk City). Part 2

Malay L.N., Martsevich S.Yu., Solokhina L.V., Bukhonkina Y.M., Poshatayev K.E., Garayeva N.B., Letskin A.Ya.55

PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

LIS-3 Register of the Acute Coronary Syndrome: what has Changed in a "Portrait" of a Patient and Short-Term Outcomes of the Disease Compared to LIS-1 Register

Martsevich S.Yu., Semenova Yu.V., Kutishenko N.P., Ginzburg M.L., Zagrebelyny A.V., Fokina A.V., Daniels E.V.63



Фортелизин®



*Опережая время,
сохраняем жизнь*

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

- БОЛЮСНОЕ ВВЕДЕНИЕ
- ЭФФЕКТИВНЫЙ ТРОМБОЛИЗИС
- МИНИМАЛЬНЫЙ РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ



Супраген®

119270, Москва, Лужнецкая наб., 6, стр. 1, т/ф.: +7 (495) 287-9807, • www.fortelyzin.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»

МОСКВА, ГОСТИНИЦА «РЭДИССОН СЛАВЯНСКАЯ» ДЕЛОВОЙ ЦЕНТР (ПЛ. ЕВРОПЫ, 2)

30–31 МАРТА – 01 АПРЕЛЯ 2017 ГОДА

www.scardio.ru

ИННОВАЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

От персонализированной к точной медицине

Раскина К.В., Мартынова Е.Ю., Перфильев А.В., Сычев Д.А.,
Шуев Г.Н., Фатхутдинов И.Р., Мусиенко С.В., Никогосов Д.А.,
Жегулина И.О., Бавыкина Л.Г., Потешкин Ю.Е.69

Эндоваскулярные методы лечения каротидного атеросклероза: вопросы и перспективы

Творогова Т.В., Булгакова Е.С., Шукуров Ф.Б.,
Руденко Б.А., Драпкина О.М., Шаноян А.С.80

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изменение содержания гликопротеинов на поверхностях клеточной культуры эндотелиоцитов EA.hy 926 и интимы внутренних сонных артерий под влиянием магния оротата

Диденко Л.В., Улубиева Е.А., Боровая Т.Г.,
Автандилов А.Г., Шевлягина Н.В., Жуховицкий В.Г.,
Гринкевич О.М., Мезенцева М.В.88

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Данные реальной клинической практики как инструмент при выборе прямого перорального антикоагулянта

Напалков Д.А., Соколова А.А., Фомин В.В.95

Связь между дефицитом витамина В₁₂, риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и процессами старения

Драпкина О.М., Шепель Р.Н.100

Проблема контроля эффективности антитромбоцитарной терапии в кардиологической практике

Пучиньян Н.Ф., Фурман Н.В., Малинова Л.И., Долотовская П.В.107

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Место агомелатина в терапии тревожно-депрессивных расстройств у больных ишемической болезнью сердца

Шимохина Н.Ю., Петрова М.М., Савченко А.А., Черныяева М.С.116

Антиагреганты в терапии фибрилляции предсердий: фокус на пожилых

Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Думченко Е.В.124

Схема совместного назначения статинов и урсодезоксихолевой кислоты пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и сопутствующей неалкогольной жировой болезнью печени: проблемы практического применения

Бельдиев С.Н.129

ЮБИЛЕИ

Сергею Анатольевичу Бойцову 60 лет136

ИНФОРМАЦИЯ

Отчет о работе редколлегии журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» в 2016 году

Бутина Е.К.138

Данные недавно опубликованного швейцарского исследования SWIVTER (The SWISS Venous ThromboEmboliSM Registry) демонстрируют воспроизводимость результатов рандомизированных исследований в реальной клинической практике

Пресс-релиз компании Bayer139

НЕКРОЛОГ

Памяти Алексея Петровича Голикова140

Подписка на журнал141

INNOVATIVE CARDIOLOGY

From Personalized to Precision Medicine

Raskina K.V., Martynova E.Y., Perfiliev A.V., Sychev D.A.,
Shuev G.N., Fatkhutdinov I.R., Musienko S.V., Nikogosov D.A.,
Zhegulina I.O., Bavykina L.G., Poteshkin Y.E.69

Endovascular Treatment of Carotid Atherosclerosis: Concerns and Perspectives

Tvorogova T.V., Bulgakova E.S., Shukurov F.B.,
Rudenko B.A., Drapkina O.M., Shanoyan A.S.80

EXPERIMENTAL STUDIES

Change in Content of Glycoproteins on the Surface of Endothelial Cell Culture EA.hy 926 and Intima of Internal Carotid Arteries under the Influence of Magnesium Orotate

Didenko L.V., Ulubieva E.A., Borovaya T.G., Avtandilov A.G.,
Shevlyagina N.V., Zhukhovitsky V.G., Grinkevich O.M.,
Mezentseva M.V.88

POINT OF VIEW

Data of Clinical Practice as a Tool for Choice of Direct Oral Anticoagulant

Napalkov D.A., Sokolova A.A., Fomin V.V.95

The Link between Vitamin B₁₂ Deficiency, Risk of Cardiovascular Diseases and Aging Process

Drapkina O.M., Shepel R.N.100

Monitoring of the Effectiveness of Antiplatelet Therapy in Cardiology Practice

Puchinian N.F., Furman N.V., Malinova L.I., Dolotovskaya P.V.107

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Agomelatine in the Treatment of Anxiety and Depressive Disorders in Patients with Ischemic Heart Disease

Shimohina N.Yu., Petrova M.M., Savchenko A.A., Chernyaeva M.S.116

Antiplatelet Therapy of Atrial Fibrillation: Focus on the Elderly

Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Dumchenko E.V.124

Scheme for Combined Use of Statins and Ursodeoxycholic Acid in Patients with a High Risk of Cardiovascular Events and Concomitant Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Problems of Practical Application

Bel'diev S.N.129

JUBILEE

Sergey A. Boytsov is 60 Years Old136

INFORMATION

Report on Activity of the Editorial Board of "Rational Pharmacotherapy in Cardiology" in 2016

Butina E.K.138

Data of the Recently Published Swiss Study SWIVTER (The SWISS Venous ThromboEmboliSM Registry) Demonstrate the Reproducibility of the Results of Randomized Trials in Real Clinical Practice

Press Release of the Bayer Company139

OBITUARY

In Memory of Alexey P. Golikov140

Subscription to the journal141

The Study "Register of Patients after Acute Stroke (REGION)". Part 2. Outpatient Prospective Register of Patients after Acute Stroke (According to the Results of the Pilot Phase of the Study)

Sergey A. Boytsov¹, Michail M. Loukianov^{1*}, Sergey S. Yakushin², Sergey Yu. Martsevich¹, Lyudmila V. Stakhovskaya³, Alexander N. Vorobyev², Alexander V. Zagrebenny¹, Natalia P. Kutishenko¹, Alexander N. Kozminsky², Ksenia A. Moseichuk², Kristina G. Pereverzeva², Ekaterina A. Pravkina², Ekaterina N. Belova¹, Egor V. Kudryashov¹, Alexander D. Deev¹

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

² I.P. Pavlov Ryazan State Medical University. Vysokovoltnaya ul. 9, Ryazan, 390026 Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

Aim. To study particularities of course and outcomes of acute cerebrovascular accident (ACVA), quality of examination and medical treatment within a framework of an outpatient register.

Material and methods. Two outpatient registries were organized on the base of one of Ryazan outpatient clinics within a framework of the pilot phase of the REGION study: the register of patients who had experienced ACVA of any remoteness (ACVA-AR register, n=200) and the register of patients who had visited the outpatient clinic for the first time after cerebral stroke (ACVA-FV register, n=115). Particularities of ACVA development, concomitant cardiovascular diseases (CVD) and noncardiac diseases were analyzed. We estimated accordance of methods of examination and prescribed medical treatment with clinical guidelines. Long-term outcomes were also evaluated in the course of prospective follow-up.

Results. Patients of both registers had concomitant CVD (on an average 3 diagnosis) and noncardiac comorbidity (on an average 1 diagnosis). Majority of patients at the outpatient phase received inadequate treatment for cardiovascular risk decrease, especially before reference ACVA. The ACVA-FV register patients as compared to the ACVA-AR ones (who had experienced ACVA on an average 4.8 years earlier) were more often (p<0.05) examined by instrumental and laboratory methods of diagnostics during the post-stroke follow-up in outpatient settings. ACVA-FV register patients as compared to the ACVA-AR ones were also more often (p<0.05) prescribed prognosis-modifying therapy (statins – 46.9% vs 11%, acetylsalicylic acid – 54.8% vs 28%, ACE inhibitors – 46.1% vs 29%, and anticoagulants in atrial fibrillation – 17.6% vs 2.3%, respectively). Mortality rates in the ACVA-AR and ACVA-FV registers for 2 years were 15.5% and 32.2%, respectively (p=0.005), incidence rates of myocardial infarction – 2.5% and 0%, respectively (p=0.09), recurrent ACVA – 14.5% and 11.3%, respectively, (p=0.42).

Conclusion. Examination and medical treatment of the patients in the outpatient clinic were suboptimal especially before ACVA development. However examination and treatment quality had improved significantly (although insufficiently) during 5-year time span between ACVA development in the ACVA-AR and ACVA-FV registers. High mortality rate (22.7%) in the first 3 months of outpatient follow-up after ACVA is an unsolved challenge.

Keywords: acute cerebrovascular accident; cerebral stroke; transient ischemic attack; outpatient register; estimation of accordance of therapy with clinical guidelines; prospective follow-up; long-term outcomes.

For citation: Boytsov S.A., Loukianov M.M., Yakushin S.S., Martsevich S.Yu., Stakhovskaya L.V., Alexander N. Vorobyev A.N., Zagrebenny A.V., Kutishenko N.P., Kozminsky A.N., Moseichuk K.A., Pereverzeva K.G., Pravkina E.A., Belova E.N., Kudryashov E.V., Deev A.D. The Study "Register of Patients after Acute Stroke (REGION)". Part 2. Outpatient Prospective Register of Patients after Acute Stroke (According to the Results of the Pilot Phase of the Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(1):4-17 (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-4-17>

Исследование «РЕГИстр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН)». Часть 2. Амбулаторный проспективный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по результатам пилотного этапа исследования)

Сергей Анатольевич Бойцов¹, Михаил Михайлович Лукьянов^{1*}, Сергей Степанович Якушин², Сергей Юрьевич Марцевич¹, Людмила Витальевна Стаховская³, Александр Николаевич Воробьев², Александр Васильевич Загребельный¹, Наталья Петровна Кутишенко¹, Александр Николаевич Козминский², Ксения Анатольевна Мосейчук², Кристина Геннадьевна Переверзева², Екатерина Алексеевна Правкина², Екатерина Николаевна Белова¹, Егор Викторович Кудряшов¹, Александр Дмитриевич Деев¹

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. Россия 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

²Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова. Россия 390026, Рязань, ул. Высоковольтная, 9

³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова. Россия 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Цель. Изучить особенности течения острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и его исходы, качество обследования и медикаментозной терапии в рамках амбулаторного регистра.

Материал и методы. В рамках пилотного этапа исследования РЕГИОН созданы: амбулаторный регистр больных, перенесших ОНМК любой давности (регистр ОНМК-ЛД; n=200), а также амбулаторный регистр первого обращения в поликлинику после перенесенного мозгового инсульта (ОНМК-ПО; n=115) на базе одной из поликлиник г. Рязани. Проанализированы особенности развития ОНМК, наличие сопутствующих сердечно-сосудистых (ССЗ) и некардиальных заболеваний. Оценено соответствие методов обследования и назначенной медикаментозной терапии клиническим рекомендациям. В ходе проспективного наблюдения оценены отдаленные исходы.

Результаты. Пациенты в обоих регистрах имели сочетанные ССЗ (в среднем 3 диагноза), а также некардиальные заболевания (в среднем 1 диагноз). Большинство больных на амбулаторном этапе, особенно до референсного ОНМК, не имели адекватной терапии для снижения сердечно-сосудистого риска. В регистре ОНМК-ПО по сравнению с регистром ОНМК-ЛД (ОНМК было, в среднем, на 4,8 года раньше) в постинсультном периоде на амбулаторном этапе чаще ($p < 0,05$) применялись инструментальные и амбулаторные методы исследования. Частота назначения прогноз-модифицирующей медикаментозной терапии при ОНМК была чаще ($p < 0,05$) в регистре ОНМК-ПО (статины – 46,9% против 11%; ацетилсалициловая кислота – 54,8% против 28%, ингибиторы АПФ 46,1% против 29%, антикоагулянты при фибрилляции предсердий – 17,6% против 2,3%). За 2 года наблюдения в регистрах ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО доля умерших была 15,5% и 32,2% ($p = 0,005$), частота развития инфаркта миокарда – 2,5% и 0% ($p = 0,09$), повторных ОНМК 14,5% и 11,3% ($p = 0,42$).

Заключение. Качество обследования и медикаментозной терапии пациентов в поликлинике, особенно в период до развития ОНМК, являлось недостаточным. Однако за 5-летний период, разделяющий давность развития ОНМК в регистрах ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО, качество обследования и лечения пациентов значительно улучшилось, хотя и недостаточно. Нерешенной проблемой является высокая смертность (22,7%) больных в первые 3 мес амбулаторного наблюдения после ОНМК.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, мозговой инсульт, транзиторная ишемическая атака, амбулаторный регистр, оценка соответствия терапии клиническим рекомендациям, проспективное наблюдение, отдаленные исходы.

Для цитирования: Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Стаховская Л.В., Воробьев А.Н., Загребельный А.В., Кутишенко Н.П., Козминский А.Н., Мосейчук К.А., Переверзева К.Г., Правкина Е.А., Белова Е.Н., Кудряшов Е.В., Деев А.Д. Исследование «РЕГИстр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН)». Часть 2. Амбулаторный проспективный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по результатам пилотного этапа исследования). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(1):4-17. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-4-17>

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): loukmed@gmail.com

Received / Поступила: 09.02.2017

Accepted / Принята в печать: 17.02.2017

Cerebral stroke is a second cause of cardiovascular mortality after myocardial infarction (MI) and the main cause of disability worldwide. As an immediate cause of death stroke is the third (after ischemic heart disease (IHD) and oncologic diseases) in majority of developed countries of the world [1]. Stroke morbidity and mortality rates in Russia continue to be ones of the highest in the world and by several times exceed the similar indices in the most developed countries of the world [2].

Evidence-based medicine data clearly testify that stroke and transient ischemic attack (TIA) could be prevented (stroke primary prevention) [3,4]. Besides, early start of measures aimed at stroke secondary prevention is able to significantly decrease not only recurrent stroke incidence rate, but also related cardiovascular mortality [4,5]. Contemporary clinical guidelines present basic principles of stroke primary and secondary prevention [3-7].

Efficacy of acute cerebrovascular accidents (stroke/TIA) secondary prevention in patients with cardiovascular diseases (CVD) is to a great extent determined by effectiveness of measures aimed at blood pressure and serum lipid profile target levels achievement, proper treatment of such prevalent and prognostically important cardiovascular pathology as arterial hypertension, IHD, chronic heart failure (CHF) and atrial fibrillation (AF) [4,5,7-12].

However real clinical practice only to a small degree corresponds to clinical guidelines [8-14]. Improvement

Мозговой инсульт (МИ) является второй по частоте причиной сердечно-сосудистой смертности после инфаркта миокарда (ИМ) и основной причиной инвалидизации населения в мире. Как непосредственная причина смерти МИ в большинстве развитых стран мира занимает третье место (после ишемической болезни сердца (ИБС) и онкологических заболеваний) [1]. В России заболеваемость и смертность от МИ остаются одними из самых высоких в мире, превышая в несколько раз данные показатели в наиболее развитых странах мира [2].

Данные доказательной медицины однозначно свидетельствуют о том, что МИ и транзиторную ишемическую атаку (ТИА) можно предупредить (первичная профилактика МИ) [3,4]. Кроме того, раннее начало комплекса мер по вторичной профилактике острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) способно значительно снизить не только частоту повторного МИ, но и связанную с ним сердечно-сосудистую смертность (вторичная профилактика МИ) [4,5]. Основные подходы к первичной и вторичной профилактике МИ отражены в современных клинических рекомендациях [3-7].

Эффективность вторичной профилактики ОНМК (МИ/ТИА) у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), выраженность позитивного влияния проводимого лечения на прогноз в значительной степени определяются эффективностью мер по достижению целевых значений артериального давления и показателей липидного профиля крови, качеством лечения такой наиболее распространенной и прогностически значимой сердечно-сосудистой патологии как артериальная гипертензия (АГ), ИБС, хрониче-

in outpatient follow-up care of CVD patients, in particular those with history of acute cerebrovascular accident (ACVA), is focused on increase in quality of healthcare in the Russian Federation [15].

Although a number of stroke devoted studies were organized in our country [13, 16, 17], there are still exist necessity and actuality of investigation of this group of patients with evaluation of cardiovascular comorbidity, concomitant diseases, long-term outcomes, quality of medical treatment and ACVA secondary prevention during outpatient follow-up.

Medical registers, which become ever-growing actual in different areas of medicine, allow to obtain real view of existing medical practice, its particularities in different regions or medical centers [18]. However data of discrete registers of patients survived ACVA [13, 17-20] are insufficient for estimation of results of such patients long-term follow-up in outpatient practice in the Russian Federation.

Due to high medical and social role of the problem it is important to study main factors influencing long-term prognosis in such category of patients, evaluate efficacy and quality of their treatment, recurrent ACVA prevention in real medical practice by organization of registers of patients with history of ACVA.

The REGION study (register of patients survived ACVA) is aimed at evaluation of ACVA course particularities, short-term and long-term outcomes, quality of examination and medical treatment within a framework of outpatient and inpatient registers [21]. This article presents the first results of outpatient registers in Ryazan city, which are the component parts of the study.

Material and methods

Two outpatient registers of patients with history of ACVA (stroke/TIA) have been organized on the base of 3 outpatient clinics of Ryazan. These registers are the components of the REGION study, which is conducted in Moscow and Ryazan. In accordance with the study protocol a total of about 1000 (but no less than 900) participants with history of ACVA (stroke/TIA) would be enrolled into the outpatient registers:

1. Register of patients who had experienced ACVA of any remoteness (ACVA-AR register). About 500 (but no less than 450) patients survived ACVA at any time before visit to a doctor of any profile of one of 3 Ryazan outpatient clinics in March-May of 2012, September-October of 2012, and January-February of 2013 would be enrolled.

2. Register of patients who visited an outpatient clinic for the first time after previous ACVA (ACVA-FV register). About 500 (but no less than 450) patients who visited three Ryazan outpatient clinics for

сердечная недостаточность (ХСН), фибрилляция предсердий (ФП) [4,5,7-12].

Однако реальная клиническая практика лишь в малой степени соответствует тому, что сформулировано в клинических рекомендациях [8-14]. На повышение качества лечебно-профилактической помощи населению Российской Федерации в амбулаторно-поликлинических условиях направлено совершенствование системы диспансерного наблюдения больных ССЗ, в частности, перенесших ОНМК [15].

Несмотря на то, что в нашей стране был организован ряд исследований по изучению течения МИ [13, 16, 17], существует необходимость изучения проблем, связанных с характеристикой этой группы больных, оценкой наличия у них сочетанных сердечно-сосудистых заболеваний, сопутствующих заболеваний, а также отдаленных исходов, качества медикаментозной терапии и вторичной профилактики ОНМК на амбулаторном этапе.

Реальное представление о существующей медицинской практике, ее особенностях в различных регионах или медицинских учреждениях позволяют получить медицинские регистры, которые становятся все более востребованными в самых различных областях медицины [18]. Но имеющихся данных отдельных регистров больных, перенесших ОНМК [13, 17-20], недостаточно, особенно в контексте оценки результатов отдаленного наблюдения данной категории больных в амбулаторно-поликлинической практике в Российской Федерации.

Учитывая высокую медицинскую и социальную значимость проблемы, представляется весьма важным путем создания регистра больных, перенесших ОНМК, изучить основные факторы, влияющие на отдаленный прогноз у данной категории пациентов, оценить эффективность и качество их лечения, профилактики повторного ОНМК в реальной медицинской практике.

Исследование РЕГИОН (РЕГИстр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения – ОНМК) имеет целью изучить особенности течения ОНМК, ближайшие и отдаленные исходы, качество обследования и медикаментозной терапии в рамках амбулаторных и госпитальных регистров [21]. В данной публикации представлены первые результаты амбулаторных регистров в г. Рязани, являющихся составной частью этого исследования.

Материал и методы

Два амбулаторных регистра больных, перенесших ОНМК (МИ/ТИА), создаются на базе 3-х поликлиник г. Рязани. Эти регистры являются составной частью исследования РЕГИОН, проводящегося в г. Москве и в г. Рязани. В соответствии с протоколом исследования будут включены около 1000 (но не менее 900) больных, перенесших ОНМК (МИ/ТИА), в амбулаторно-поликлинические регистры:

1. Регистр больных, перенесших ОНМК любого срока давности (регистр ОНМК-ЛД). Запланировано включение около 500 (но не менее 450) пациентов, перенесших

the first time after previous ACVA in 2013-2015 would be enrolled.

Besides the fact of previous ACVA and visit to a doctor of the outpatient clinics we used such inclusion criteria as age 18 years and older and permanent residence in Ryazan or Ryazan Region. In accordance with the methodology of registers organization all the patients matching the inclusion criteria were enrolled into the study. For the patients of the ACVA-AR register ACVA of any remoteness was considered the reference (in case of two and more previous ACVA the last one was regarded as the reference). The first visit to any doctor of outpatient clinic during the inclusion period (regardless of a number visits to outpatient clinic before the inclusion period) was considered the reference visit (the visit of inclusion).

The information sources for this retro-prospective observational trial were outpatient charts and data from a contact of an outpatient clinic doctor with a patient (or with his/her relatives in case of a patient's death or impossibility of data reporting by a patient himself) at terms from 12 months after the Register inclusion. During such contact the following items were ascertained: the vital status of a patient, the fact of the recurrent ACVA or myocardial infarction development, hospitalizations due to CVD, heart and vessels surgical intervention. The protocol of the observational trial and the form of the patients' interview were approved on a session of the Independent Ethical Committee of the State Research Centre for Preventive Medicine on 15.12.2015. The detailed description of the study design, the REGION study protocol, and the electronic database creation were published earlier [21].

The data statistical treatment was conducted by the SPSS Statistics 20.0 (IBM®) software package. To analyze results of the pilot phase of the study standard methods of descriptive statistics were used (calculation of the mean and standard deviations for normally distributed quantitative variables, median and 25% and 75% quartiles for quantitative variables with non-normal distribution; calculation of shares for nominal rates). Significance of distinctions in index presence incidences between the groups of comparison was detected by nonparametric method using chi-square test.

This article presents results of the pilot phase of the study with analysis of data of all patients visited one of Ryazan outpatient clinics from January of 2013 to June of 2015 and enrolled into the ACVA-AR and ACVA-FV registers.

Results

A total of 200 patients with history of ACVA of any remoteness (men 41%; n=82) visited an outpatient clinic doctor of any profile and 115 patients (men

ОНМК любой давности до даты обращения к врачу любого профиля 3-х поликлиник г. Рязани в марте-мае 2012 г., сентябре-октябре 2012 г. и январе-феврале 2013 г.

2. Регистр больных, впервые обратившихся в поликлинику после перенесенного ОНМК (регистр ОНМК-ПО). Будет включено около 500 (но не менее 450) пациентов, впервые обратившихся в 3 поликлиники г. Рязани в 2013-2015 гг. после перенесенного ОНМК.

Кроме факта перенесенного ОНМК, обращения к врачу данных поликлиник в течение вышеуказанного периода критериями включения также являлись: возраст 18 лет и старше, постоянное проживание в г. Рязани или Рязанской области. В соответствии с методологией создания регистров в исследование включались все пациенты, соответствовавшие критериям включения. Для больных регистра ОНМК-ЛД референсным считали ОНМК любой давности (при наличии двух и более ОНМК в анамнезе референсным считали последний из них). Референсным визитом (визитом включения) считали первый визит за период включения к любому из врачей поликлиники (вне зависимости от числа визитов в поликлинику до периода включения).

Источниками информации для данного ретро-проспективного наблюдательного исследования являлись амбулаторная карта пациента, а также контакт сотрудника поликлиники с пациентом в срок от 12 мес после включения в Регистр (или контакт с его родственником в случае смерти пациента или невозможности самостоятельного предоставления информации). При данном контакте выяснялись жизненный статус пациента, факты перенесенного повторного ОНМК, а также инфаркта миокарда, госпитализации по поводу ССЗ, хирургических вмешательств на сердце и сосудах. Протокол проведения наблюдательного исследования и анкеты опроса пациентов были одобрены на заседании Независимого этического комитета ФГБУ ГНИЦПМ МЗ России от 15.12.2015 г. Более подробное описание дизайна, протокола исследования РЕГИОН, формирования электронной базы данных было опубликовано нами ранее [21].

Для статистической обработки данных применялся статистический пакет SPSS Statistics 20.0 (IBM®). При анализе результатов пилотного этапа использовались стандартные методы описательной статистики (вычисление средних и стандартных отклонений для количественных переменных с нормальным распределением, медианы и 25% и 75% квартилей для количественных данных с распределением, отличным от нормального; вычисление долей для номинальных показателей). Значимость различий частоты наличия признака между группами сравнения определялась непараметрическим методом с использованием критерия хи-квадрат.

В данной публикации результатов пилотного этапа представлен анализ данных всех пациентов, обратившихся в одну из поликлиник г. Рязани за период январь 2013 г.- июнь 2015 г. и включенных в регистры ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО.

43.5%; n=50) visited a doctor of any profile for the first time after the previous ACVA were enrolled in the ACVA-AR and ACVA-FV registers, respectively, at the pilot phase of the study.

Mean age of the enrolled patients in the ACVA-AR and ACVA-FV registers was 71.2 ± 10.7 and 71.4 ± 11.1 years, respectively. So, there were no significant distinctions in age and gender characteristics between the registers. Table 1 demonstrates the absence of significant distinctions in mean age between patients with different types of stroke and TIA both at comparison between the registers and within named groups of patients ($p > 0.05$). The ACVA-AR register revealed more amount of patients with TIA (n=21; 10.5%), than the ACVA-FV register (n=4; 3.5%; $p = 0.03$). At that shares of patients with hemorrhagic and ischemic cerebral strokes did not distinct significantly.

Patients of the ACVA-FV register had the following causes of ischemic stroke:

- atherothrombotic – 7.8% (n=6);
- cardioembolic – 10.4% (n=8);
- lacunar – 13% (n=10);
- unspecified cause – 68.8% (n=53).

Hemorrhagic stroke had the following causes:

- intracerebral hematoma – 85.7% (n=6);
- subarachnoid hemorrhage – 14.3% (n=1).

Similar data for the ACVA-AR register patients were not obtained as they were absent in out-patient charts.

Table 2 presents cardiovascular diseases incidence rates in the ACVA-AR and ACVA-FV registers patients. Majority of patients suffered from hypertension, IHD and CHF, this was an additional confirmation of very high cardiovascular risk in these patients. It is important to note rather high prevalence of AF and previous ACVA as factors significantly increasing risk for recurrent ACVA. The patients of the compared groups on the average had more than 3 diagnoses. The patients included in the registers were comparable by all indices specified in the table.

Data on concomitant diseases in the ACVA-AR and ACVA-FV registers patients are listed in Table 3. The most frequent comorbidities were diseases of the digestive system, chronic kidneys diseases, diabetes mellitus and diseases of the respiratory system. Only chronic kidney disease incidence rate differed significantly between the registers ($p = 0.03$). On an average each patient had 4.29 and 4.15 diagnoses in summation with CVD in the ACVA-AR and ACVA-FV registers, respectively.

General practitioners (GPs) were the most frequent consulting doctors for the patients in the outpatient clinic both before ACVA development and in the first

Результаты

На пилотном этапе исследования в амбулаторные регистры были включены 200 пациентов (мужчин 41%; n=82), обратившихся в поликлинику к врачам любого профиля и перенесших ранее ОНМК любой давности (регистр ОНМК-ЛД), а также 115 человек (мужчин 43,5%; n=50), впервые обратившихся в поликлинику к врачам любого профиля после перенесенного ОНМК (регистр ОНМК-ПО).

Средний возраст пациентов, включенных в регистры ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО, составил $71,2 \pm 10,7$ и $71,4 \pm 11,1$ лет, соответственно. Таким образом, по возрастным и гендерным характеристикам не было значимых различий между регистрами. В табл. 1 показано отсутствие значимых различий по среднему возрасту у больных с различными типами МИ, а также с ТИА при сравнении как между регистрами, так и между указанными группами пациентов ($p > 0,05$). В регистре ОНМК-ЛД число больных с ТИА было больше (n=21; 10,5%), чем в регистре ОНМК-ПО (n=4; 3,5%; $p = 0,03$). При этом доли лиц с геморрагическим и ишемическим МИ значимо не отличались.

У больных регистра ОНМК-ПО были отмечены следующие причины ишемического МИ:

- атеротромботический – 7,8% (n=6);
- кардиоэмболический – 10,4% (n=8);
- лакунарный – 13% (n=10);
- причина не уточнена – 68,8% (n=53).

Причинами геморрагического МИ были:

- внутримозговая гематома – 85,7% (n=6);
- субарахноидальное кровоизлияние – 14,3% (n=1).

Аналогичных данных для пациентов, включенных в регистр ОНМК-ЛД, получено не было по причине их отсутствия в амбулаторной карте.

В табл. 2 представлена частота наличия диагнозов сердечно-сосудистых заболеваний у больных, включенных в регистры ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО. У большинства пациентов диагностировались АГ, ИБС и ХСН, что служит дополнительным подтверждением наличия у них очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Важно отметить достаточно высокую частоту ФП и ОНМК в анамнезе как факторов, существенно повышающих риск повторного ОНМК. В среднем пациенты сравниваемых групп имели более 3-х диагнозов. По всем указанным в таблице показателям больные, включенные в регистры, были сопоставимы.

В табл. 3 отражены анамнестические данные о наличии сопутствующих заболеваний у больных в регистрах ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО. Из таблицы следует, что наиболее частыми сопутствующими заболеваниями являлись болезни системы органов пищеварения, хронические болезни почек, сахарный диабет и болезни органов дыхания. Значимые различия между регистрами выявлены только для частоты наличия хронических болезней почек ($p = 0,03$). В среднем у каждого пациента в сумме с ССЗ среднее число диагнозов составило 4,29 и 4,15.

Table 1. Mean age (years) of the patients after ACVA visited the Ryazan out-patient clinic

Табл. 1. Средний возраст (лет) пациентов, перенесших ранее ОНМК и обратившихся в поликлинику г. Рязани

Stroke characteristics / Характеристика ОНМК	ACVA-AR register Регистр ОНМК-ЛД, (n=200)	ACVA-FV register Регистр ОНМК-ПО (n=115)	p
Ischemic stroke / Ишемический мозговой инсульт	68.7 ± 10.1 (n=111; 55.5%)	70.2 ± 10.1 (n = 77; 67.0%)	>0.05
Hemorrhagic stroke / Геморрагический мозговой инсульт	64.7 ± 9.5 (n=12; 6%)	66.7 ± 9.6 (n=7; 6.1%)	>0.05
Transient ischemic attack / Транзиторная ишемическая атака	70.0 ± 13.9 (n=21; 10.5%)	55.3 ± 18.1 (n=4; 3.5%)	>0.05
No data of stroke type / Нет данных о типе МИ	76.0 ± 8.6 (n=56; 28%)	76.3 ± 10.3 (n=111; 55.5%)	>0.05
All patients / Все пациенты	71.2 ± 10.7 (n=111; 55.5%)	71.4 ± 11.1 (n=27; 23.5%)	>0.05

ACVA – acute cerebrovascular accident
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, МИ – мозговой инсульт

Table 2. Incidence rates of cardiovascular diseases in patients survived ACVA, n (%)

Табл. 2. Частота наличия сердечно-сосудистых заболеваний у больных, перенесших ОНМК, n (%)

Diagnosis / Диагноз	ACVA-AR register Регистр ОНМК-ЛД (n=200)	ACVA-FV register Регистр ОНМК – ПО (n=115)	p
Hypertension / Артериальная гипертония	194 (97)	108 (93.5)	0.18
Ischemic heart disease / Ишемическая болезнь сердца	154 (77)	80 (69.6)	0.15
Chronic heart failure / Хроническая сердечная недостаточность	152 (76)	78 (67.8)	0.12
Atrial fibrillation / Фибрилляция предсердий	44 (22)	34 (29.6)	0.13
History of cerebral stroke / МИ в анамнезе	28 (14)	22 (19.1)	0.23
History of TIA / ТИА в анамнезе	8 (4)	2 (1.7)	0.27
History of myocardial infarction / ИМ в анамнезе	35 (17.5)	23 (20)	0.58
Valvular heart disease / Порок сердца	4 (2)	4 (3.5)	0.42
Average number of diagnoses / Среднее число диагнозов, n	3.09	3.05	

ACVA – acute cerebrovascular accident, TIA – transient ischemic attack
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, МИ – мозговой инсульт, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ИМ – инфаркт миокарда

Table 3. Incidence rates of concomitant diseases in patients survived ACVA, n (%)

Табл. 3. Частота наличия сопутствующих заболеваний у больных, перенесших ОНМК, n (%)

Diagnosis / Диагноз	ACVA-AR register Регистр ОНМК-ЛД (n=200)	ACVA-FV register Регистр ОНМК-ПО (n=115)
Diabetes mellitus / Сахарный диабет	42 (21)	22 (19.1)
Diseases of the respiratory system / Болезни органов дыхания	36 (18)	24 (20.9)
Chronic kidney disease / Хроническая болезнь почек	58 (29)	21 (18.3)*
Anemia / Анемия	11 (5.5)	6 (5.2)
Diseases of the digestive system / Болезни системы органов пищеварения	74 (37)	37 (32.2)
Obesity / Ожирение	11 (5.5)	9 (7.8)
Oncologic diseases / Онкозаболевания	16 (8)	5 (4.3)
Total number of diagnosis / Всего диагнозов, n	1.24	1.08

*p<0.05 as compared to the ACVA-AR register
*p<0,05 по сравнению с регистром ОНМК-ЛД

Table 4. Shares of the patients consulted by general practitioner, cardiologist and neurologist of the Ryazan outpatient clinic before the reference ACVA development and during 6 months of the further outpatient follow-up (%)

Табл. 4. Доля лиц, консультированных терапевтом, кардиологом, неврологом поликлиники г. Рязани до развития референсного ОНМК и в течение 6 мес последующего амбулаторного наблюдения (%)

Doctor's speciality Специальность врача	Before ACVA До ОНМК		6-month follow-up after ACVA Период 6 мес после ОНМК	
	ACVA-AR register Регистр ОНМК-ЛД (n=200)	ACVA-FV register Регистр ОНМК-ПО (n=115)	ACVA-AR register Регистр ОНМК-ЛД (n=200)	ACVA-FV register Регистр ОНМК-ПО (n=115)
	General practitioner / Терапевт	48	57.4	61
Cardiologist / Кардиолог	4.5	11.3*	4.5	21.7*
Neurologist / Невролог	10	16.5	36	60.9*

*p<0.05 as compared to the ACVA-AR register. ACVA – acute cerebrovascular accident
*p<0,05 по сравнению с регистром ОНМК-ЛД. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

6 months of the further follow-up (Table 4). After the reference ACVA development incidence of GP's consultations increased by 1.3 and 1.4 times and neurologist's ones – by 3.6 and 3.7 times in the ACVA-AR and ACVA-FV registers, respectively. It should be noted that incidence of consultations by cardiologist in the ACVA-AR register remained unchanged while in the ACVA-FV register (i.e. at stroke development in more modern period) it was 1.9-fold higher. This distinction is in line with the fact that during post-stroke period the patients of the ACVA-FV register were consulted by all outpatient specialists significantly more often than the patients of the ACVA-AR register ($p<0.05$).

At the reference visit state of the ACVA-FV register patients was regarded as moderate severity/severe more often than that of the ACVA-AR register patients: in 27 (23.5%) and 9 (4.5%) cases, respectively ($p=0.0001$). Satisfactory condition was reported in 62 (53.4%) and 110 (55.0%) cases, respectively ($p=0.85$). At that state of patient's severity at the reference visit was not indicated in 40.5% of the ACVA-AR register cases as compared to 22.6% of the ACVA-FV register ones ($p=0.0001$).

Mean duration of the follow-up (from the visit of inclusion to the contact or death) was 42.2 ± 15.8 and 24.5 ± 10.1 months (that corresponds to the duration of 3.5 and 2.0 years) in the ACVA-AR and ACVA-FV registers, respectively. It should be noted, that median of time period from ACVA development to the reference visit was 41 (16;83) months and 19 (13;30) days, i.e. 3.4 and 0.05 years. Taking into account mean age of the patients at the visit of inclusion we had calculated mean age of the patients on the date of the reference ACVA development, which made 67.8 and 71.4 years for the ACVA-AR and ACVA-FV registers, respectively. So, the reference ACVA had occurred in the ACVA-AR register patients in younger age than in

В поликлинике наиболее часто больных консультировали терапевты (табл. 4), причем как до развития ОНМК, так и в первые 6 мес последующего наблюдения. После развития референсного ОНМК частота консультаций терапевта возросла в 1,3 и 1,4 раза, невролога – в 3,6 и 3,7 раза в ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО регистрах, соответственно. Обращает внимание, что в регистре ОНМК-ЛД частота консультаций кардиолога осталась неизменной, в то время как в регистре ОНМК-ПО, т.е. с развитием инсульта в более современный период, она возросла в 1,9 раза. Это различие согласуется с тем, что в постинсультном периоде больные регистра ОНМК-ПО консультировались всеми специалистами поликлиники значительно чаще, чем в регистре ОНМК-ЛД ($p<0,05$).

При референсном визите больных, включенных в регистр ОНМК-ПО, чаще, чем в регистре ОНМК-ЛД состояние расценивалось как средней тяжести/тяжелое в 27 (23,5%) и 9 (4,5%) случаях ($p=0,0001$), удовлетворительное состояние указано в 62 (53,4%) и 110 (55,0%) случаях ($p=0,85$). В регистре ОНМК-ЛД чаще не указывалась тяжесть состояния пациента на визите – 40,5% по сравнению с регистром ОНМК-ПО – 22,6% ($p=0,0001$).

Средняя длительность периода наблюдения в регистрах ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО (от визита включения до контакта или смерти) составила $42,2 \pm 15,8$ мес и $24,5 \pm 10,1$ мес, что соответствует длительности 3,5 и 2,0 года. Важно также отметить, что медиана продолжительности периода от развития ОНМК до референсного визита была 41 (16; 83) мес и 19 (13; 30) сут, т.е. 3,4 и 0,05 года. С учетом среднего возраста пациентов во время визита включения был определен и средний возраст больных на дату развития референсного ОНМК, который для регистров ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО составил 67,8 и 71,4 года, соответственно. Таким образом, референсное ОНМК у больных, включенных в регистр ОНМК-ЛД, развивался в более молодом возрасте, в среднем на 4,6 года раньше.

Важно также подчеркнуть, что дата референсного ОНМК в регистрах ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО различалась в среднем

Table 5. Incidence rates of instrumental and laboratory methods of examination before and during 6 months after the reference ACVA in the Ryazan outpatient clinic (%)

Табл. 5. Частота выполнения инструментальных и лабораторных методов исследования в поликлинике г. Рязани до развития референсного ОНМК и в течение 6 мес последующего амбулаторного наблюдения (%)

Methods of examination	Before the reference ACVA До референсного ОНМК		After the reference ACVA После референсного ОНМК	
	ACVA-AR register Регистр ОНМК-ЛД (n=200)	ACVA-FV register Регистр ОНМК-ПО (n=115)	ACVA-AR register Регистр ОНМК-ЛД (n=200)	ACVA-FV register Регистр ОНМК-ПО (n=115)
	ECG recording / ЭКГ	39	76.5*	32.5
BCA US / УЗ БЦА	2	3.5	8	36.5*
Brain CT / КТ головного мозга	1.5	3.5	10	43.5*
Brain MRI / МРТ головного мозга	1.5	7.8*	10	10.4
BP daily monitoring / Суточное мониторирование АД	0.5	0.9	0	0
ECG daily monitoring / Суточное мониторирование ЭКГ	1.5	2.6	0.5	3.5
ECHO-cg / ЭХОКГ	9	20.9*	3	7.8
Blood count / Общий анализ крови	36	50.4*	40.5	61.7*
Serum glucose level / Глюкоза крови	29	43.5*	33.5	59.1*
Serum creatinin level / Креатинин крови	18.5	24.3	23.5	55.7*
Total cholesterol level / Общий холестерин	26.5	48.7*	26.5	55.7*
LDLC level / ХС ЛПНП	1.5	12.2*	8	46.1*
HDLC level / ХС ЛПВП	2	11.3*	7	40.9*
Triglycerides level / Триглицериды	4.5	17.4*	9	44.3*

*p<0.05 as compared to the ACVA-AR register
The table lists incidence rates of the examination methods for the last 12 months before the reference ACVA and for the first 6 months after the reference visit to the outpatient clinic
ECG – electrocardiogram, BCA US - brachiocephalic arteries ultrasound scanning, CT – computer tomography, MRI – magnetic-resonance imaging, ECHO-cg – echocardiography, LDLC – low-density lipoprotein cholesterol, HDLC – high-density lipoprotein cholesterol

*p<0,05 по сравнению с регистром ОНМК-ЛД
Приведена частота выполнения методов исследования за последние 12 мес до референсного ОНМК и за первые 6 мес наблюдения после референсного поликлинического визита
ЭКГ – электрокардиография, УЗ БЦА – ультразвуковое сканирование брахиоцефальных артерий, КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитная резонансная томография, ЭХОКГ – эхокардиография, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

those of the ACVA-FV register: on an average by 4.6 years earlier.

It should also be noted that the date of the reference ACVA was on an average differed by 4.8 years in the ACVA-AR and ACVA-FV registers. Respectively, remoteness of the period before the reference ACVA and the first 6 months of the follow-up was on an average by 4.8 years less in the ACVA-FV as compared to the ACVA-AR register. This allowed to estimate dynamics of ACVA patients medical aid quality in outpatient settings for the 4.8-year time span.

Implementation of instrumental and laboratory methods of examination had significantly increased during the post-stroke outpatient follow-up in the ACVA-AR and ACVA-FV registers (Table 5). Incidence of brachiocephalic arteries ultrasound scanning (BCA US) use had been increased the most – by 4.0 and 10.4 times, respectively. Assessment of low

на 4,8 года. Соответственно, в регистре ОНМК-ПО по сравнению с регистром ОНМК-ЛД давность периода до референсного ОНМК и периода первых 6 мес наблюдения в поликлинике после референсного ОНМК была в среднем меньше на 4,8 года. Это дало возможность оценки динамики качества амбулаторно-поликлинической помощи больным с ОНМК за период 4,8 года.

Частота выполнения инструментальных и лабораторных методов исследования у больных, включенных в регистры ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО, существенно возросла в период амбулаторного наблюдения после референсного ОНМК (табл. 5). В наибольшей степени увеличилась частота применения ультразвукового сканирования брахиоцефальных артерий (УЗ БЦА) – в 4,0 и 10,4 раза, соответственно, а также определения уровня в крови холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) – в 5,3 и 3,8 раза, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) – в 3,5 и 3,6 раза.

Table 6. Incidence rates of the main drug groups' prescription during the first 6 months of outpatient follow-up after the reference ACVA, n (%)

Табл. 6. Частота назначения (рекомендации) основных групп лекарственных препаратов в первые 6 мес амбулаторного наблюдения после референсного ОНМК, n (%)

Drug group Группа лекарственных препаратов	ACVA-AR register Регистр ОНМК-ЛД (n=200)	ACVA-FV register Регистр ОНМК-ПО (n=115)
ACE inhibitors/ARB / ИАПФ/БРА	64 (32)	67 (58.3)*
Beta-blockers / Бета-адреноблокаторы	37 (18.5)	40 (34.8)*
Calcium antagonists / Антагонисты кальция	27 (13.5)	6 (5.2)*
Diuretics / Диуретики	44 (22)	30 (26.1)
Statins / Статины	22 (11)	54 (47)*
Oral anticoagulants / Оральные антикоагулянты	1 (0.5)	6 (5.2)*
Antiplatelet agents / Антиагреганты	57 (28.5)	68 (59.1)*
Cardiac glycosides / Сердечные гликозиды	5 (2.5)	12 (10.4)*
Nootropics / Ноотропные препараты	80 (40)	61 (53)*
Antioxidants / Антиоксиданты	14 (7)	15 (13)
Polypeptides / Полипептиды	27 (13.5)	31 (27)*

*p<0.05 as compared to the ACVA-AR register
Incidence rates of the drugs prescription on the grounds of general practitioner's, cardiologist's and neurologist's first recommendations during the first 6 months of follow-up after the reference visit have been reported
ACE - angiotensin-converting enzyme, ARB - angiotensin receptor blockers

*p<0,05 по сравнению с регистром ОНМК-ЛД
Указана частота назначения лекарственных препаратов на основании совокупности первых назначений терапевта, кардиолога, невролога за период 6 мес после референсного поликлинического визита
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина

density lipoprotein cholesterol (LDLC) and high density lipoprotein cholesterol (HDLC) levels had also been increased: LDLC – by 5.3 and 3.8 times and HDLC – by 3.5 and 3.6 times, respectively.

The patients of the ACVA-FV register had significantly (p<0.05) more often undergone such examinations as: ECG recording, BCA US, computer tomography and magnetic-resonance imaging (MRI) of the brain, blood count, glucose and creatinin serum levels evaluation, serum lipid spectrum assessment. This allows to regard the five-year dynamics of stroke survivors examination quality as positive in Ryazan outpatient care.

It should be noted that reach of follow-up care in the outpatient clinic was only 33.5% and 30.4% in the ACVA-AR and ACVA-FV registers, respectively. This is absolutely insufficient in such category of patients at high and very high cardiovascular risk.

Table 6 presents incidence rates of the main drug groups' prescription during the first 6 months of the post-stroke follow-up. The patients of the ACVA-AR register were more often prescribed nootropics, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors or angiotensin receptor blockers (ARB) and antiplatelet

У пациентов регистра ОНМК-ПО в период амбулаторного наблюдения после референсного ОНМК была значимо выше (p<0,05) частота выполнения ЭКГ, УЗ БЦА, компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, общего анализа крови, а также определения уровня глюкозы и креатинина в крови, исследования липидного профиля крови. Это дает основание говорить о положительной динамике объема должного обследования пациентов после ОНМК за пятилетний период совершенствования амбулаторно-поликлинической помощи населению в г. Рязани.

Важно отметить, что охват диспансерным наблюдением в поликлинике составил в регистрах больных ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО всего 33,5% и 30,4%, соответственно. Это совершенно недостаточно у данной категории больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Частота назначения основных групп лекарственных препаратов в первые 6 мес амбулаторного наблюдения после референсного ОНМК представлена в табл. 6. В регистре ОНМК-ЛД наиболее часто больным назначались ноотропные препараты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, либо блокаторы рецепторов к ангиотензину (ИАПФ/БРА) и антиагреганты. Наиболее редко были рекомендованы оральные антикоагулянты, сердечные гликози-

agents. The least frequent used drugs were as follows: oral anticoagulants (OAC), cardiac glycosides, antioxidants and statins. The patients of the ACVA-FV register were more often prescribed antiplatelet agents, ACE-inhibitors/ARB, nootropics and statins, while the least often – anticoagulants, calcium antagonists and cardiac glycosides.

It is important to note that in the later time of the outpatient clinic work (the ACVA-FV register) medications of all 11 groups mentioned in the Table 6 were prescribed significantly more often during the first months after ACVA except diuretics and calcium antagonists. This resulted in the fact that the ACVA-AR register patients during the first 6 months after ACVA received on an average 1.9 drugs for CVD and ACVA medical treatment, while in the ACVA-FV register – 3.4 drugs (i.e. 1.8 times more). However not the amount of prescribed drugs but accordance of prescribed treatment with clinical guidelines is of importance. The ACVA-FV register patients as compared to the ACVA-AR register ones were prescribed statins 4.3 times more often, preparations of acetylsalicylic acid (ASA) – 2 times, ACE inhibitors – 6 times and anticoagulants – 10.4 times more often. The question of prognosis-modifying therapy prescription in patients survived ACVA (including concomitant AF, CHF and previous MI) would be analyzed in our further publication.

In accordance with the data of the prospective part of the study, which is conducted in cooperation with outpatient clinic doctors, vital status has been detected in 193 (96.5%) of the ACVA-AR register participants and in 112 (97.4%) of the ACVA-FV register ones. We have not obtained information of 7 (3.5%) and 3 (2.6%) patients, respectively. At comparison of outcomes in the patients of the ACVA-AR and ACVA-FV registers data for similar time span of follow-up equal to 2 years after the reference visit were compared. This article does not analyze outcomes in the ACVA-AR register patients for the follow-up above 2 years. Comparison of outcomes within a framework of the pilot phase of the study is preliminary; more detailed comparison would be conducted at the finish of the basic phase of the study.

A total of 31 (15.5%) and 37 (32.2%) patients of the ACVA-AR and ACVA-FV registers, respectively, died during 2 years of the follow-up, i.e., the ACVA-FV register patients' mortality rate was 2.1-fold higher, $p=0.005$ (Table 7). It is crucially important that mortality rate during the first 3 months after the reference visit was 22.7% in the ACVA-FV register as compared to 4.5% in the ACVA-AR one, i.e. by 5 times higher ($p=0.0001$). The median of mortality was 37 days in the ACVA-FV register, i.e. 50% of all deaths for 2 years were registered in this short time span. Incidence rates of MI development during this time of follow-up

ды, антиоксиданты и статины. В регистре ОНМК-ПО наиболее часто больным назначались антиагреганты, ИАПФ/БРА, ноотропные препараты и статины, а наиболее редко – антикоагулянты, антагонисты кальция и сердечные гликозиды.

Важно отметить, что в более современный период работы поликлиники (регистр ОНМК-ПО) лекарственные препараты всех 11 групп, указанных в табл. 6, стали назначать в первые мес наблюдения по поводу ОНМК значительно чаще, за исключением диуретиков и антагонистов кальция. Одним из следствий этого является тот факт, что в первые 6 мес амбулаторного наблюдения после ОНМК схема медикаментозного лечения по поводу ССЗ, перенесенного ОНМК, у больных в регистре ОНМК-ЛД включала в себя в среднем 1,9 лекарственных препарата, а в регистре ОНМК-ПО – 3,4 (т.е. в 1,8 раза больше). Однако важно не столько число назначенных препаратов, сколько соответствие назначенной медикаментозной терапии клиническим рекомендациям. Частота назначения статинов в регистре ОНМК-ПО была больше, чем в регистре ОНМК-ЛД в 4,3 раза, препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК) – в 2 раза, ИАПФ – в 6 раз, антикоагулянтов – в 10,4 раза. Более подробно вопрос о частоте назначения прогноз-модифицирующей терапии у больных, перенесших ОНМК (в т.ч. с учетом сочетания с ФП, ХСН, перенесенным ранее ИМ), будет проанализирован в нашей последующей публикации.

По данным проспективной части исследования, выполняемой совместно с сотрудниками поликлиники, жизненный статус удалось установить у 193 (96,5%) и 112 (97,4%) человек в регистрах ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО, соответственно. Данные о 7 (3,5%) и 3 (2,6%) пациентах получить не удалось. При сравнении исходов у больных, включенных в регистры ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО, сопоставлялись данные за одинаковый период наблюдения после референсного визита, равный двум годам. Информация об исходах у больных регистра ОНМК-ЛД на сроки наблюдения более 2-х лет в этой статье не анализируются. Сопоставление исходов в рамках пилотного этапа носит предварительный характер; более детальное сравнение будет проведено при окончании основного этапа исследования.

Из пациентов, включенных в регистры ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО, за 2 года наблюдения умерли 31 (15,5%) и 37 (32,2%) человек, т.е. в регистре ОНМК-ПО доля умерших была в 2,1 раза больше, $p=0,005$ (табл. 7). Принципиально важно подчеркнуть, что в регистре ОНМК-ПО по сравнению с регистром ОНМК-ЛД доля умерших за первые 3 мес после референсного визита была 22,7% и 4,5%, т.е. в 5 раз больше ($p=0,0001$). Медиана летальности в регистре ОНМК-ПО составила 37 сут, т.е. за этот короткий период зарегистрировано 50% общего числа смертей за 2 года. За данный период наблюдения частота развития ИМ в регистрах ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО составила 2,5% и 0% ($p=0,09$), а повторных ОНМК – 14,5% и 11,3% ($p=0,42$). Число госпитализированных по поводу ССЗ пациентов было 37 (16,5%) и 22 (19,1%), соответственно.

Table 7. Shares of the deceased patients in different terms of the follow-up after the reference visit (%)

Табл. 7. Доля умерших пациентов, перенесших ОНМК, в различные сроки амбулаторного наблюдения после референсного визита в поликлинику (%)

Duration of the follow-up Длительность наблюдения	ACVA-AR register Регистр ОНМК-ЛД (n=200)	ACVA-FV register Регистр ОНМК-ПО, (n=115)	p
Less than 1 month / До 1 мес	3.5	15.7	0.0001
1-3 months / От 1 до 3 мес	1	7.0	0.0004
3-12 months / От 3 до 12 мес	5.5	6.1	0.83
12-24 months / От 12 до 24 мес	5.5	3.5	0.42
All 24 months / Все 24 мес	15.5	32.2	0.005

was 2.5% and 0% in the ACVA-AR and ACVA-FV registers, respectively ($p=0.09$), and recurrent ACVA – 14.5% and 11.3%, respectively ($p=0.42$). A number of patients hospitalized due to CVD was 37 (16.5%) and 22 (19.1%), respectively.

Discussion

This article presents results of the pilot phase of the outpatient part of the REGION study – outpatient registers of ACVA of any remoteness (the ACVA-AR register) and of patients for the first time visited outpatient clinic after a previous ACVA (the ACVA-FV) register. Comparison of these two outpatient registers data (with difference in remoteness of ACVA and reference visit to the outpatient clinic on an average 4.8 and 1.4 years, respectively) allowed to preevaluate improvement in examination and treatment quality in outpatient clinics during this time span and also to estimate influence of stroke remoteness on mortality rates. It should be noted that there was no significant difference in age, sex, prevalence of CVD and comorbidities in patients of the both registers except for a higher incidence rates of kidney chronic disease and previous TIA in the ACVA-AR register.

It is important to note that patients' state severity on the date of the reference visit (of a patient to the outpatient clinic or a doctor home visit) was higher in the ACVA-FV register; this was further confirmed by the higher mortality rates in this register in the first 3 months of the follow-up. Improvement of quality of diagnostic and medical aid to patients after ACVA during 4,8-year period (the time span, dividing two analyzed registers by the date of the reference ACVA development) in particular consisted in the follows: increase in frequency of necessary instrumental and laboratory methods of examination (that included BCA US, echocardiography, brain computer tomography, serum lipid spectrum assessment), rise of correspondence of prescribed treatment to clinical guidelines (in particular prescription of such prognosis-modifying drugs

Обсуждение

В настоящей публикации представлены результаты пилотного этапа амбулаторной части исследования РЕГИОН – амбулаторных регистров ОНМК любой давности и первого обращения в поликлинику (регистров ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО). Сопоставление данных двух амбулаторных регистров, в которых давность развития ОНМК у пациентов различалась в среднем на 4,8 года, а референсных визитов в поликлинику – на 1,4 года, позволило выявить и предварительно оценить как улучшение качества обследования и лечения в поликлиниках за этот период, так и влияние срока от развития ОНМК на смертность пациентов. Необходимо отметить, что по возрасту, полу, частоте наличия сердечно-сосудистых и сопутствующих заболеваний значимых различий между пациентами в обоих регистрах не было. Исключение составили более высокая частота хронических болезней почек и ТИА в анамнезе у пациентов регистра ОНМК-ЛД.

Важно подчеркнуть, что тяжесть состояния больных ОНМК на дату референсного визита (пациента в поликлинику или врача поликлиники на дом) была больше в регистре ОНМК-ПО, что нашло дополнительное подтверждение в более высокой смертности пациентов данного регистра в течение первых 3 мес наблюдения. Улучшение качества лечебно-диагностической помощи в амбулаторных условиях пациентам, перенесшим ОНМК, за период в среднем 4,8 года, разделявший между собой два анализируемых регистра по дате развития референсного ОНМК, заключалось в следующем: возросла частота использования необходимых инструментальных и лабораторных методов (в т.ч. УЗ БЦА и эхокардиография, КТ головного мозга, определение показателей липидного профиля крови), увеличилась частота соответствия клиническим рекомендациям назначения прогноз-модифицирующей медикаментозной терапии (в т.ч. статинов, препаратов АСК, ИАПФ и антикоагулянтов). Однако качество обследования и медикаментозного лечения в амбулаторных условиях больных, перенесших ОНМК, остается еще совершенно недостаточным (особенно это касается низкой частоты выполнения УЗ БЦА (8% и 36,5%), исследования липидно-

as statins, ASA preparations, ACE inhibitors and anticoagulants). However, quality of examination and treatment of patients after ACVA is still inadequate, this is especially so with low incidence of BCA US performing (8% and 36.5%, respectively), serum lipid spectrum assessment (7% and 40.9%, respectively), oral anticoagulants prescription in AF patients (13.6% and 17.6%, respectively) and statins prescription in ACVA (25.5% and 46.9%, respectively).

Outpatient follow-up of patients after ACVA is of great importance [15]. However, coverage of outpatient care in the ACVA-AR and ACVA-FV registers was only 33.5% and 30.4%, respectively. So, increase in coverage of outpatient follow-up is an actual way to improve their treatment efficacy and prevent recurrent ACVA and other cardiovascular events in such category of patients.

Age and gender characteristics of the patients enrolled into the REGION register in Ryazan city were similar to those of patients included into the pilot phase of the REGION study in Moscow (in-hospital prospective register of patients survived ACVA) and the recently conducted LIS-2 register [17,21]. Incidence rates of recurrent ACVA were rather high in the ACVA-AR and ACVA-FV registers (14% and 19.1%), however, somewhat less than in the in-hospital register of the REGION study (26.7%) and in the LIS-2 register (22.3%). These data in whole reflect insufficient efficacy of secondary stroke prevention in different regions of Russian Federation.

Prevalence of such risk factor for ACVA development as atrial fibrillation in the ACVA-AR and ACVA-FV registers (22.5% and 29.6%, respectively) was similar to the LIS-2 register and in-hospital register of the REGION study data (26.8% and 30.5%, respectively). This fact reflects both actuality of AF problem in stroke patients and importance of anticoagulation in such patients. However, incidence rates of anticoagulants prescription in AF patients were absolutely insufficient in our study (from 2.3% before ACVA development to 17.6% during further outpatient follow-up) as well as in the LIS-2 register (2.3% and 6%, respectively) and in the in-hospital register of the REGION study (30% in hospital and 12.5% in outpatient clinic).

Quality of cardiovascular events treatment and prevention in patients survived ACVA must be improved by means of increase in correspondence of prescription of prognosis-modifying medical treatment to clinical guidelines.

The received results are preliminary as they reflect data only of a part of patients who had to be enrolled in registers. However they, from our point of view, give very important statistically significant information that would be further complemented and analyzed in

го профиля крови (7% и 40,9%), назначения оральных антикоагулянтов при ФП – 13,6% и 17,6%, статинов при ОНМК (25,5% и 46,9%).

Принципиально важным фактором является диспансерное наблюдение в поликлинике пациентов, перенесших ОНМК [15]. Однако в регистрах ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО охват диспансерным наблюдением составил всего 33,5% и 30,4%, соответственно. Таким образом, актуальным является повышение охвата диспансерным наблюдением данной категории больных с целью повышения эффективности их лечения, профилактики повторных ОНМК и других сердечно-сосудистых осложнений.

Следует отметить, что возрастные и гендерные характеристики больных, включенных в регистр РЕГИОН в г. Рязани, были близки к таковым в пилотном этапе исследования РЕГИОН в г. Москве (госпитальный проспективный регистр больных, перенесших ОНМК) и в недавно проведенном регистре ЛИС-2 [17,21]. Частота повторного ОНМК в регистрах ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО была достаточно высокой (14% и 19,1%), хотя и несколько меньше, чем в госпитальном регистре исследования РЕГИОН (26,7%) и в регистре ЛИС-2 (22,3%). Эти данные в целом отражают недостаточную эффективность вторичной профилактики ОНМК в различных регионах Российской Федерации.

Частота наличия такого фактора риска развития ОНМК, как фибрилляция предсердий, зарегистрированная в регистрах ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО (22,5% и 29,6%), оказалась весьма близкой к таковой в регистрах ЛИС-2 (26,8%) в госпитальном регистре исследования РЕГИОН (30,5%). Этот факт отражает как актуальность проблемы наличия ФП у больных, перенесших ОНМК, так и подчеркивает важность назначения антикоагулянтной терапии данной категории пациентов. Но частота назначения антикоагулянтов у пациентов с ФП была совершенно недостаточной и по данным нашего исследования (от 2,3% перед развитием ОНМК до 17,6% при последующем амбулаторном наблюдении), и в регистре ЛИС-2 (2,3% и 6%), в госпитальном регистре исследования РЕГИОН (30% в стационаре и 12,5% в поликлинике).

Резерв повышения качества лечения и профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных, перенесших ОНМК, заключается в необходимости выраженного повышения соответствия клиническим рекомендациям частоты назначения прогноз-модифицирующей медикаментозной терапии у данной категории пациентов.

Полученные результаты носят предварительный характер, т.к. отражают данные только части включенных в регистр больных, подлежащих включению в регистры. Однако и они, с нашей точки зрения, дают очень важную статистически значимую информацию, которая будет в дальнейшем дополнена и более детально проанализирована при завершении включения больных в регистры и оценки отдаленных исходов.

detail after the completion of patients' enrollment into registers and estimation of long-term outcomes.

Conclusion

The pilot phase of the REGION study (the ACVA-AR and ACVA-FV out-patient registers) has revealed suboptimal quality of examination, medical treatment, stroke primary and secondary prevention in out-patient settings, especially before stroke development. However comparison of the ACVA-AR and ACVA-FV registers data allows to make a preliminary conclusion that quality of patients' examination and treatment had significantly, although insufficiently, improved during 5-year period. In particular, we have registered increase in frequency of use of such methods as serum lipid spectrum assessment, BCA US and brain computer tomography; we have also identified more often accordance of prescribed treatment with clinical guidelines in terms of prescription such prognosis-modifying drugs as statins, ASA preparations, anticoagulants, ACE-inhibitors. Increase in outpatient follow-up reach (that is now insufficient – 33.5% and 30.4%) is an important reserve for improvement of ACVA patients treatment quality. High mortality rate (22.7%) in the first 3 months after stroke is an unsolved challenge.

Disclosures. Research grant for the study was provided by Pfizer company, which did not affect the results and own opinion of the authors.

References / Литература

1. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-e360.
2. Demographic Yearbook of Russia 2015. Statistical Yearbook. Moscow: Rosstat; 2015. (In Russ.) [Демографический ежегодник России 2015. Статистический сборник. Москва: Росстат; 2015].
3. Meschia J.F., Bushnell C., Boden-Albala B., et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. *Stroke*. 2014;45(12):3754-832.
4. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016; 37:2315-81.
5. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R., et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2014;45(7):2160-236.
6. Winstein C.J., Stein J., Arena R., et al. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery. *Stroke*. 2016;47(6):e98-e169.
7. Saposnik G., Fonarow G.C., Pan W., et al. Guideline-Directed Low-Density Lipoprotein Management in High-Risk Patients With Ischemic Stroke. *Stroke*. 2014;45(11):3343-51.
8. Lenti L., Bereczki D., Brainin M. et al. Stroke care in the central Eastern Europe: current problems and call for action. *International Journal of Stroke*. 2013; 8(5):365-73.
9. Yusuf S., Islam S., Chow C.K., et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet*. 2011;378(9798):1231-43.
10. Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S., et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310(9):959-68.
11. Yusuf S., Rangarajan S., Teo K., et al. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *N Engl J Med*. 2014;371(9):818-27.
12. Howard G., Banach M., Cushman M., et al. Is Blood Pressure Control for Stroke Prevention the Correct Goal? *Stroke*. 2015;46(6):595-600.
13. Boytsov S.A., Martsevich S.Yu., Ginzburg M.L., et al. Lyubertsy study mortality in patients after stroke or transient ischemic attack (LIS-2). Design and evaluation of drug therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(2):114-22. (In Russ.) [Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., и др. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(2):114-22].

Заключение

Результаты пилотного этапа исследования РЕГИОН (амбулаторные регистры ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО) показали, что качество обследования и медикаментозной терапии пациентов, первичной и вторичной профилактики ОНМК в поликлинике, особенно в период до его развития, является недостаточным. Однако сравнение данных, полученных в регистрах ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО, позволяет сделать предварительный вывод о том, что за 5-летний период, разделяющий время развития ОНМК в этих регистрах, качество обследования и лечения пациентов значительно улучшилось, хотя и в недостаточной степени. В частности, возросли частота исследования липидного профиля, применения УЗ БЦА, КТ головного мозга, частота соответствия назначения прогноз-модифицирующей медикаментозной терапии клиническим рекомендациям (в т.ч. статинов, препаратов АСК, антикоагулянтов, ИАПФ). Важным резервом повышения качества лечения больных, перенесших ОНМК, и профилактики у них сердечно-сосудистых осложнений является также повышение охвата диспансерным наблюдением, который в настоящее время является недостаточным (33,5% и 30,4%). Нерешенной проблемой является высокая смертность (22,7%) больных в первые 3 мес амбулаторного наблюдения после ОНМК.

Конфликт интересов. Научный грант на выполнение исследования предоставлен компанией «Пфайзер», что не отразилось на результатах и собственном мнении авторов.

14. Boytsov S.A., Loukyanov M.M., Jakushin S.S., et al. Register cardiovascular disease (REKVAZA): diagnosis, concomitant cardiovascular disease, comorbidities and treatment in a real outpatient practice. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2014;6:44-50. (In Russ.) [Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;6:44-50].
15. Boytsov S.A., Chuchalin A.G., eds. Dispensary observation of patients with chronic non-communicable diseases and a high risk of their development. Guidelines. Moscow: SRCPM; 2014. (In Russ.) [Бойцов С.А., Чучалин А.Г., ред. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и с высоким риском их развития. Методические рекомендации. М.: ГНИЦПМ; 2014].
16. Klochikhina O.A., Stakhovskaya L.V. Analysis of epidemiological indicators of stroke according to the territorial and population registers 2009-2012. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;(6):63-9. (In Russ.) [Клочихина О.А., Стаховская Л.В.. Анализ эпидемиологических показателей инсульта по данным территориально-популяционных регистров 2009–2012 гг. Журнал Неврологии и Психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;(6):63-9].
17. Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Suvorov A.Y., et al. Characteristics of patients with cerebral stroke or transient ischemic attack, included into the LIS-2 register (Lyubertsy study of mortality in patients after stroke). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(1):18-24. [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю. и др. Характеристика пациентов с мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой, включенных в регистр ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(1):18-24].
18. Boytsov S.A., Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., et al. The registers in cardiology. The basic rules of conduct and a real opportunity. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2013;12(1):4-9. (In Russ.) [Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., и др. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2013;12(1):4-9].

19. Suvorov A.Y., Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., et al. Evaluation of the conformity of cardiovascular therapy to current clinical guidelines in the improvement of outcomes in patients after stroke (according to the LIS-2 register). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(3):247-52. (In Russ.) [Суворов А.Ю., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., и др. Оценка соответствия современным клиническим рекомендациям сердечно-сосудистой терапии, направленной на улучшение исходов у пациентов после перенесенного инсульта (по данным регистра ЛИС-2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015;11(3):247-52].
20. Suvorov A.Yu., Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P. Assessment of quality of care in the registers of acute stroke. Foreign experience, Russia's prospects. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2014;13(4):81-6. (In Russ.) [Суворов А.Ю., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Оценка качества терапии в регистрах острого нарушения мозгового кровообращения. Зарубежный опыт, перспективы России. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2014;13(4):81-6].
21. Boytsov S.A., Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., et al. The study "Register of patients after acute stroke (REGION)." Part 1. Hospital Prospective Register of Patients after Acute Stroke (According to the Results of the Pilot Phase of the Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(6):645-53. (In Russ.) [Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., и др. Исследование "РЕГИСтро больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН)". Часть 1. Госпитальный проспективный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по результатам пилотного этапа исследования). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(6):645-53].

About the Authors:

Sergey A. Boytsov – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, Director of State Research Center for Preventive Medicine

Michail M. Loukianov – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, State Research Centre for Preventive Medicine

Sergey S. Yakushin – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University

Sergey Yu. Martsevich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Centre for Preventive Medicine

Lyudmila V. Stakhovskaya – MD, PhD, Professor, Chair of Fundamental and Clinical Neurology and Neurosurgery, Pirogov Russian National Research Medical University

Alexander N. Vorobyev – MD, PhD, Assistant, Chair of Hospital Therapy, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University

Alexander V. Zagrebelyny – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Centre for Preventive Medicine

Natalia P. Kutishenko – MD, PhD, Head of Laboratory for Pharmacoepidemiological Researchs, Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine

Alexander N. Kozminsky – Assistant, Simulation Training Center, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University

Ksenia A. Moseichuk – MD, Fellow, Chair of Hospital Therapy, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University

Kristina G. Pereverzeva – MD, Assistant, Chair of Hospital Therapy, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University

Ekaterina A. Pravkina – MD, Assistant, Chair of Hospital Therapy, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University

Ekaterina N. Belova – Programmer, Laboratory of Biostatistics, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, State Research Centre for Preventive Medicine

Egor V. Kudryashov – Programmer, Laboratory of Biostatistics, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, State Research Centre for Preventive Medicine

Alexander D. Deev – PhD (in Physics and Mathematics), Head of Laboratory of Biostatistics, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, State Research Centre for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, директор ГНИЦПМ

Лукьянов Михаил Михайлович – к.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ГНИЦПМ
Якушин Сергей Степанович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии РязГМУ

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

Стаховская Людмила Витальевна – д.м.н., профессор кафедры фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Воробьев Александр Николаевич – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии РязГМУ

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

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований, отдел профилактической фармакотерапии ГНИЦПМ

Козминский Александр Николаевич – ассистент центра симуляционного обучения РязГМУ

Мосейчук Ксения Анатольевна – аспирант кафедры госпитальной терапии РязГМУ

Переверзева Кристина Геннадьевна – ассистент кафедры госпитальной терапии РязГМУ

Правкина Екатерина Алексеевна – ассистент кафедры госпитальной терапии РязГМУ

Белова Екатерина Николаевна – программист лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических инфекционных заболеваний, ГНИЦПМ

Кудряшов Егор Викторович – программист лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических инфекционных заболеваний, ГНИЦПМ

Деев Александр Дмитриевич – к.ф.-м.н., руководитель лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических инфекционных заболеваний, ГНИЦПМ

Сравнение эффективности антиаритмической терапии в послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен для профилактики ранних рецидивов предсердных тахикардий в рамках исследования ПРУФ

Алексей Владимирович Тарасов*, Карапет Владимирович Давтян,
Сергей Юрьевич Марцевич

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

Цель. Изучить эффективность антиаритмических препаратов (ААП): пропafenона, соталолола и верапамила для предупреждения рецидивов фибрилляции предсердий (ФП) и других предсердных тахикардий (ПТ) в раннем послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой ФП.

Материал и методы. В проспективное сравнительное открытое рандомизированное исследование с контролем включены 243 пациента и разделены на 4 группы. Больным 1 группы (n=61) был назначен верапамил ретард 240 мг/сут, 2 группы (n=62) – пропafenон 450 мг/сут, 3 группы (n=60) – соталол 160 мг/сут. Пациентам 4 группы контроля (n=60) ААП не назначались. Для выявления аритмий в раннем послеоперационном периоде использовались дневник пациента, ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ и система подкожного кардиомонитора.

Результаты. За первые 3 мес послеоперационного периода в группе 2 зарегистрировано 8,62±9,37 медикаментозных кардиоверсий против 13,24±10,77 в группе 1 (p=0,013) и против 11,93±12,02 в группе 3 (p=0,123). В группе 2 было проведено 0,40±1,03 электрических кардиоверсий против 1,016±1,74 в группе 1 (p=0,024) и против 1,033±1,52 в группе 3 (p=0,0096). Также в группе 2 отмечено 0,447±0,57 случаев госпитализаций против 0,684±0,73 в группе 1 (p=0,0012) и против 0,592±0,67 в группе 3 (p=0,074).

Заключение: В группе пропafenона выявлена лучшая клиническая эффективность для профилактики рецидивов ПТ в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, радиочастотная абляция устья легочных вен, ранний послеоперационный период, верапамил, пропafenон, соталол, исследование ПРУФ.

Для цитирования: Тарасов А. В., Давтян К. В., Марцевич С. Ю. Сравнение эффективности антиаритмической терапии в послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен для профилактики ранних рецидивов предсердных тахикардий в рамках исследования ПРУФ. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(1):18-24. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-18-24>

Comparison of Effectiveness of Antiarrhythmic Therapies in Postoperative Period of Pulmonary Vein Ostia Catheter Isolation for Prevention of Early Recurrences of Atrial Tachyarrhythmias in the PROOF Study

Aleksey V. Tarasov*, Karapet V. Davtyan, Sergey Yu. Martsevich

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

Aim. To study the effectiveness of antiarrhythmic drugs: propafenone, sotalol and verapamil for the prevention of recurrence of atrial fibrillation (AF) and other atrial tachyarrhythmias in the early postoperative period after pulmonary vein ostia catheter isolation in patients with paroxysmal AF.

Material and methods. Patients (n=243) were included into a prospective, comparative, open-label, randomized study with a control. They were divided into 4 groups: Patients of Group 1 (n=61) received verapamil retard 240 mg/day., Group 2 (n=62) – propafenone 450 mg/day, group 3 (n=60) – sotalol 160 mg/day. Patients of control Group 4 (n=60) did not receive antiarrhythmic drugs. Patient's diary, ECG, 24-hour Holter ECG monitoring, and percutaneous heart monitor were used to detect arrhythmias in the early postoperative period.

Results. During the first 3 months of postoperative period we registered 8.62±9.37 pharmacological cardioversions in Group 2, 13.24±10.77 in Group 1 (p=0.013), and 11.93±12.02 in Group 3 (p=0.123). Besides we performed 0.40±1.03 electrical cardioversions in Group 2, 1.016±1.74 in Group 1 (p=0.024), and 1.033±1.52 in Group 3 (p=0.0096). A number of hospitalizations was 0.447±0.57 in Group 2, 0.684±0.73 in Group 1 (p=0.0012), and 0.592±0.67 in Group 3 (p=0.074).

Conclusion. Better clinical effectiveness for prevention of atrial tachyarrhythmias recurrence in the early postoperative period was found in the propafenone group.

Key words: atrial fibrillation, radiofrequency ablation of pulmonary veins, the early postoperative period, verapamil, propafenone, sotalol, PROOF study.

For citation: Tarasov A.V., Davtyan K.V., Martsevich S.Yu. Comparison of Effectiveness of Antiarrhythmic Therapies in Postoperative Period of Pulmonary Vein Ostia Catheter Isolation for Prevention of Early Recurrences of Atrial Tachyarrhythmias in the PROOF Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(1):18-24 (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-18-24>

Received / Поступила: 13.02.2017

Accepted / Принята в печать: 20.02.2017

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
a730tv@yandex.ru

Лечение фибрилляции предсердий (ФП) в клинической практике считается сложной задачей, в первую очередь – в связи с большим и разносторонним количеством причин, приводящих к структурной или электрофизиологической аномалии предсердной ткани и участием 3-х основных механизмов патогенеза аритмии: нарушение автоматизма как пускового, микро-риентри и триггерный как поддерживающий нарушение ритма [1]. Во-вторых, антиаритмическая терапия (ААТ) не всегда может повлиять на все механизмы аритмии, особенно с учетом неконтролируемых этиологических факторов, таких как артериальная гипертензия, кардиомиопатии, ночное апноэ и другие, которые активизируют индукцию аритмии [2]. Врачу приходится постоянно сталкиваться с решением выбора стратегии, методов лечения ФП, использование одного или сочетание нескольких антиаритмических препаратов (ААП) с нередко «ускользающим» эффектом и рисками получить различные экстракардиальные и проаритмические осложнения ААТ [1,3].

После того, как появились доказательства основной роли легочных вен (ЛВ) в индукции и поддержании ФП, одним из рекомендованных подходов инвазивного лечения пароксизмальной формы ФП стала катетерная изоляция устьев ЛВ [4], которая позволяет изолировать основной пусковой механизм патогенеза ФП – эктопическую активность из устьев ЛВ [5]. Одним из актуальных вопросов, связанных с катетерной изоляцией устья ЛВ, является ведение больных в послеоперационном периоде, особенно раннем, который осложняется частыми рецидивами предсердных тахикардий (ПТ). После циркулярной радиочастотной абляции (РЧА) устьев ЛВ рецидивы ПТ наблюдаются у 29-45% больных в первые 3 мес наблюдения [6]. Механизмы патогенеза рецидивов ПТ в раннем послеоперационном периоде имеют другие (новые) свойства, связанные с воспалительной реакцией предсердной ткани на термическое повреждение и возбуждение автономной нервной системы, поэтому реакция (эффект) ААП будет отличаться от дооперационного периода, а вероятность развития осложнений ААП будет только увеличиваться [1,6].

В консенсусе о катетерной и хирургической абляции ФП (2007) в качестве медикаментозной терапии для предупреждения ранних рецидивов ПТ после абляции ФП рассматривался только амиодарон [7]. В консенсусе от 2012 г. предлагается к изучению более расширенный список антиаритмических препаратов (ААП): флекаинид, пропafenон, соталол, дофетилид или дронадарон [8].

Конкретных рекомендаций по выбору ААП с учетом эффективности и безопасности, длительности ААТ, подкрепленных рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ), на сегодняшний день нет.

Цель исследования – в рамках исследования ПРУФ изучить комплексный подход в наблюдении и медикаментозной терапии с оценкой эффективности в монотерапии ААП: IC класса (пропафенон), III класса (соталол) и IV класса (верапамил) в сравнении с группой контроля без ААП для предупреждения рецидивов ФП и/или развития новых ПТ в раннем и позднем послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев ЛВ.

В данной публикации обсуждается сравнение эффективности ААП по классификации Vaughan Williams: IC класса (пропафенон, Пропанорм, ПРО.МЕД. ЦС Прага), III класса (соталол) и IV класса (верапамил) для предупреждения рецидивов ФП и других ПТ в раннем послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев ЛВ у пациентов с пароксизмальной формой ФП.

Материал и методы

Исследование ПРУФ (Профилактика Рецидивов предсердных тахикардий в послеоперационном периоде катетерной изоляции Устьев легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой Фибрилляции предсердий) является проспективным сравнительным открытым рандомизированным с использованием группы контроля. Для участия в исследовании пациенты должны были подписать форму «Добровольного информированного согласия» на участие в нем и соответствовать всем перечисленным ниже критериям включения и не иметь критериев исключения.

Основной критерий включения пациентов в исследование: мужчины и женщины в возрасте ≥ 25 лет, страдающие симптоматической пароксизмальной формой ФП без органической патологии сердца, резистентной как минимум к одному ААП и с достижением конечной точки катетерной изоляции устьев ЛВ, создание полного двунаправленного блока проведения в зоне воздействия.

Критериями исключения из исследования являлись: перенесенный инфаркт миокарда или другая выраженная органическая патология сердца, выполненные РЧА и криобаллонная абляция (КБА) устьев ЛВ ранее вне данного протокола, и непереносимость исследуемых препаратов.

Материал, методы и дизайн исследования ПРУФ подробно освещались в предыдущих публикациях [9].

Методы исследования

1. Дневник пациента (заполняется больным) с контролем симптоматических нарушений ритма, количеством госпитализаций и методов купирования.

2. Опросник пациента (заполняется врачом).

3. Электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 отведениях во время нарушения ритма для определения типа ПТ и ЭКГ после восстановления ритма.

4. 24-часовое Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ) на визитах 1,2,3,6 и 12 мес.

5. Для выявления асимптомных ПТ и непрерывного мониторирования нарушений ритма и проводимости сердца в ходе операции катетерной изоляции устья ЛВ 1/2 больным была имплантирована система подкожного кардиомонитора Reveal® XT (Medtronic Inc., US).

Дизайн исследования:

Если пациент соответствовал критериям включения и отсутствовали критерии исключения, рандомизация происходила в день проведения катетерной РЧА или КБА устьев ЛВ, после эффективно проведенной процедуры.

После 3-х мес наблюдения определялась эффективность инвазивного лечения и целесообразность повторной аблации устьев ЛВ, продолжение или отмена ААТ при условии отсутствия рецидивов ФП. Если больному было рекомендована повторная операция, все визиты повторялись снова, и пациент продолжал принимать исследуемый ААП минимум до 3-х мес после повторной операции. Наблюдение за больными осуществлялось не менее 365 сут (± 10 сут) после одной или двух (для пациентов, направленных на повторную РЧА по данному протоколу исследования) операций.

Все пациенты получали базисную медикаментозную терапию по поводу основного и/или сопутствующих заболеваний, антикоагулянтную терапию до и после изоляции устьев ЛВ под контролем целевого значения МНО для больных, принимающих варфарин.

При статистической обработке результатов исследования использовали программу Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США). Количественные признаки описаны в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Статистическую значимость отличий, полученных в ходе исследования, оценивали с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни, Пирсона χ^2 и точного критерия Фишера. Статистически значимыми будут считаться отличия, для которых значение $p < 0,05$.

За период с ноября 2012 г. по октябрь 2015 г. из 793 пациентов, направленных на инвазивное лечение пароксизмальной формы ФП – катетерную аблацию устьев ЛВ в ГНИЦПМ, 251 пациент были рандомизированы путем конвертов после скрининга с учетом критериев включения и исключения, 112 пациентам в день рандомизации была имплантирована система подкожного кардиомонитора Reveal XT, 8 больных выбыли из исследования досрочно: 3 – отозвали свое информированное согласие, 5 – не соблюдали визиты и методы исследования, поэтому были исключены из протокола. 243 пациента прошли наблюдение согласно протоколу исследования – 164 (67,49%) была проведена антральная РЧА устья ЛВ и 79 (32,51%) – КБА устья

ЛВ, т.е. 2:1, соответственно. Из них 142 (58,44%) мужчины и 101 (41,56%) женщина в возрасте 25-79 лет (средний возраст $56,09 \pm 10,14$ года) с аритмическим анамнезом $4,48 \pm 2,6$ года. В 1 группу были рандомизированы 61 больной, которым был рекомендован верапамил ретард 240 мг/сут. Во 2 группу были включены 62 пациента, и назначен пропafenон (Пропанорм, ПРО.МЕД. ЦС Прага) 450-600 мг/сут. В 3 группу включены 60 пациентов, рекомендован соталол 80-160 мг/сут., а в группу 4 – контрольную (без назначения ААП) – 60 пациентов. Значимых различий в базовых характеристиках: пол, возраст, длительность ФП, основная или сопутствующая патология, риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHADS₂VASc, параметры ЭхоКГ и сопутствующая терапия между группами не было.

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Результаты и обсуждение

За год наблюдения после РЧА/КБА общая эффективность изоляции устья ЛВ (отсутствие рецидивов ПТ продолжительностью >30 секунд после 3-х мес наблюдения) после одного вмешательства составила 66,6% [$n=162$; 95% доверительный интервал (ДИ) 61-72%], 67,2% ($n=123$; 95% ДИ 60-74%) на фоне ААТ и 65% ($n=39$; 95% ДИ 52-76%) без ААТ ($p=0,75$). Эффективность в 1 группе (верапамил) составила – 65,5% ($n=40$; 95% ДИ 53-76%), в группе 2 (пропafenон) – 70,96% ($n=44$; 95% ДИ 59-81%) и в группе 3 (соталол) – 65% ($n=39$; 95% ДИ 52-76%), соответственно. У 81 (33,4%) пациента после 3-х мес наблюдения были выявлены ПТ, что указывало на неэффективность процедуры. Из них 62 (25,5%) были направлены на повторную операцию: 15 (25,59%) из 1 группы, 14 (22,58%) – из 2 группы, 17 (28,33%) – из 3 группы и 16 (26,66%) из группы без ААТ. Значимых отличий по группам больных, направленных на повторную операцию, получено не было: 1 против 4 ($p=0,893$), 2 против 4 ($p=0,892$) и 3 против 4 ($p=0,837$).

Общая эффективность инвазивного лечения больных с пароксизмальной формой ФП после двух вмешательств составила 88,5% ($n=215$; 95% ДИ 84-92%), на фоне ААТ – 88,55% ($n=183$; 95% ДИ 83-92%) и без ААТ – 88,33% ($n=53$; 95% ДИ 78-94%; $p=0,83$).

За три мес наблюдения во всех группах в среднем проведено $11,52 \pm 10,905$ медикаментозных кардиоверсий (МК). За 3 мес наблюдения в группе контроля (без ААП) было проведено $12,35 \pm 11,04$ МК против $13,24 \pm 10,77$ МК в 1 группе ($p=0,511$), $8,62 \pm 9,37$ МК в группе 2 ($p=0,075$) и $11,93 \pm 12,02$ МК в группе 3 ($p=0,665$). Наименьшее среднее количество МК составило у больных, принимающих пропafenон, однако

Table 1. Characteristics of the patients included in the PROOF study

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование ПРУФ

Характеристика	1 группа (n=61)	2 группа (n=62)	3 группа (n=60)	4 группа (n=60)
После РЧА, n (%)	43 (70,49)	42 (67,74)	40 (66,67)	38 (63,33)
После КБА, n (%)	18 (29,51)	20 (32,26)	20 (33,33)	22 (36,67)
Возраст, лет	55,77±11,23	56,25±10,31	55,60±9,25	56,73±9,85
Мужчины, n (%)	36 (59,02)	35 (56,45)	35 (58,33)	36 (60)
Аритмологический анамнез (длит. ФП), годы	4,59±2,34	4,38±2,47	4,36±2,59	4,48±2,99
Сочетание ФП и трепетания предсердий, n (%)	15(24,59)	17(27,42)	14(23,33)	15(25)
Коморбидность:				
Гипертоническая болезнь, n (%)	51(83,6)	51(82,26)	49(81,67)	46(76,67)
ИБС (без ИМ), n (%)	4(6,56)	4(6,45)	4(6,67)	3(5)
ОНМК/ТИА, n (%)	6(9,84)	7(11,29)	6(10)	5(8,33)
Сахарный диабет, n (%)	7(11,48)	9(14,52)	8(13,33)	6(10)
ХСН (класс NYHA):				
I, n (%)	10(16,39)	11(17,74)	9(15)	7(11,67)
II, n (%)	1(1,64)	2(3,23)	2(3,33)	4(6,67)
ЭХО КГ параметры:				
Размер ЛП, мм	41,5±2,8	41,7±2,9	41,3±2,7	41,8±2,8
ФВ, %	60,13±4,64	59,8±6,56	59,78±6,18	58,55±5,96
CHADS₂ VASc, балл				
I, n (%)	27 (44,26)	22 (35,48)	21 (36,67)	27 (45)
II, n (%)	21 (34,43)	22 (35,48)	23 (38,33)	13 (21,67)
III и более, n (%)	5 (8,2)	7 (11,29)	5 (8,33)	8 (13,33)
Сопутствующая терапия:				
иАПФ, n (%)	16(26,23)	14(22,58)	15(25)	15(25)
Сартаны, n (%)	34(55,74)	37(59,68)	33(55)	35(58,33)
Антагонисты кальция (дигидропиридины), n (%)	16(26,23)	13(20,97)	15(25)	14(23,33)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	3(4,92)	5(8,06)	2(3,33)	9(15)
Статины, n (%)	17(27,87)	17(27,42)	14(23,33)	18(30)
Пероральные антикоагулянты:				
Варфарин, n (%)	11 (18,03)	13 (20,97)	11 (18,33)	9 (15)
Дабигатран, n (%)	3 (4,92)	3 (4,84)	3 (5)	3 (5)
Ривароксабан, n (%)	45 (73,77)	46 (74,19)	46 (76,67)	47 (78,33)
Апиксабан, n (%)	2 (3,28)	0 (0)	0 (0)	1 (1,67)
Для всех межгрупповых сравнений p<0,05				
РЧА - радиочастотная абляция, КБА - криобаллонная абляция, ФП - фибрилляция предсердий, ИБС - ишемическая болезнь сердца, ИМ - инфаркт миокарда, ОНМК/ТИА - острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака, ХСН - хроническая сердечная недостаточность, ЭХО КГ - эхокардиография, ЛП - левое предсердие, иАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента				

полученные отличия с группой контроля были статистически незначимыми ($p=0,075$; рис. 1).

Сравнение между исследуемыми ААП по среднему количеству МК за первых 3 мес выявило значимое различие между группами пропafenона и верапамила ($p=0,013$).

За первые 3 мес наблюдения во всех группах было проведено в среднем $0,839 \pm 1,44$ электрических кардиоверсий (ЭК). К 3 мес количество ЭК уменьшилось и составило $0,127 \pm 0,42$ ЭК ($0,44 \pm 0,992$ за первый мес наблюдения; $p=0,003$). В группе контроля среднее количество ЭК за 3 мес наблюдения составило $0,91 \pm 1,31$ против $1,016 \pm 1,74$ ЭК в 1 группе ($p=0,607$), $0,40 \pm 1,03$ в группе 2 ($p=0,0096$) и $1,033 \pm 1,52$ ЭК в 3 группе ($p=0,152$; рис. 2).

При сравнении по влиянию ААП на уменьшение ЭК, которая проводится при гемодинамически значимых или устойчивых ПТ, меньше кардиоверсий было на фоне приема пропafenона в сравнении с верапамилом ($p=0,024$) и соталолом ($p=0,0096$).

Среднее количество госпитализаций, связанных с нарушением ритма и проводимости сердца, за первые 3 мес составило $0,654 \pm 0,74$ случаев. В группе контроля было $0,894 \pm 0,88$ госпитализаций против $0,684 \pm 0,73$ в 1 группе ($p=0,178$), $0,447 \pm 0,57$ во 2 группе ($p=0,0016$) и $0,592 \pm 0,67$ в группе 3 ($p=0,044$; рис. 3).

По среднему количеству госпитализаций за первых 3 мес значимо различались группы пропafenона и верапамила ($p=0,0012$).

Prevention of Atrial Arrhythmias after Pulmonary Veins Isolation
Профилактика предсердных аритмий после изоляции легочных вен

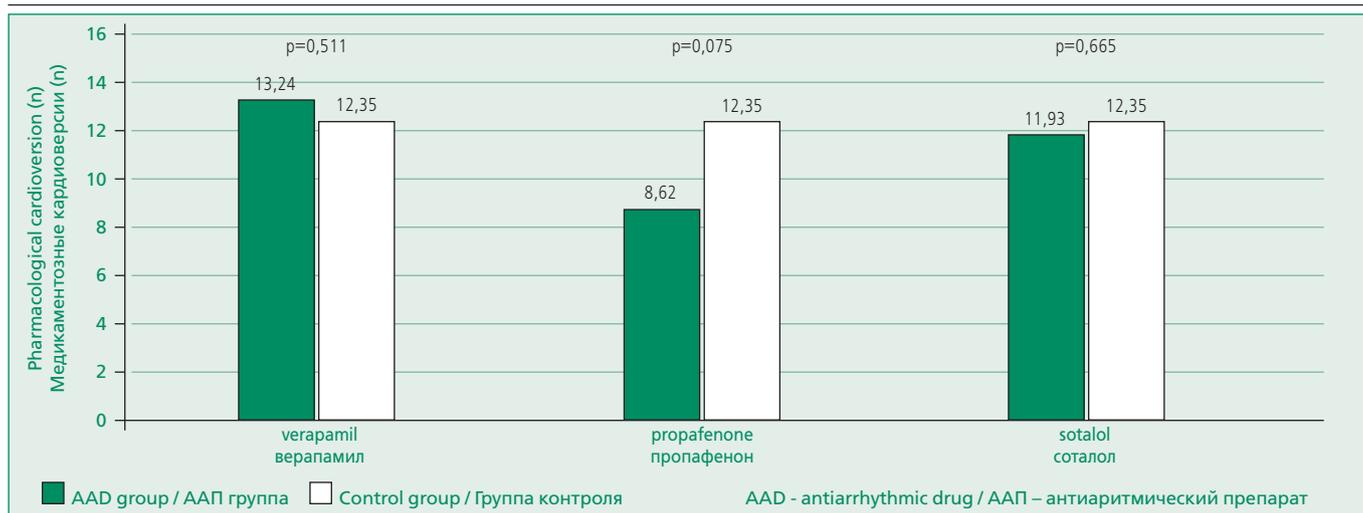


Figure 1. Average amount of pharmacological cardioversion associated with arrhythmias in the early postoperative period (3 months)

Рисунок 1. Среднее количество медикаментозных кардиоверсий, связанных с аритмией, в раннем послеоперационном периоде (3 мес)

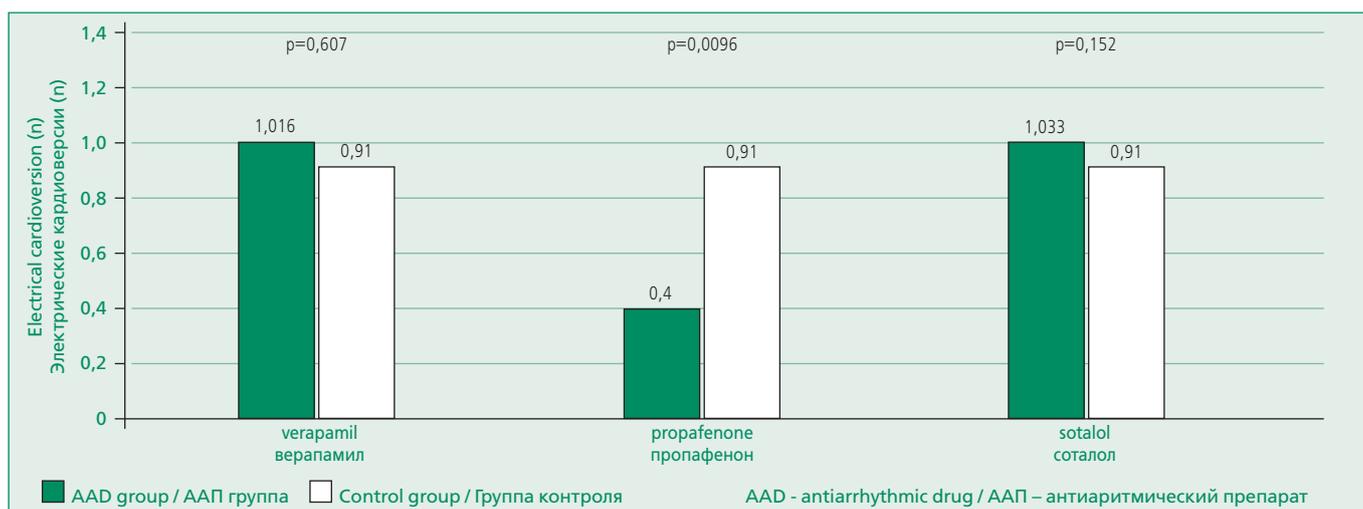


Figure 2. Average amount of electrical cardioversion associated with arrhythmias in the early postoperative period (3 months)

Рисунок 2. Среднее количество электрических кардиоверсий, связанных с аритмией, в раннем послеоперационном периоде (3 мес)

При сравнении между исследуемыми ААП значимо меньше госпитализаций было в группе пропafenона по сравнению с группой верапамил ($p=0,0012$).

Эффективность пропafenона в раннем послеоперационном периоде изоляции устьев ЛВ связана со свойством ААП IC класса – блокадой быстрых Na-каналов, удлинением времени проведения по синоатриальному узлу и предсердиям, прямого мембранстабилизирующего действия на кардиомиоциты, что очень важно во время воспалительного генеза аритмий за счет термического повреждения предсердной ткани. Пропafenон обладает дополнительными свойствами, значительно отличающими его от препаратов IC класса. Наиболее характерной отличительной чертой является его структурное сходство с бета-адреноблокаторами. Этот эффект про-

пafenона по сравнению с пропранололом выражен слабее и составляет 1/40 часть активности пропранолола, однако его бета-адреноблокирующий эффект клинически значим для подавления активации автономной нервной системы в раннем послеоперационном периоде РЧА [2]. Именно из-за данного дополнительного эффекта ААП IC класса лапаконитина гидробромид, который, наоборот, обладает бета-адреностимулирующим действием [10], оказывая активацию симпатической нервной системы и увеличивая частоту и, тем самым, симптомность ранних рецидивов, особенно с регулярным предсердным циклом, не является препаратом выбора первые 3 мес после инвазивного лечения.

Полученные результаты в нашей работе по эффективности инвазивного лечения (общая эффективность

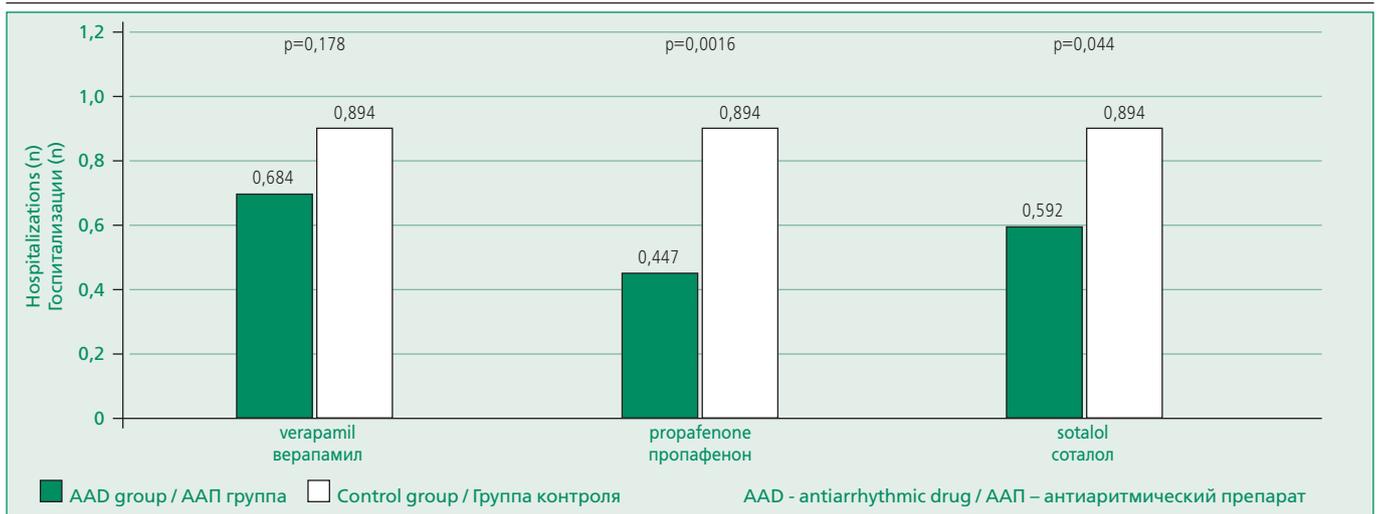


Figure 3. Average amount of hospitalizations associated with arrhythmias in the early postoperative period (3 months)
Рисунок 3. Среднее количество госпитализаций, связанных с аритмией, в раннем послеоперационном периоде (3 мес)

после одной процедуры 66,6%, после 2-х операций – 88,5%) сопоставимы с данными одного российского исследования (n=258), с учетом проведения непрерывного подкожного мониторинга нарушений ритма сердца с помощью аппарата Reveal XT, который позволил отслеживать все, включая асимптомные, аритмии. Годовая эффективность у больных с пароксизмальной формой ФП после одной РЧА составила 68%, после нескольких процедур РЧА устьев ЛВ – 80% на фоне отсутствия ААТ [11]. По эффективности инвазивного лечения на фоне ААТ или без ААТ полученные нами данные в исследовании ПРУФ сопоставимы с мета-анализом 8-ми проведенных РКИ по применению ААТ в послеоперационном периоде после одной РЧА устья ЛВ. Рецидивы ПТ происходили в группе с ААТ в среднем до 30,7% и в группе без ААТ до 33,8% (отношение шансов – 0,86; 95% ДИ 0,71-1,06; p=0,15) [12]. В данных РКИ, которые проводились с применением различных классов ААТ, в основном, IC и III класса по классификации Vaughan Williams, не было получено подтверждения существенного влияния ААТ в раннем послеоперационном периоде на снижение частоты рецидивов ФП после аблации, однако, сравнение по эффективности между ААТ не проводилось. В исследованиях P. Turco (n=107) [13] и G. Wu (n=74) [14] применяли различные ААТ: пропafenон, флекаинид, соталол и амиодарон. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании AMIO-CAT на 8 нед после операции назначался амиодарон в сравнении с группой плацебо (n=212), годовая эффективность операции в группе амиодарона составила 61%, в группе плацебо – 52%, что не было статистически значимым (p=0,18). Однако амиодарон значительно снизил (более чем в 2 раза) количество кардиоверсий в группе с персистирующей формой ФП

(p<0,001) и госпитализаций в данной группе, связанных с аритмией (p=0,004). В группе с пароксизмальной формой не было получено статистической разницы по кардиоверсиям (p=0,286) и госпитализациям (p=0,35) в раннем послеоперационном периоде [15].

В самом большом РКИ (n=2038) EAST-AF, где также не было получено доказательства влияния ААТ на исходы оперативного лечения (в группе ААТ эффективность 69,5%, в группе без ААТ – 67,8%, соответственно; p=0,38) были рекомендованы различные ААТ, 73,8% ААТ IC класса и только 5,2% – амиодарон для больных со сниженной систолической функцией ЛЖ или после перенесенного инфаркта миокарда [16]. В исследовании EAST-AF сравнение по эффективности между группами ААТ также не проводилось. Нужно понимать высокие риски осложнений, которые могут развиваться на фоне амиодарона: как экстракардиальных, так и проаритмических побочных эффектов в раннем послеоперационном периоде. Так, в исследовании AMIO-CAT 7 пациентов (3%) преждевременно прервали прием исследуемого препарата, и 26 (24%) из группы амиодарона имели побочные эффекты [15]. Поэтому, из-за часто развивающихся побочных эффектов, амиодарон не является препаратом выбора для сохранения синусового ритма у больных с пароксизмальной формой ФП без органической патологии сердца [1]. Прием данного ААТ обоснован в раннем послеоперационном периоде только для больных с органической патологией сердца и/или с затяжными персистирующими рецидивами ПТ. Следуя полученным выводам из исследования AMIO-CAT, он может применяться для профилактики рецидивов ПТ в раннем послеоперационном периоде у больных с персистирующей формой ФП для улучшения клинического течения раннего послеоперационного периода [8, 15].

Заключение

Как видно из полученных результатов, ААТ не повлияла на исходы катетерной изоляции устьев ЛВ после одного и двух вмешательств, и статистической разницы по эффективности операции на фоне ААТ или без ААТ получено не было. Однако в исследовании ПРУФ были выявлены отличия в группах в раннем послеоперационном периоде по количеству МК и ЭК, а также количеству госпитализаций, связанных с нарушениями ритма и проводимости сердца, что доказывает клиническую значимость ААП в раннем послеоперационном периоде.

При сравнении исследуемых ААП с группой контроля без ААТ: ААП IV класса верапамил значимо не повлиял на клиническое течение раннего послеоперационного периода катетерной изоляции устьев ЛВ (ни на количество МК, ни на ЭК, уменьшив только количество госпитализаций, связанных с нарушением ритма и проводимости сердца $p=0,178$). Полученные результаты указывают на низкий эффект верапамила для предупреждения ПТ, но за счет ритм-урежающего эффекта (влияние на рефрактерные периоды АВ соединения) верапамил улучшил переносимость аритмии, и тем самым уменьшил количество госпитализаций.

References / Литература

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D., et al. 2016 Esc Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the ESC. Developed with the special contribution of the EHRA of the ESC. Endorsed by the ESO. Eur Heart J. 2016;37(38):2893-962.
2. January C.T., Wann S., Alpert J.S., et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. J Am Coll Cardiol. 2014;64(21):e1-76.
3. Diagnostics and management of atrial fibrillation. RSC and RNSA guidelines, 2012. Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal. 2013;4(102) suppl 3:6-76. (In Russ.) [Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО и ВНОА, 2012. Российский Кардиологический Журнал. 2013; 4(102) приложение 3: 6-76].
4. Schotten U., Verheule S., Kirchhof P., Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. Physiol Rev. 2011;91(1):265-325.
5. Pappone E., Rosanio S., Oreto G., et al. Circumferential Radiofrequency Ablation of Pulmonary Vein Ostia A New Anatomic Approach for Curing Atrial Fibrillation. Circulation. 2000;102:2619-28.
6. Julio J., Chierchia G.B., Chierchia C., et al. Regular atrial tachycardias following vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a comparison between the cryoballoon and radiofrequency techniques. J Interv Card Electrophysiol. 2015;42:161-9.
7. Calkins H., Brugada J., Packer D.L., et al. HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. Heart Rhythm. 2007;4(6): 816-61.
8. Calkins H., Kuck K.H., Cappato R., et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. Europace. 2012;14(4):528-606.

About the Authors:

Aleksey V. Tarasov – MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Roentgen-Surgical Treatment of Cardiac Arrhythmias, State Research Centre for Preventive Medicine

Karapet V. Davtyan – MD, PhD, Head of Laboratory of Roentgen-Surgical Treatment of Cardiac Arrhythmias, State Research Centre for Preventive Medicine

Sergey Yu. Martsevich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine

ААП III класса соталол в сравнении с группой контроля достоверно снизил количество госпитализаций, связанных с рецидивами аритмии без уменьшения количества МК и ЭК.

ААП IC класса пропafenон (Пропанорм, ПРО.МЕД. ЦС Прага) показал лучшую клиническую эффективность для профилактики рецидивов ПТ в раннем послеоперационном периоде, уменьшив, МК, достоверно снизив ЭК и госпитализации больных в сравнении с группой контроля. При сравнении между исследуемыми ААП пропafenон статистически достоверно снижает количество МК по сравнению с верапамилем ($p=0,013$), уменьшает необходимость в проведении ЭК по сравнению с верапамилем ($p=0,024$) и соталолом ($p=0,0096$), и количество госпитализаций в сравнении с верапамилем ($p=0,0012$) и соталолом без значимой разницы ($p=0,074$).

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о., что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. Help to publish of the article was provided by PRO.MED.CS Praha as, but it did not affect own opinion of the authors.

9. Tarasov A.V., Davtyan K.V., Martsevich S.Yu., Shatakhtsyan V.S. Prevention of atrial tachyarrhythmia in post-operation period of pulmonary veins ostia catheter isolation in paroxysmal atrial fibrillation. Kardiologiya i Profilaktika. 2016;15(5):43-9. (In Russ.) [Тарасов А.В., Давтян К.В., Марцевич С.Ю., Шатахтян В.С. Профилактика предсердных тахикардий в послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2016;15(5):43-9].
10. Sokolov S.F. Allapinin and modern approaches to the treatment of cardiac arrhythmias. Russkiy Meditsinskiy Zhurnal. 2012;(4):77. (In Russ.) [Соколов С.Ф. Аллапинин и современные подходы к лечению нарушений ритма сердца. Русский Медицинский Журнал. 2012;(4):77].
11. Elesin D.A., Romanov A.B., Turov A.N., et al. Radiofrequency ablation of paroxysmal and prolonged persistent atrial fibrillation: one-year follow-up with the use of continuous subcutaneous monitoring. Vestnik Aritmologii. 2011;63:5-11. (In Russ.) [Елесин Д.А., Романов А.Б., Туров А.Н. и др. Радиочастотная абляция пароксизмальной и длительно персистирующей формы фибрилляции предсердий: 1-летний период наблюдения с помощью непрерывного подкожного мониторинга. Вестник Аритмологии. 2011;63:5-11].
12. Goldenberg G.R., Burd D., Lodzinski P., et al. Antiarrhythmic therapy as an adjuvant to promote post pulmonary vein isolation success - a meta-analysis. J Interv Card Electrophysiol. 2016;21:98-109.
13. Turco P, De Simone A., La Rocca V., et al. Antiarrhythmic drug therapy after radiofrequency catheter ablation in patients with atrial fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol. 2007;30:S112-5.
14. Wu G., Jiang H., Huang C., et al. Effects of early postoperative antiarrhythmic drugs on atrial fibrillation recurrence in the circumferential ablation of pulmonary vein. Chin J Cardiol. 2008;36:7.
15. Darcner S., Chen X., Hansen J., et al. Recurrence of arrhythmia following short-term oral AMIODARON after CATHeter ablation for atrial fibrillation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (AMIO-CAT trial). Eur Heart J. 2014;35:3356-64.
16. Kaitani K., Inoue K., Kobori A., et al. EAST-AF trial investigators. Efficacy of antiarrhythmic drugs short-term use after catheter ablation for atrial fibrillation (EAST-EF) trial. Eur Heart J. 2016;37(7):610-8.

Сведения об авторах:

Тарасов Алексей Владимирович – к.м.н., с.н.с. лаборатории рентгенохирургических методов лечения аритмий сердца ГНИЦПМ

Давтян Карапет Владимирович – д.м.н., зав. лабораторией рентгенохирургических методов лечения аритмий сердца ГНИЦПМ

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

Динамика аритмических событий при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST после фармакоинвазивной реваскуляризации

Валентин Элиевич Олейников^{1*}, Екатерина Андреевна Шиготарова^{1,2},
Алексей Валерьевич Кулюцин^{1,2}, Елена Владимировна Душина¹,
Юлия Андреевна Гуськова¹

¹ Пензенский государственный университет
Россия 440026, Пенза, ул. Лермонтова, 3

² Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко
Россия 440026, Пенза, ул. Лермонтова, 28

Цель. Оценить динамику течения аритмий в зависимости от эффективности восстановлений коронарного кровотока при фармакоинвазивной реваскуляризации у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST).

Материал и методы. Включено 117 пациентов с ОИМпST, которым проведена эффективная по ЭКГ-критериям тромболитическая терапия (ТЛТ), через 3-24 ч после которой выполнена коронароангиография (КАГ) с ангиопластикой. До и после проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) проведена телеметрическая регистрация ЭКГ. Выполнен анализ нарушений ритма и проводимости, регистрировавшихся после ТЛТ, а также после фармакоинвазивной реперфузии.

Результаты. Сформировано 2 группы. Группу «Ретромбоза нет» (RT(-)) составили 84 пациента (71,8%) с эффективной ТЛТ, подтвержденной результатами КАГ, которым выполнено эффективное ЧКВ. В группу «Ретромбоз есть» (RT(+)) включено 33 пациента (28,2%) с выявленным при КАГ ретромбозом инфаркт-связанной коронарной артерии и последующим эффективным ЧКВ. Независимо от стабильности восстановления коронарного кровотока после ТЛТ, ЧКВ ассоциируется с увеличением частоты возникновения пробежек желудочковой тахикардии (ЖТ) ($p < 0,01$), синусовой тахикардии ($p = 0,01$), пароксизмов наджелудочковой тахикардии (НЖТ) ($p < 0,05$) и парных желудочковых экстрасистол ($p < 0,01$). По сравнению с группой RT(-), в группе RT(+) после ЧКВ чаще регистрировали пробежки ЖТ (44% против 63,6%, соответственно; $p < 0,05$) и развитие АВ-блокады 3 степени (3,6% против 12,1%, соответственно; $p < 0,05$). До ЧКВ в группе RT(-) значимо чаще регистрировались эпизоды синусовой тахикардии (67,9% против 45,4%; $p < 0,01$). После ЧКВ в группе RT(-) возросло число больных с эпизодами синусовой брадикардии (с 19% до 32,1%; $p = 0,02$).

Заключение. После эффективного ЧКВ вследствие реперфузии у всех больных увеличивалась частота пароксизмов ЖТ и НЖТ, эпизодов синусовой тахикардии, нарушений атриовентрикулярной проводимости и желудочковых экстрасистол. Однако пароксизмы желудочковой тахикардии и эпизоды атриовентрикулярной блокады 3 степени чаще регистрировалась у пациентов с предшествующим ретромбозом инфаркт-связанной венечной артерии. Учитывая высокий риск аритмических событий, у пациентов с ОИМпST независимо от тактики восстановления коронарного кровотока и эффективности реперфузии, должен осуществляться непрерывный мониторинг ЭКГ с применением автоматизированных систем звукового оповещения о развитии жизнеопасных аритмий.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, реперфузия, реваскуляризация, ретромбоз, аритмия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков.

Для цитирования: Олейников В.Э., Шиготарова Е.А., Кулюцин А.В., Душина Е.В., Гуськова Ю.А. Динамика аритмических событий при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST после фармакоинвазивной реваскуляризации. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(1):25-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-25-30>

Change of Arrhythmic Events in Acute Myocardial Infarction with ST-segment Elevation after Pharmacoinvasive Revascularization

Valentin E. Oleynikov^{1*}, Ekaterina A. Shigotarova^{1,2}, Alexey V. Kulyutsin^{1,2}, Elena V. Dushina¹, Julia A. Guskova¹

¹ Penza State University. Lermontova ul. 3, Penza, 440026 Russia

² Penza Regional Clinical Hospital named after N.N. Burdenko. Lermontova ul. 28, Penza, 440026 Russia

Aim. To study changes in course of arrhythmias, depending on the efficacy of coronary blood flow restoration due to pharmacoinvasive revascularization in patients with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Material and methods. STEMI-patients ($n = 117$) with an effective (according to ECG criteria) thrombolytic therapy (TLT) and the subsequent (after 3-24 hours) percutaneous coronary intervention (PCI), were included into the study. Telemetry ECG was performed before and after PCI with analysis of the arrhythmias and cardiac conduction disorders.

Results. Patients ($n = 84$; 71.8%) with an effective TLT, confirmed by the coronary angiography (CAG), and with subsequent effective PCI were included into the group "without rethrombosis" (RT(-)). Patients ($n = 33$; 28.2%) with CAG proven rethrombosis of the infarct-related coronary artery and subsequent effective PCI were included into the group "with rethrombosis" (RT(+)). Regardless of the stability of coronary blood flow restoration after the TLT, PCI was associated with an increased incidence of ventricular tachycardia (VT) ($p < 0.01$), sinus tachycardia ($p = 0.01$), paroxysmal supraventricular tachycardia (SVT) ($p < 0.05$) and paired ventricular extrasystoles ($p < 0.01$). Compared to the RT(-) group, in the RT(+) group after PCI VT were recorded more frequently (44% vs 63.6%, respectively; $p < 0.05$) as well as AV-block 3 degree (3.6% vs 12.1%, respectively; $p < 0.05$). Episodes of sinus tachycardia were detected significantly more frequently before PCI in RT(-) group compared with RT(+) group (67.9% vs 45.4% respectively; $p < 0.01$). The number of patients with episodes of sinus bradycardia increased (from 19% to 32.1%; $p = 0.02$) after PCI in RT(-) group.

Conclusion. The incidence of VT and SVT paroxysms, episodes of sinus tachycardia, atrioventricular conduction disturbances and ventricular extrasystoles increased in all patients after the effective PCI due to reperfusion. However, VT episodes and paroxysmal atrioventricular block grade 3 were more common in patients with previous re-thrombosis of the infarct-related coronary artery. Considering a high risk of arrhythmic events, continuous ECG mon-

itoring with automated alarm systems about life-threatening arrhythmias should be applied in STEMI patients regardless of tactics of coronary blood flow restoration and the reperfusion effectiveness.

Keywords: acute myocardial infarction, reperfusion, revascularization, rethrombosis, arrhythmia, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation.

For citation: Oleynikov V.E., Shigotarova E.A., Kulyutsin A.V., Dushina E.V., Guskova J.A. Change of Arrhythmic Events in Acute Myocardial Infarction with ST-segment Elevation after Pharmacoinvasive Revascularization. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(1):25-30 (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-25-30>

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): v.oleynikof@gmail.com

Received / Поступила: 16.11.2016

Accepted / Принята в печать: 01.12.2016

В основе лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) лежит раннее восстановление коронарного кровотока при помощи как тромболитической терапии (ТЛТ), так и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Первичное ЧКВ в ряде исследований показало преимущество перед ТЛТ и является методом выбора. Однако, учитывая структуру организации экстренной помощи, реальное время госпитализации в центры, проводящие ЧКВ в режиме 24/7, зачастую превышает сроки, рекомендованные для первичного ЧКВ. В таких случаях предпочтение должно отдаваться фармакоинвазивной стратегии ревазуляризации, предусматривающей проведение системной ТЛТ на догоспитальном этапе с последующей ангиопластикой [1,2].

Хорошо известно, что и острая окклюзия венечной артерии, и реперфузия сопряжены с тяжелыми метаболическими и электрофизиологическими изменениями в миокарде, вызывающими как бессимптомные, так и гемодинамически значимые, жизнеопасные нарушения ритма и проводимости [3]. Именно в связи с этим в современных руководствах не рекомендуется рассматривать «реперфузионные аритмии» как надежный маркер эффективности восстановления коронарного кровотока [1,2].

Аритмии при ОИМпST являются одной из самых распространенных причин летальных исходов при ОИМпST как на догоспитальном этапе, так и в стационаре, уступая по частоте лишь острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Учитывая широкое внедрение методов восстановления коронарного кровотока, представляет несомненный интерес анализ динамики аритмических событий, возникающих после реперфузии и реоклюзии.

Целью исследования явилась оценка динамики течения аритмий в зависимости от эффективности восстановлений коронарного кровотока при фармакоинвазивной ревазуляризации у больных ОИМпST.

Материал и методы

В исследование включены 117 пациентов с ОИМпST, госпитализированных в 1-е сутки заболевания, которым на догоспитальном этапе была выполнена эффективная по электрокардиографическим критериям [1,2,4] системная ТЛТ. У 68 (58,1%) больных использовали тканевые активаторы плазминогена. Медиана времени от начала ангинозного приступа до ТЛТ составила 150 [105; 240] мин. Установление диагноза ОИМпST и оценка эффективности ТЛТ проводилась согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2012) и национальным Рекомендациям [1,4]. В исследование не включались пациенты с постоянной формой фибрилляции предсердий и имплантированным искусственным водителем ритма. Учитывая наличие косвенных признаков эффективности ТЛТ, в соответствии с рекомендациями [1,4,5] коронароангиографию (КАГ) и ангиопластику выполняли всем пациентам в интервале от 3 до 24 ч после окончания ТЛТ. Оценку проходимости инфаркт-связанной коронарной артерии проводили по классификации Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) [4]. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом, все больные подписывали информированное согласие.

Пациенты получали стандартную терапию ОИМпST, включавшую антикоагулянты, ингибиторы P2Y₁₂, препараты ацетилсалициловой кислоты, статины, ингибиторы АПФ и бета-адреноблокаторы при отсутствии противопоказаний.

До и после ЧКВ выполняли телеметрический мониторинг ЭКГ с использованием комплекса «Астрокард®-Телеметрия» (ЗАО «Медитек», Россия). Длительность мониторинга ЭКГ до проведения ЧКВ в среднем составила 132 (62; 244) мин, после ЧКВ – 1439 (1227; 1440) мин.

Для анализа нарушений ритма и проводимости, зарегистрированных при телеметрии ЭКГ, использовали классификацию А.Л. Сыркина, наиболее полно охватывающую весь спектр аритмических событий, встречающихся при ОИМпST и отражающую их клиническое

и прогностическое значение. В классификации выделены жизнеопасные аритмии; аритмии, усугубляющие сердечную недостаточность и гипоперфузию жизненно важных органов; предвестники жизнеопасных нарушений ритма и «спутники» инфаркта миокарда [6].

При статистической обработке использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). При нормальном распределении для анализа применяли параметрический критерий t Стьюдента. Результаты представлены в виде $M \pm SD$. Если распределение носило ассиметричный характер, то значения представлены медианой с интерквартильным размахом в виде 25-й и 75-й перцентилей, а для проверки нулевой гипотезы применяли непараметрический ранговый критерий Вилкоксона для связанных групп и критерий Манна-Уитни для несвязанных групп. Качественные переменные сравнивали, используя критерий χ^2 с коррекцией на непрерывность по Йетсу. В качестве порогового уровня статистической значимости при применении любых статистических методов принято значение $p < 0,05$.

Результаты

Учитывая, что, согласно критериям включения, по стандартным ЭКГ-признакам ТЛТ являлась эффективной у всех больных, при выявлении тромбоза инфаркт-связанной коронарной артерии мы рассматривали его как возникший повторно, т.е. ретромбоз, что подробно описано нами ранее [7].

В соответствии с целью исследования пациенты были разделены на 2 группы. Группу «Ретромбоза нет» (РТ(-)) составили 84 пациента (71,8%) с эффективной ТЛТ, подтвержденной результатами КАГ, которым выполнено ЧКВ на инфаркт-связанной коронарной артерии с восстановлением венозного кровотока до уровня TIMI 2-3.

В группу «Ретромбоз есть» (РТ(+)) включено 33 пациента (28,2%) с выявленным при КАГ ретромбозом инфаркт-связанной коронарной артерии, которым также было выполнено ЧКВ на инфаркт-связанной коронарной артерии с восстановлением кровотока до TIMI 2-3.

При сопоставлении групп установлено, что в группе РТ(+) чаще встречались лица с сахарным диабетом ($p=0,02$), отягощенной наследственностью ($p < 0,01$) и табаконезависимые ($p=0,02$). По полу, возрасту, локализации инфаркта миокарда, тяжести течения заболевания и наличию осложнений в первые сутки наблюдения различий в группах не отмечено.

Продолжительность времени телеметрии в группах была сопоставима. При сравнительном анализе групп по абсолютным значениям ЧСС значимых отличий не выявлено. Средняя ЧСС до ЧКВ в группе РТ(-) составила 72 [53;104] уд/мин, в группе РТ(+) – 75 [70;81] уд/мин; после ЧКВ – 67 [59;74] уд/мин и 72,2±9,9 уд/мин, соответственно. Максимальная ЧСС до ЧКВ в группе РТ(-) – 97 [88;109] уд/мин, в группе РТ(+) – 94 [85;103] уд/мин, после ЧКВ – 100 [92;110] уд/мин и 106 [100;114] уд/мин, соответственно. Таким образом, развитие ретромбоза не ассоциировалось с ЧСС.

При исследовании нарушений ритма и проводимости особое внимание было уделено жизнеопасным аритмическим событиям [6], анализ которых представлен в табл. 1. В разные периоды наблюдения эпизоды желудочковой тахикардии (ЖТ) возникли у 58 больных из 117 включенных в исследование (49,6%). При анализе лекарственной терапии установлено, что на догоспитальном этапе 32 пациента (55,2%) с зарегистрированными пароксизмами ЖТ получили бета-адреноблокаторы (пропранолол – 19 (59,4%) человек, метопролол – 13 (40,6%) человек).

По сравнению с картиной, наблюдавшейся после ТЛТ, выполнение ЧКВ сопровождалось значимым увеличением частоты возникновения пробежек ЖТ в обеих группах ($p < 0,01$). Однако у больных с развившимся ретромбозом коронарной артерии пробежки ЖТ после ЧКВ регистрировались чаще ($p < 0,05$), чем у пациентов группы РТ(-).

До проведения ЧКВ из 23 у 15 пациентов (65,2%) регистрировалась неустойчивая мономорфная тахикардия продолжительностью не более 15 комплексов, у 8 (34,8%) больных развилась ЖТ по типу «пируэт», которая в четырех случаях перешла в фибрилляцию желудочков (ФЖ). После ЧКВ у всех ис-

Table 1. Distribution of life-threatening arrhythmias in the study groups

Таблица 1. Распределение жизнеопасных нарушений ритма в изучаемых группах

Параметр	После ТЛТ		После ЧКВ	
	РТ(-) n=84	РТ(+) n=33	РТ(-) n=84	РТ(+) n=33
Фибрилляция желудочков, n (%)	2 (2,4)	2 (6,1)	-	1 (1,2)
Асистолия, n (%)	-	-	-	-
Желудочковые тахикардии, n (%)	19 (22,6)	4 (12,1)	37 (44)**	21 (63,6)***
Атриоventрикулярная блокада 3 степени, n (%)	1 (1,2)	1 (3)	3 (3,6)	4 (12,1)†

** $p < 0,01$ по сравнению с аналогичным значением после ТЛТ; † $p < 0,05$ по сравнению с группой РТ(-) после ЧКВ
ТЛТ – тромболитическая терапия, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

следуемых ЖТ была мономорфной и носила неустойчивый характер.

Возникновение жизнеопасных желудочковых нарушений ритма потребовало дополнительного введения антиаритмических препаратов, преимущественно, кордарона. ФЖ во всех случаях купирована электроимпульсной терапией с восстановлением синусового ритма, у двух пациентов с рецидивирующей ФЖ с профилактической целью использовали лидокаин.

При анализе нарушений проводимости обращает на себя внимание значимо большая частота развития после ЧКВ атриовентрикулярной (АВ) блокады 3 степени в группе пациентов с ретромбозом коронарной артерии (3,6% против 12,1%; $p < 0,05$).

У 5 пациентов с инфарктом миокарда нижней локализации, 3 человека из группы РТ(-), 2 – из группы РТ(+), блокада развивалась постепенно: сначала отмечалась 1 степень, затем АВ-блокада 2 степени I типа (с периодикой Венкебаха) с переходом в полную проксимальную АВ-блокаду. Средняя частота сердечных сокращений составила 37 ± 8 уд/мин.

У 2 больных группы РТ(+) и обширным инфарктом миокарда передней стенки левого желудочка развитию АВ-блокады 3 степени дистального типа предшествовало появление острой полной блокады правой ножки пучка Гиса. На фоне блокады регистрировался медленный идиовентрикулярный ритм со средней ЧСС 32 ± 4 в мин. Всем больным с полной АВ-блокадой был установлен временный электрокардиостимулятор. Так как АВ-блокада разрешилась на 3-5 сутки наблюдения, имплантация постоянного электрокардиостимулятора никому из них не потребовалась.

Нарушений синоатриальной проводимости в исследуемых группах не зафиксировано.

У пациентов с инфарктом миокарда особое значение имеют аритмии, усугубляющие сердечную недостаточность и гипоперфузию жизненно важных органов, так как их развитие непосредственно оказывает влияние на прогноз заболевания. Как видно из данных, представленных в табл. 2, в группе пациентов со стабиль-

ным течением коронарной перфузии до проведения ЧКВ значимо чаще регистрировались эпизоды синусовой тахикардии, брадикардия встречалась у сопоставимого числа больных.

После проведения ЧКВ пациентов с синусовой тахикардией стало значительно больше как в группе РТ(-), так и в группе РТ(+); в группе РТ(-) также значимо увеличилось число больных с эпизодами синусовой брадикардии ($p = 0,02$). При исследовании суправентрикулярных аритмий выявлено, что по сравнению с состоянием после ТЛТ интервенционное вмешательство существенно увеличило число эпизодов наджелудочковой тахикардии в обеих группах.

В табл. 3 приведен сводный анализ аритмий – предвестников жизнеопасных нарушений ритма в исследуемых группах больных. Установлено, что после ЧКВ по сравнению с исходными значениями в обеих группах достоверно возросла частота только парных желудочковых экстрасистол ($p < 0,01$). По частоте развития внутрижелудочковых блокад различий между группами не выявлено. У всех больных, включенных в исследование, нарушения проводимости по ножкам пучка Гиса имели преходящий характер.

Частота аритмий – спутников острого инфаркта миокарда, к которым относятся умеренная синусовая тахикардия (ЧСС 90-100 уд/мин), наджелудочковая экстрасистолия, редкие желудочковые экстрасистолы, эпизоды ускоренного идиовентрикулярного ритма, АВ-блокада I и II степени (I типа по Мобитцу) в исследуемых группах достоверно не различалась. Во всех случаях регистрировавшиеся аритмии – спутники инфаркта миокарда, не влияли на гемодинамику и не требовали введения антиаритмических препаратов.

Обсуждение

На протяжении ряда лет отношение к желудочковым аритмиям при инфаркте миокарда претерпело существенную эволюцию. По мере того как формировались современные взгляды на их природу в разные сроки заболевания с выделением аритмий первых

Table 2. Arrhythmias, aggravating heart failure and hypoperfusion of main organs

Таблица 2. Аритмии, усугубляющие сердечную недостаточность и гипоперфузию жизненно важных органов

Параметр	После ТЛТ		После ЧКВ	
	РТ(-) n=84	РТ(+) n=33	РТ(-) n=84	РТ(+) n=33
Синусовая брадикардия (ЧСС < 50 уд/мин), n (%)	16 (19)	5 (15,2)	27 (32,1)*	9 (27,3)
Синусовая тахикардия (ЧСС > 100 уд/мин), n (%)	57 (67,9)	15 (45,4)††	70 (83,3)**	26 (78,8)**
Пароксизмы трепетания предсердий, n (%)	-	2 (6,3)	-	-
Пароксизмы фибрилляции предсердий, n (%)	5 (5,9)	2 (6,3)	3 (3,5)	1 (3,1)
Пароксизмы наджелудочковой тахикардии, n (%)	29 (34,1)	8 (25)	50(58,8)**	15 (46,9)*

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ по сравнению с аналогичным значением после ТЛТ; †† $p < 0,01$ по сравнению с группой РТ(-) после ТЛТ
ТЛТ – тромболитическая терапия, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Table 3. Arrhythmias – precursors of life-threatening arrhythmias
Таблица 3. Аритмии – предвестники жизнеопасных нарушений ритма

Параметр	После ТЛТ		После ЧКВ	
	PT(-) n=84	PT(+) n=33	PT(-) n=84	PT(+) n=33
Короткие пароксизмы («пробежки») ЖТ (3-5 желудочковых комплексов), n (%)	13 (15,5)	8 (24,2)	9 (10,7)	7 (21,2)
АВ-блокады 2 степени (II типа по Мобитцу), n (%)	1 (1,2)	-	-	-
Прогрессирующие внутрижелудочковые блокады, n (%)	9 (10,7)	3 (9)	15 (17,9)	4 (12,1)
Частые, парные, ранние, полиморфные (политопные) желудочковые экстрасистолы, n (%)	24 (28,6)	4 (12,1)	40 (47,6)**	17 (51,5)**

**p<0,01 по сравнению с аналогичным значением после ТЛТ
ТЛТ – тромболитическая терапия, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ЖТ – желудочковая тахикардия

48 ч и позднего периода, клиническое значение, определяющееся риском развития фибрилляции желудочков, радикально менялось. Если ранее к числу «жизнеопасных» относили желудочковые экстрасистолы высоких градаций [8], то в соответствии с современными представлениями даже неустойчивые ЖТ не ассоциируются с высоким риском развития фибрилляции желудочков [9]. Этому способствовало как широкое внедрение мониторинга ЭКГ у больных инфарктом миокарда, не установившее взаимосвязи между указанными аритмиями, так и радикальные перемены в тактике лечения ОИМпСТ, связанные с активным внедрением различных методов реваскуляризации. Последнее, однако, выявило новые грани проблемы, обусловленные как появлением «реперфузионных аритмий», так и ретромбозом инфаркт-связанной артерии [10].

Согласно данным международных исследований ретромбоз коронарной артерии после эффективной системной ТЛТ развивается у 15-30% пациентов. Безусловно, это осложнение связано с сохраняющимся морфологическим субстратом тромбообразования – нестабильной атеросклеротической бляшкой, обуславливающей необходимость проведения ангиопластики [1,4]. У включенных в исследование пациентов частота развития ретромбоза инфаркт-связанной коронарной артерии составила 28,2%.

В рамках настоящей работы изучалась частота возникновения аритмий после фармакоинвазивной реперфузии у больных ОИМпСТ в соответствии с классификацией, которая, на наш взгляд, наиболее полно отражает их прогностическое значение [1]. Было установлено, что у половины пациентов (49,6%) с ОИМпСТ в первые сутки заболевания регистрировались пароксизмы неустойчивой ЖТ, причем, у 4 из них (6,9%) тахикардия «torsades de pointes» трансформировалась в ФЖ. Важно отметить, что большинство включенных в исследование больных получало бета-адреноблокаторы в адекватных дозах, не предотвративших развития желудочковых аритмий. Как видно из представленных данных, частота развития ЖТ существенно возрастает

после ЧКВ как у пациентов со стабильным течением коронарной перфузии, так и у больных с ретромбозом инфаркт-связанной коронарной артерии.

Таким образом, учитывая высокую частоту развития ЖТ при ОИМпСТ, следовало бы рассмотреть возможность профилактического введения антиаритмических препаратов, что, однако, не рекомендуется соответствующими руководствами [1,4,5]. Очевидно, это является следствием отсутствия в современной кардиологии лекарственных средств, польза от применения которых превышала бы сопутствующие риски серьезных нежелательных явлений. Так, широко использовавшееся ранее профилактическое введение лидокаина ассоциировалось с повышением летальности вследствие асистолии [11]. Эффективным методом профилактики ЖТ и ФЖ принято считать как можно более раннее назначение бета-адреноблокаторов [4], однако их применение не лишено ограничений и, как показано выше, не предотвращает пробежек ЖТ.

Важно отметить, что у больных с нестабильным течением коронарной перфузии после ЧКВ значительно чаще развивалась полная АВ-блокада. Согласно современным представлениям, это свидетельствует о тяжелом, проникающем поражении сердечной мышцы при ретромбозе инфаркт-связанной коронарной артерии, и, как следствие, о реперфузионном повреждении миокарда на фоне пролонгированной ишемии и альтерации кардиомиоцитов при восстановлении кровотока и реоксигенации [6,12,13].

У больных с ретромбозом, как и у пациентов со стабильным течением коронарной перфузии после проведения ЧКВ возрастала частота регистрации нарушений ритма, усугубляющих сердечную недостаточность и гипоперфузию жизненно важных органов, таких как наджелудочковая тахикардия и синусовая тахи- и брадикардия, а также аритмий – предвестников жизнеопасных нарушений ритма (парных желудочковых экстрасистол). Подобная динамика может быть связана с эмболизацией сосудов микроциркуляторного русла при проведении ЧКВ, что опосредованно усугубляет электрическую нестабильность миокарда.

Также следует учитывать, что при реперфузии, особенно при ее интермиттирующем характере у пациентов с ретромбозом коронарной артерии происходит восстановление синтеза АТФ в митохондриях и активации Ca^{2+} -АТФ-азы саркоплазматического ретикулума, ответственной за захват и удаление из цитоплазмы избыточного количества кальция, накопившегося во время ишемии. При исчерпании накопительных возможностей саркоплазматического ретикулума кальций «выходит» в цитоплазму и подвергается повторному захвату, что приводит к высокоамплитудным колебаниям его концентрации в цитоплазме и создает условия для возникновения реперфузионных аритмий [14].

Заключение

После эффективного ЧКВ вследствие реперфузии у всех больных с ОИМпСТ увеличивается частота пароксизмов желудочковой и наджелудочковой тахикардии, желудочковых экстрасистол, эпизодов синусовой та-

хикардии, нарушений атриовентрикулярной проводимости. Однако пароксизмы ЖТ (63,6% против 44%) и атриовентрикулярная блокада 3 степени (12,1% против 3,6%) значительно чаще регистрируются у пациентов с предшествующим ретромбозом инфаркт-связанной венечной артерии.

Учитывая высокий риск аритмических событий, у пациентов с ОИМпСТ независимо от тактики восстановления коронарного кровотока и эффективности реперфузии, должен проводиться непрерывный телеметрический мониторинг ЭКГ с применением автоматизированных систем звукового оповещения о развитии жизнеопасных нарушений ритма и проводимости.

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 Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. 2012;33(20):2569-619.
2. National guidelines on the diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika. 2007;6(8) suppl 1:415-500. (In Russ.) [Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2007;6(8) приложение 1:415-500].
3. Heper G., Korkmaz M. E., Kilic A. Reperfusion arrhythmias: are they only a marker of epicardial reperfusion or continuing myocardial ischemia after acute myocardial infarction? Angiology. 2008;58(6):663-70.
4. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. 2012;33(20):2569-619.
5. O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;61(4):e78-e140.
6. Syrkin A.L. Myocardial infarction. Moscow: Medicinskoe Informacionnoe Agentstvo Publishers; 2003. (In Russ.) [Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда. М.: Медицинское информационное агентство; 2003].
7. Olejnikov V.Je., Shigotarova E.A., Kuljucin A.V., Evstigneev S.V. Improving the quality of diagnosis rethrombosis in patients with ACS ST-segment elevation in the implementation of the ECG telemonitoring. Rossiyskiy Kardiologicheskij Zhurnal. 2014;113(9):37-42. (In Russ.) [Олейников В.Э., Шиготарова Е.А., Кулюцин А.В., Евстигнеев С.В. Повышение качества диагностики ретромбозов у больных ОКС с подъемом сегмента ST при внедрении телемониторинга ЭКГ. Российский Кардиологический Журнал. 2014;113(9):37-42].
8. Laun B. Ventricular premature beats in the detection and management of patients with risk of sudden death. In: Vihert A.M.; Laun B.; eds. Sudden death: Proceedings of the 1st Soviet-American symposium. Moscow: Medicine Publishers; 1980: 77-94. (In Russ.) [Лаун Б. Желудочковые экстрасистолы в выявлении и тактике ведения больных с риском внезапной смерти. В: Вихерт А.М.; Лаун Б.; редакторы. Внезапная смерть: Материалы 1-го Советско-американского симпозиума. М.: Медицина; 1980: 77-94].
9. Pedersen C.T., Kay G.N., Kalman J. et al. EHRA/HRS/APHR expert consensus on ventricular arrhythmias. Europace Sep. 2014;16(9):1257-83.
10. Armstrong P.W., Gershlick A.H., Goldstein P., et al. Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2013;368:1379-87.
11. MacMahon S., Collins R., Peto R. Et al. Effects of prophylactic lidocaine in suspected acute myocardial infarction. An overview of results from the randomized, controlled trials. JAMA. 1988;260(13):1910-6.
12. Bunin Ju.A. Treatment of arrhythmias and heart block in myocardial infarction with ST segment elevation. Consilium Medicum 2007;11:96-103. (In Russ.) [Бунин Ю.А. Лечение нарушений ритма и блокад сердца при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. Consilium Medicum 2007;11:96-103].
13. Ganz L.I., Antman E.M. Cardiac arrhythmias during acute myocardial infarction. In: Antman E.M., Rutherford J.D. et al. Coronary care medicine: a practical approach, 2nd ed. Boston: Martinus Nijhoff; 2004: 419-60.
14. Venetucci L.A., Trafford A.W., O'Neill S.C., Eisner D.A. The sarcoplasmic reticulum and arrhythmogenic calcium release. Cardiovasc Res. 2008;77(2):285-92.

About the Authors:

Valentin E. Oleynikov – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy, Medical Institute, Penza State University

Ekaterina A. Shigotarova – MD, PhD, Cardiologist, Penza Regional Clinical Hospital named after N.N. Burdenko; Assistant, Chair of Therapy, Medical Institute, Penza State University

Aleksey V. Kulyutsin – MD, PhD, Head of Department of Cardiology with the Intensive Care Unit, Penza Regional Clinical Hospital named after N.N. Burdenko; Assistant Professor, Chair of Therapy, Medical Institute, Penza State University

Elena V. Dushina – MD, Assistant, Chair of Therapy, Medical Institute, Penza State University

Julia A. Guskova – MD, Assistant, Chair of Therapy, Medical Institute, Penza State University

Сведения об авторах:

Олейников Валентин Элиевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии медицинского института, Пензенский государственный университет

Шиготарова Екатерина Андреевна – к.м.н., врач-кардиолог, Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко; ассистент кафедры терапии медицинского института, Пензенский государственный университет

Кулюцин Алексей Валерьевич – к.м.н., зав. отделением кардиологии с палатой реанимации и интенсивной терапии, Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко; доцент кафедры терапии медицинского института, Пензенский государственный университет

Душина Елена Владимировна – ассистент кафедры терапии медицинского института, Пензенский государственный университет

Гуськова Юлия Андреевна – ассистент кафедры терапии медицинского института, Пензенский государственный университет

Исследование качества жизни и параметров клинико-биохимического спектра у больных артериальной гипертензией и коморбидными состояниями

Эсмеральда Биннатовна Ахмедова^{1*}, Баходир Умаркулович Марданов^{1,2},
Ксения Константиновна Бадейникова¹, Мехман Ниязи оглы Мамедов¹

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

² Домодедовская центральная городская больница
Россия 142005, Московская обл., Домодедово, Пирогова ул., 9

Цель. Изучение социально-поведенческих, инструментально-лабораторных параметров и оценка качества жизни больных артериальной гипертензией (АГ) и коморбидными состояниями.

Материал и методы. В исследование включено 64 больных обоих полов, в возрасте 30-69 лет. Все больные были распределены в 3 группы: пациенты с АГ (I группа, n=20; возраст 52,7±9,9 лет); с АГ и сахарным диабетом (СД) 2 типа (II группа, n=23; 58±5,3 лет); и АГ с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ; III группа, n=21; 57±7,2 лет). Оценивали клинико-анамнестические показатели, частоту сердечных сокращений в покое, артериальное давление, проводили эхокардиографию, биохимическое исследование крови, а также оценивали качество жизни больных с помощью международного опросника EQ-5D.

Результаты. Отмечено, что сочетание АГ и ХОБЛ чаще наблюдалось у женщин, чем у мужчин (66,7% против 33,3%), а ИМТ свыше 30 кг/м² оказался характерным для большинства больных как в группе СД (34,1±9,1 кг/м²) так и ХОБЛ (33,6±6,7 кг/м²).

Анкетирование по опроснику EQ-5D показало, что более выраженное снижение качества жизни было у больных АГ с СД. Качество жизни в группах II и III оказалось хуже по сравнению с группой I (1,7±1,3 и 1,4±1,5 против 0,9±0,86 баллов, соответственно). Сочетание АГ с СД и АГ с ХОБЛ сопровождалось повышением плазменных концентраций креатинина (88,6±14 и 88,5±11,7 мкмоль/л, соответственно), а также более выраженной дислипидемией.

Заключение. У больных АГ сопутствующие СД и ХОБЛ способствуют снижению качества жизни, повышению плазменных концентраций креатинина и более выраженной дислипидемии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, качество жизни.

Для цитирования: Ахмедова Э.Б., Марданов Б.У., Бадейникова К.К., Мамедов М.Н. Исследование качества жизни и параметров клинико-биохимического спектра у больных артериальной гипертензией и коморбидными состояниями. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(1):31-35. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-31-35>

Quality of Life, Clinical and Biochemical Parameters in Hypertensive Patients with Comorbid Conditions

Esmeralda B. Akhmedova^{1*}, Bahodir U. Mardanov^{1,2}, Ksenia K. Badeynikova¹, Mehman N. Mamedov¹

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

² Domodedovo Central Municipal Hospital. Pirogova ul. 9, Domodedovo, Moscow Region, 142005 Russia

Aim. To study the socio-behavioral, instrumental and laboratory parameters and quality of life of patients with arterial hypertension (HT) and comorbid conditions.

Material and methods. The study included 64 patients of both sexes, aged 30-69 years. All patients were divided into 3 groups: patients with HT (I group, n=20; 52.7±9.9 years old); patients with HT and diabetes mellitus (DM) type 2 (II group, n=23; 58±5.3 years old); and HT patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD; III group, n=21; 57±7.2 years old). Clinical symptoms, anamnesis, resting heart rate were evaluated as well as blood pressure measurement, echocardiography and biochemical analysis of the blood were performed. Quality of life was also assessed with the international questionnaire EQ-5D.

Results. Combination of HT and COPD was more common in women than in men (66.7% vs 33.3%), and a body mass index >30 kg/m² was typical for the majority of patients with the HT and DM (34.1±9.1 kg/m²), HT and COPD (33.6±6.7 kg/m²).

The assessment with the questionnaire EQ-5D showed that a more pronounced decrease in the quality of life was in patients with HT and DM. Quality of life in groups II and III was worse than in group I (1.7±1.3 and 1.4±1.5 vs 0.9±0.86 scores, respectively). The combinations of HT with DM and HT with COPD were accompanied by increased plasma creatinine levels (88.6±14 and 88.5±11.7 μmol/L, respectively) and more severe dyslipidemia.

Conclusion. In patients with HT concomitant DM and COPD contribute to the quality of life reduction, increase in plasma creatinine levels, and more severe dyslipidemia.

Keywords: arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary diseases, diabetes mellitus, quality of life.

For citation: Akhmedova E.B., Mardanov B.U., Badeynikova K.K., Mamedov M.N. Quality of Life, Clinical and Biochemical Parameters in Hypertensive Patients with Comorbid Conditions. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(1):31-35 (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-31-35>

Received / Поступила: 16.09.2016

Accepted / Принята в печать: 31.10.2016

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):

sun7-85@mail.ru

Согласно данным проспективных исследований в российской популяции среди основных факторов риска артериальная гипертензия (АГ) является лидирующей причиной преждевременной смертности и инвалидизации населения [1]. Ввиду того, что АГ широко распространена в структуре трансназологической коморбидности на амбулаторном и стационарном звеньях, как правило, она часто сочетается с другими заболеваниями. Примерами подобного сочетания могут рассматриваться АГ и сахарный диабет (СД), а также АГ и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [2]. Будучи распространенным «социальным» заболеванием, СД рассматривается как фактор риска развития АГ, значительно отягощающий ее течение [3, 4]. В то же время при наблюдающемся росте заболеваемости ХОБЛ [5] ряд крупных исследований демонстрируют, что основной причиной смертности данной категории больных являются не дыхательная недостаточность, как считалось ранее, а именно сердечно-сосудистые осложнения [6, 7]. Значимость данной коморбидности подчеркивается также в японском исследовании Utsugi H. и соавт. (2016), где была выявлена тесная взаимосвязь между АГ и обструктивными заболеваниями верхних дыхательных путей [8].

Вместе с тем остаются малоизученными вопросы вклада коморбидных состояний в снижение качества жизни больных АГ, а также особенности биохимических сдвигов у данной категории пациентов.

Целью нашего исследования явился сравнительный анализ качества жизни и широкого спектра клинико-лабораторных показателей у больных АГ в сочетании с СД 2 типа и ХОБЛ.

Материал и методы

В проспективное исследование включены 64 больных АГ, в том числе в комбинации с ХОБЛ или СД 2 типа в возрасте 30-69 лет, госпитализированных в 2015 г. в кардиологические отделения ГНИЦПМ.

Критериями исключения являлись: состояния кетоацидоза, тяжелое течение ХОБЛ с дыхательной недостаточностью (ДН) III стадии, тяжелая почечная и печеночная недостаточность, онкологические заболевания, системные заболевания соединительной ткани, заболевания крови, злоупотребление алкоголем.

С целью изучения вклада коморбидности в течение АГ все больные были распределены по 3-м группам. Пациенты с АГ и без какой-либо сопутствующей патологии составили 1-ю группу (n=20; 9 мужчин и 11 женщин), пациенты с АГ и СД 2 типа – 2-ю группу (n=23; 10 мужчин и 13 женщин), а пациенты АГ с ХОБЛ – 3-ю группу (n=21; 7 мужчин и 14 женщин). Наряду с изучением исходных клинико-anamnestических показателей всем пациентам проводилась определение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое и элек-

трокардиография (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях. Измерение АД проводилось аускультативным методом по Н.С. Короткову с использованием V тона для определения диастолического АД. Определение АД осуществлялось на обеих руках после предшествующего отдыха в течение 10 мин. Измерение проводилось не менее 2 раз с интервалом в 2 мин.

Для изучения параметров внутрисердечной гемодинамики и определения сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) всем пациентам проводилось эхокардиографическое исследование трансторакальным доступом с помощью аппарата Phillips IE-33 (Phillips, Нидерланды). Для проведения биохимического исследования крови отбор анализов осуществлялся утром натощак. Образцы крови объемом 10 мл после экспозиции в течение 15 мин подвергали центрифугированию при 3000 об⁻¹ для отделения сыворотки и проведения исследований на биохимическом автоанализаторе «Sapphire 400» (Япония). Определялись концентрации мочевины, креатинина, а также показатели липидного спектра. Уровни HbA1C измерялись с помощью метода иммунотурбометрического теста по конечной точке. Для изучения качества жизни больных оценивались психометрические и физические характеристики с помощью международного опросника EQ-5D. Использованный опросник состоит из двух частей: первая часть представлена как индекс здоровья, вторая часть имеет визуально-аналоговую шкалу – «термометр здоровья», который оценивается от 0 до 100 баллов, или миллиметров [9]. Опросники заполнялись пациентами самостоятельно в присутствии врача во время плановых визитов.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Данные представлены в виде средних арифметических (M) значений и стандартного отклонения средней (SD). Значимость различий определяли согласно и с использованием непараметрического критерия t-Стьюдента в случае нормального распределения признака, при несоблюдении последнего – Манна-Уитни. Различия считались значимыми при p<0,05. Значимость различий качественных показателей определялась с помощью критерия χ^2 и точного критерия Фишера.

Сравнительный анализ изучаемых параметров проводился попарно между группами с изолированной АГ, АГ с СД и АГ с ХОБЛ с соответствующим вычислением p.

Результаты и обсуждение

Как было указано выше, все пациенты, включенные в исследование, были разделены на сопоставимые по количеству группы, при этом гендерное распределение показало равное количество женщин и мужчин в первых двух группах. В группе больных АГ с сопутствующей

ХОБЛ отмечено преобладание женщин над мужчинами практически в 2 раза (табл. 1). Отмеченная разница представляет интерес, так как большинство исследований приводят четкую взаимосвязь между курением, которому больше подвержены мужчины, и развитием ХОБЛ. Тем не менее в мировой литературе обсуждается вопрос гендерных особенностей риска развития и прогноза ХОБЛ. Так, созвучные с результатами настоящего исследования данные опубликованы по итогам крупного шотландского исследования с включением свыше 400 тыс. пациентов с ХОБЛ [10]. Отмечено, что риск развития ХОБЛ среди женщин, в том числе не курящих, оказался значимо выше, чем среди мужчин [отношение рисков (ОР)=9,61; 95% доверительный интервал (ДИ) 8,92-10,34], при этом в качестве основных факторов риска помимо курения рассматривалось наличие бронхиальной астмы в анамнезе.

Наследственный фактор при сборе анамнеза четко прослеживался практически у половины исследуемых пациентов с АГ. Больные во всех трех группах характеризовались наличием избыточного веса, который по значениям индекса массы тела (ИМТ) характеризовался как ожирение I степени. Отмечена значимая разница данного показателя между больными I и II групп. Из-

быточная масса тела зарегистрирована также среди больных с ХОБЛ, где средние значения ИМТ по группе превысили 33 кг/м². Так, согласно исследованиям Национального центра по изучению здоровья и питания (США) за период 2007-2010 гг. по сравнению с 90-ми годами прошлого столетия, в качестве основной коморбидности больных с ХОБЛ уже рассматривается ожирение [11], в то же время доказано, что ожирение ухудшает прогноз больных с ХОБЛ [12].

Дальнейший анализ факторов риска выявил, что курению были подвержены 43% больных с АГ и ХОБЛ, превышая количество подобных пациентов I группы в 3 раза (p<0,001).

Оценка результатов анкетирования при помощи опросника EQ-5D продемонстрировала, что больные с АГ и СД 2 типа характеризовались более выраженным ограничением показателей качества жизни по сравнению с больными с изолированной АГ и АГ с ХОБЛ. При этом среднее количество баллов у больных II группы превышало аналогичную сумму в I и III группах на 35% и 29%, соответственно (оба p<0,05; рис. 1). При детальном изучении опросника выявлено, что снижение качества жизни больных с АГ и СД в основном было обусловлено такими пунктами как «дискомфорт», «по-

Table 1. Characteristics of patients with hypertension and comorbid conditions

Таблица 1. Основные характеристики пациентов с АГ и коморбидными состояниями

Параметр	I группа (n=20)	II группа (n=23)	III группа (n=21)
Возраст, лет	52,7±9,9	59±5,3*	57±7,2
Мужчины, n (%)	9 (45)	10 (43,5)	7 (33,3)
Отягощенная наследственность, n	14 (70)	15 (65,2)	12 (57,1)
Курение, n (%)	3 (15)	5 (22)	9 (43)***
ПМС, n (%)	6 (54,5)	8 (61,5)	11 (78,5)*
Окружность талии, см	79,4±12,2	99,2±11,4*	89,6±10,8
ИМТ, кг/м ²	30,2±4,6	34,1±9,1*	33,6±6,7

*p<0,05, ***p<0,001 по сравнению с I группой
 ПМС – постменопаузальный синдром, ИМТ – индекс массы тела

Table 2. Hemodynamic parameters in patients of compared groups

Таблица 2. Гемодинамические показатели больных сравняемых групп

Параметр	I группа (n=20)	II группа (n=23)	III группа (n=21)
САД, мм рт.ст	145,7±16,8	139,2±12	140,3±12,8
ЧСС, уд/мин	64,1±6,2	69,6±6,6	74,2±7,4**
тМЖП, мм	9,6±1,7	10,6±2,3	10,8±1,5
тЗСПЖ, мм	9,2±1,03	11,3±2,2*	10,3±1,57
ФВ ЛЖ, %	62,6±6,9	61,3±13	63,9±5,8
ЛП, мм	36,2±3,4	39,5±3,2	42,4±4*
СДЛА, мм рт.ст	22,6±5,6	24,1±6,1	37,2±6,9**

*p<0,05, **p<0,01 по сравнению с I группой
 САД – систолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, тМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, тЗСПЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЛП – левое предсердие, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

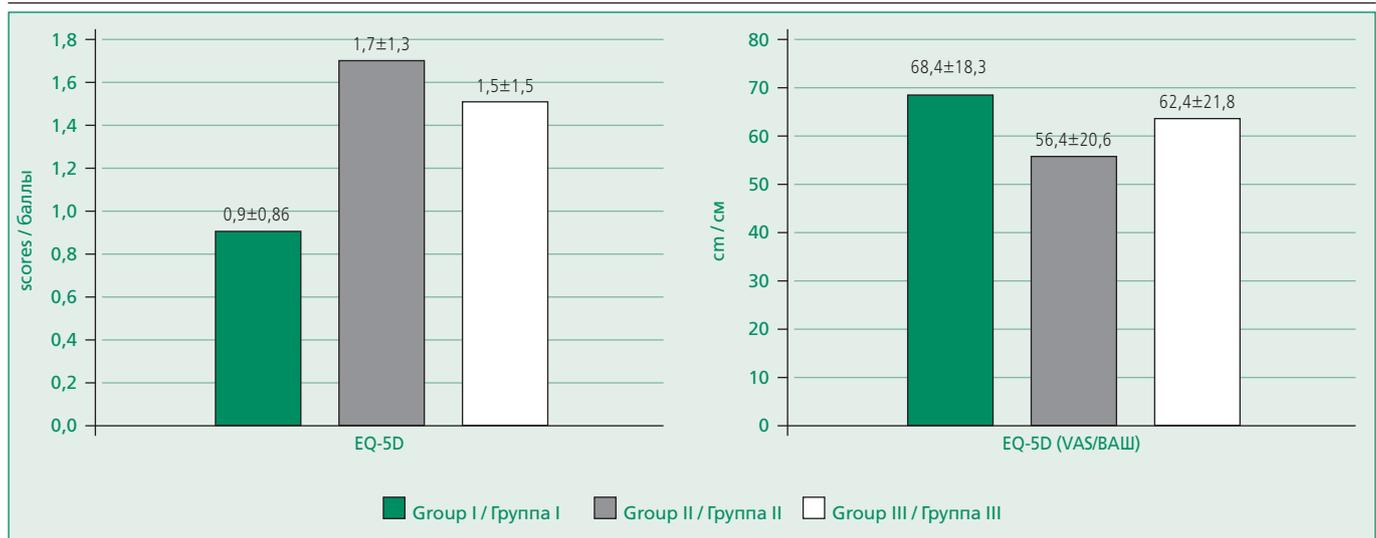


Figure 1. Quality of life in patients with hypertension and comorbid conditions
 Рисунок 1. Качество жизни больных с АГ и коморбидными состояниями

вседневная деятельность» и «тревога/депрессия». У больных же с сопутствующими ХОБЛ максимальное количество баллов набиралось по пунктам, отвечающим за «подвижность», «тревогу/депрессию». Прикладная ценность и достоверность опросника EQ-5D для изучения качества жизни именно больных с ХОБЛ была доказана сравнительно недавно по результатам 2-х исследований с включением порядка 1000 амбулаторных пациентов со стабильным течением заболевания. Авторы заключают, что этот опросник полностью соответствует цели изучения прогноза больных с ХОБЛ, отличается удобством и может применяться в качестве оценки фармакоэкономической эффективности клинических исследований [13].

Сравнительное изучение параметров центральной и внутрисердечной гемодинамики, а также биохимических показателей больных трех групп выявило следующее: средние значения САД и ДАД у больных сравниваемых групп оказались сопоставимыми (табл. 2); значимые различия выявлены в показателях ЧСС между больными с изолированной АГ и АГ с

ХОБЛ, где у последних средний показатель ЧСС в покое значимо превышал таковой в I группе на 15,6% ($p < 0,05$).

Эхокардиографическое исследование выявило более выраженную гипертрофию миокарда у больных с АГ и СД. Систолической дисфункции ЛЖ, как и клинических признаков ХСН, не выявлено ни в одной группе. Пациенты с АГ и заболеваниями легких характеризовались признаками перегрузки ЛП, линейные размеры которого превышали 42 мм. Также пациенты III группы ожидаемо характеризовались наличием доплерографических признаков легочной гипертензии. Средние значения систолического АД в легочной артерии больных III группы значимо превышали аналогичный показатель больных I и II групп на 40% и 35%, соответственно (все $p < 0,01$).

Лабораторное обследование пациентов включало определение гликемического, липидного профиля, а также концентрации мочевины и креатинина плазмы как показателей функции почек (табл. 3). Так, значимо более высокие показатели креатинина зарегистрированы

Table 3. Biochemical parameters in patients with hypertension and comorbid conditions
 Таблица 3. Биохимические показатели больных АГ и коморбидными состояниями

Параметр	I группа (n=20)	II группа (n=23)	III группа (n=21)
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,09±0,65	8±2,3***	5,5±0,6
HbA _{1c} , %	5,5±0,92	8±1,3*	5,9±0,84
Мочевина, мкмоль/л	5,3±1,3	6,3±2,4	5,9±1,3
Креатинин, мкмоль/л	81±10,9	88,6±14*	88,5±11,7*
Общий холестерин, ммоль/л	5,4±0,91	5±1,2	5,8±1,6
ЛПНП, ммоль/л	3,2±0,98	3,6±1,2	3,7±1,3*
Триглицериды, ммоль/л	1,2±0,43	1,94±1,18***	1,69±0,5*

* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ по сравнению с I группой
 ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

как у больных с АГ и СД, так и в случае ХОБЛ сравнительно с пациентами с АГ без коморбидности.

Также отмечена и более выраженная дислипидемия в группах больных АГ с коморбидностью. Так, если среди больных АГ и СД закономерно была выявлена гипертриглицеридемия, то в группе пациентов с ХОБЛ концентрации триглицеридов и ЛПНП также превышали аналогичные показатели 1 группы на 15,6% и 40,8%, соответственно ($p < 0,05$).

Системные нарушения подобного рода у больных ХОБЛ продемонстрированы по результатам популяционного исследования с включением 10 тыс. респондентов. ХОБЛ имела место у 6% из них. Отмечено, что наиболее часто встречающейся коморбидностью у больных с обструктивной патологией органов дыхания являлись АГ и дислипидемия (54% и 26,5%, соответственно) [14].

Заключение

Таким образом, результаты настоящего исследования демонстрируют некоторые особенности течения АГ

при сопутствующих СД и ХОБЛ, характеризующиеся снижением качества жизни больных, обусловленного ограничением повседневной деятельности и выраженностью тревоги и депрессии. Указанные изменения сопровождались повышением плазменных концентраций креатинина, а также более выраженной дислипидемией у больных АГ и коморбидными состояниями.

Негативное влияние СД на течение сердечно-сосудистых заболеваний в целом, и АГ, в частности, неоспоримо, во время как роль заболеваний органов дыхания в течении АГ требует последующих исследований. Выявленные особенности течения АГ у больных с СД и ХОБЛ определяют необходимость разработки специальных программ ведения данной категории больных для снижения заболеваемости и смертности.

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. Shalnova S.A., Oganov R.G., Deev A.D. Assessment and management of risk of cardiovascular diseases for the population of Russia. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2004; 4: 4-11. (In Russ.) [Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Оценка и управление риском сердечно-сосудистых заболеваний для населения России. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2004;4:4-11].
2. Arnett D.K., Goodman R.A., Halperin J.L., et al. AHA/ACC/HHS strategies to enhance application of clinical practice guidelines in patients with cardiovascular disease and comorbid conditions: from the American Heart Association, American College of Cardiology, and U.S. Department of Health and Human Services. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(17):1851-6.
3. International Diabetes Federation 2011. Global Burden: Prevalence and Projections, 2011 and 2030. Available at: <http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impairedglucose-tolerance>. Checked by December 15, 2016.
4. Kolchin Y.N., Karpenko A.I., Bezuglova S.V. Hyperglycemia at patients with type 2 diabetes mellitus in combination with coronary artery disease. *Vnutrennyaya Meditsina*. 2007;2(2):42-48. (In Russ.) [Колчин Ю.Н., Карпенко А.И., Безуглова С.В. Гипергликемия у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Внутренняя Медицина*. 2007;2(2):42-48].
5. Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;59(5):469-78.
6. Chuchalin A.G. Chronic obstructive pulmonary disease and related disorders. *Pulmonologia*. 2008;2:5-14. (In Russ.) [Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. *Пульмонология*. 2008;2:5-14].
7. Huxley R., Barzi F., Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*. 2006;332:73-8.
8. Utsugi H., Nakamura H., Suzuki T., et al. Associations of lifelong cigarette consumption and hypertension with airflow limitation in primary care clinic outpatients in Japan. *Respir Investig*. 2016;54(1):35-43.
9. Amirjanova V.N., Erdes S. Validation of the Russian version of the general questionnaire EuroQol 5D (EQ-5D). *Nauchno-prakticheskaya Revmatologiya*. 2007;3:69-75. (In Russ.) [Амирджанова В.Н., Эрдес Ш. Валидация русской версии общеро опросника EuroQol 5D (EQ-5D). *Научно-практическая Ревматология*. 2007;3:69-75].
10. Kotz D., Simpson C.R., Viechtbauer W., et al. Development and validation of a model to predict the 10-year risk of general practitioner-recorded COPD. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2014;24:140-51.
11. Halldin C.N., Doney B.C., Hnizdo E. Changes in prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the US population and associated risk factors. *Chron Respir Dis*. 2015;12(1):47-60.
12. Lambert A.A., Putcha N., Drummond M.B., et al. Obesity is Associated with Increased Morbidity in Moderate to Severe COPD. *Chest*. 2016;pii:S0012-3692(16)57741-1.
13. Nolan C.M., Longworth L., Lord J., et al. The EQ-5D-5L health status questionnaire in COPD: validity, responsiveness and minimum important difference. *Thorax*. 2016;71(6):493-50.
14. Nagorni-Obradovic L.M., Vukovic D.S. The prevalence of COPD co-morbidities in Serbia: results of a national survey. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2014;24:140-8.

About the Authors:

Esmeralda B. Akhmedova - MD, Junior Researcher, Laboratory for the Development of an Interdisciplinary Approach in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, Department of Comorbid Conditions Prevention, State Research Centre for Preventive Medicine
Bahodir U. Mardanov - MD, PhD, Cardiologist at Vascular Center, Domodedovo Central Municipal Hospital; Senior Researcher, Laboratory for the Development of an Interdisciplinary Approach in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, Department of Comorbid Conditions Prevention, State Research Centre for Preventive Medicine
Ksenia K. Badeynikova - MD, Junior Researcher, Laboratory for the Development of an Interdisciplinary Approach in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, Department of Comorbid Conditions Prevention, State Research Centre for Preventive Medicine
Mehman N. Mamedov - MD, PhD, Professor, Head of Laboratory for the Development of an Interdisciplinary Approach in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, Department of Comorbid Conditions Prevention, State Research Centre for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Ахмедова Эсмеральда Биннатовна – м.н.с. лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний ГНИЦ ПМ
Марданов Баходир Умаркулович – к.м.н., врач-кардиолог сосудистого центра Домодедовской центральной городской больницы; с.н.с. лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний ГНИЦ ПМ
Бадейникова Ксения Константиновна – м.н.с. лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний ГНИЦ ПМ
Мамедов Мехман Ниязи оглы – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний ГНИЦ ПМ

Вариабельность уровней холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в зависимости от возраста и пола и ее значение в диагностике данного заболевания

Виктория Алексеевна Корнева^{1*}, Татьяна Юрьевна Кузнецова¹,
Галина Петровна Тихова²

¹ Петрозаводский государственный университет. Россия 185001, Петрозаводск, пр. Ленина, 33

² Институт леса Карельского научного центра РАН. Россия 185910, Петрозаводск, ул. Пушкинская, 11

Цель. Изучить диапазоны уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в зависимости от возраста и пола у больных семейной гиперхолестеринемией (СГХС) на примере выборки пациентов, проживающих в Республике Карелия, а также их значение в диагностике СГХС и выявлении мутаций рецептора ЛПНП.

Материал и методы. Изучены показатели липидного спектра 219 пациентов (возраст $52,5 \pm 1,7$ лет; 38,3% мужчин) с гетерозиготной СГХС до начала липидснижающей терапии. У 102 пациентов диагностирована определенная СГХС. Показатели липидного спектра оценивались энзиматическим калориметрическим методом. Диагноз СГХС устанавливался согласно критериям The Dutch Lipid Clinic Network. Генетический анализ выполнен у 102 пациентов (46,6%); у 22 пациентов выявлена патогенная мутация в рецепторе ЛПНП. Группу контроля составили 539 человек с исключенным диагнозом СГХС (возраст $46,8 \pm 0,8$ лет; 53,8% мужчин).

Результаты. Определен уровень холестерина ЛПНП (ХС ЛПНП), при котором возрастает частота мутаций рецептора ЛПНП у пациентов с определенной СГХС; она в 3 раза выше при уровне ХС ЛПНП $>6,5$ ммоль/л. Выявлены следующие характеристические интервалы уровней ХС ЛПНП у пациентов с определенной СГХС: до 20 лет – 4,8-6,2 ммоль/л; у лиц от 20 до 29 лет – 5,9-8,2 ммоль/л; в возрастном диапазоне 30-39 лет верхнее значение выявленного уровня ХС ЛПНП достигало 9,6 ммоль/л; у лиц от 40 до 49 лет наблюдалась стабилизация – «плато» уровня ХС ЛПНП (он значимо не менялся по сравнению с предыдущим десятилетием и составил 5,4-9,0 ммоль/л). В возрасте 50-59 лет верхний предел выявляемого уровня ХС ЛПНП составил 11,4 ммоль/л. Сходные показатели были выявлены и у пациентов в возрасте 60-69 лет. У лиц старше 70 лет с определенной СГХС верхний предел выявленного уровня ХС ЛПНП был выше, и составил 12,5 ммоль/л. Тенденция к повышению с возрастом характеристических значений уровня ХС ЛПНП присутствует как у мужчин, так и у женщин с СГХС. Наблюдались характерные возрастные тренды для мужчин (возрастание с плато к возрасту 50 лет с последующим некоторым снижением после 60 лет) и женщин (плавное возрастание уровня ХС ЛПНП с возрастом).

Заключение. Получены характеристические значения уровней ХС ЛПНП для российской популяции пациентов с СГХС различного возраста и пола; проанализирована зависимость между уровнем ХС ЛПНП и выявляемостью мутации рецептора ЛПНП.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, уровень холестерина липопротеидов низкой плотности, мутации рецептора липопротеидов низкой плотности.

Для цитирования: Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю., Тихова Г.П. Вариабельность уровней холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в зависимости от возраста и пола и ее значение в диагностике данного заболевания. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(1):36-44. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-36-44>

Variability in Levels of Low-Density Lipoproteins Cholesterol in Patients with Familial Hypercholesterolemia Depending on Age and Sex and its Importance in the Diagnosis of this Disease

Victoria A. Korneva^{1*} Tatiana Yu. Kuznetsova¹, Galina P. Tihova²

¹ Petrozavodsk State University. Lenina prosp. 33, Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185001 Russia

² Forest Research Institute of Karelian Research Centre, Russian Academy of Sciences. Pushkinskaya ul. 11, Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185910 Russia

Aim. To study the ranges of low density lipoprotein (LDL) cholesterol depending on the age and gender of patients with familial hypercholesterolemia (FHC) by an example of a sample of patients living in the Republic of Karelia.

Material and methods. Parameters of lipid spectrum of 219 patients (aged 52.5 ± 1.7 years; males 38.3%) with heterozygous FHC were studied before the start of statin therapy. Definite FHC was diagnosed in 102 patients. Lipid profile was estimated by enzymatic calorimetric method. The diagnosis of FHC was established according to the criteria of The Dutch Lipid Clinic Network. Genetic analysis was performed in 102 patients (46.6%); pathogenic mutation in the LDL receptor was identified in 21 patients. The control group consisted of 539 people with the excluded diagnosis of FHC (aged 46.8 ± 0.8 years; males 53.8%).

Results. We determined the level of LDL cholesterol (LDLC) associated with increased frequency of mutations of the LDL receptor in patients with definite FHC; mutation frequency was 3 times higher when LDLC level was more than 6.5 mmol/L. We revealed the following characteristic intervals of the LDLC levels in patients with a definite FHC: up to 20 years old – 4.8-6.2 mmol/l; in patients of 20-29 years old – 5.9-8.2 mmol/l; in the age range of 30-39 years the upper value of the LDLC levels reached 9.6 mmol/l; in individuals of 40-49 years old a stabilization, "plateau", was observed – LDLC level did not differ significantly compared to the previous decade, and was 5.4-9.0 mmol/l. In the age range of 50-59 years the upper LDLC level was up to 11.4 mmol/l. Similar indicators were identified in patients aged 60-69 years. Patients older than 70 years with a definite FHC an upper level of LDLC was higher and reached 12.5 mmol/l.

Tendency to increase in the characteristic values of LDLC with age was observed both in men and in women. Specific age-related trends for men (an

increase from a plateau by the age of 50 years, with some decrease after 60 years) and women (smooth increase of LDLC levels with age) were demonstrated.

Conclusion. Characteristic values of LDLC levels for the Russian population of patients with FHC were shown; relationship between LDLC levels and detection of mutations of the LDL receptor was analyzed.

Keywords: familial hypercholesterolemia, low-density lipoproteins cholesterol, mutations of the receptor of low density lipoprotein.

For citation: Korneva V.A., Kuznetsova T.Yu., Tihova G.P. Variability in Levels of Low-Density Lipoproteins Cholesterol in Patients with Familial Hypercholesterolemia Depending on Age and Sex and its Importance in the Diagnosis of this Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(1): 36-44 (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-36-44>

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): vikkorneva@mail.ru

Received / Поступила: 19.07.2016

Accepted / Принята в печать: 15.12.2016

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – это генетическое аутосомно-доминантное заболевание, вызываемое мутацией генов, влияющих на обмен липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). В результате этого у человека уровень холестерина ЛПНП значительно повышен с рождения. Это приводит к ускоренному развитию атеросклеротического поражения сосудов, преимущественно, коронарных артерий, и клинической манифестации ишемической болезни сердца (ИБС) в молодом и даже детском возрасте [1]. СГХС была описана еще в 1938 г., однако количество зарубежных публикаций, посвященных СГХС, постоянно увеличивается, что отражает интерес к данной проблеме. Так, по данным Ray K. и соавт. практически каждую неделю появляется новая публикация по СГХС [2]. В нашей стране это заболевание, его распространенность, генетические и фенотипические особенности изучены гораздо меньше, отметить низкое выявление этого заболевания в России. Учитывая высокую распространенность гиперхолестеринемии в России [3, 4], в том числе и вторичного генеза, остро встает вопрос создания базы данных, прежде всего, показателей липопротеидов низкой плотности у пациентов с СГХС.

В ряде стран проведены когортные исследования с популяционной оценкой значений ХС ЛПНП у пациентов с СГХС и их родственников [5]. Следует отметить, что в России такие исследования практически не проводились, данные по оценке особенностей показателей липидного спектра у пациентов с СГХС немногочисленны [6, 7].

Цель: изучить диапазоны уровней ХС ЛПНП в зависимости от возраста и пола у больных СГХС на примере выборки пациентов, проживающих в Республике Карелия, а также их значение в диагностике СГХС и выявлении мутаций рецептора ЛПНП.

Материал и методы

Нами создан регистр пациентов с СГХС, проживающих в Республике Карелия (n=287). В регистр включались пациенты с выраженной дислипидемией, выявленные в течение 10 лет в различных регионах рес-

публики и направленные на консультацию на кафедру факультетской терапии ПетрГУ.

С целью получения характеристических интервалов уровней ХС ЛПНП изучены показатели липидного спектра 219 пациентов с СГХС до начала липидснижающей терапии (мужчин 84; 38,3%; средний возраст $52,5 \pm 1,7$ лет), из них 102 пациента с определенной СГХС (47 мужчин; 46,1%; средний возраст $49,5 \pm 1,7$ лет), 26 пациентов с вероятной СГХС (11 мужчин; 42,3%; средний возраст $53,0 \pm 3,3$ лет) и 91 пациент с возможной СГХС (38 мужчин; 41,7%; средний возраст $51,6 \pm 1,5$ лет).

Диагноз СГХС устанавливался согласно критериям The Dutch Lipid Clinic Network (DLCN). Диагноз «определенная» СГХС устанавливали в случае, если общее количество баллов было >8 , «вероятная» – если количество баллов было 6-8, «возможная» – если количество баллов составляло 3-5. Диагноз считался исключенным при сумме баллов <3 . При постановке диагноза учитывались общепринятые позиции о наличии семейного анамнеза, отягощенного по сердечно-сосудистым заболеваниям, наличие ИБС или атеросклеротического поражения другого сосудистого бассейна у самого пациента, наличие родственника первой степени родства с гиперхолестеринемией, уровень ХС ЛПНП у самого пациента и наличие характерных стигм СГХС (сухожильные ксантомы, липоидная дуга роговицы у лиц до 45 лет). Генетический анализ выполнен у 102 пациентов (46,6%), у 22 пациентов выявлена патогенная мутация в рецепторе ЛПНП.

Группу контроля составили 539 человек с исключенным диагнозом СГХС (средний возраст $46,8 \pm 0,8$ лет; 290 мужчин – 53,8%). В группу контроля вошли случайно отобранные пациенты различного возраста и пола, проходившие лечение на базе терапевтических и хирургических отделений ГБУЗ БСМП г. Петрозаводска.

Определение характеристических интервалов. Поскольку распределения вероятности показателей в нашей выборке значимо отличались от нормального закона распределения, нижний и верхний предел характеристического интервала для каждого показателя

определялся как 2,5 и 97,5 процентиля, соответственно. При этом внутри построенного таким образом характеристического интервала было заключено 95% всей базовой выборки. Все расчеты проводились в программе Statistica 10 (Statsoft Inc.).

Для анализа данных использовались методы описательной статистики. Для проверки нулевой гипотезы в отношении значимости различия выборок нескольких подгрупп пациентов с распределением значений ХС ЛПНП применялся ранговый вариант ANOVA Kruskal-Wallis. Уровень значимости был принят равным 0,05 при мощности, равной 0,8. Точечная оценка отношения шансов (ОШ) рассчитывалась для нескольких порогов разбиения интервала значений уровня ХС ЛПНП как отношение шансов в подгруппе пациентов, уровень ХС ЛПНП которых равен или превышает пороговое значение, к шансам в подгруппе пациентов, уровень ХС ЛПНП которых меньше порогового значения ХС ЛПНП. Каждая точечная оценка ОШ сопровождалась соответствующей интервальной оценкой, определяемой стандартным алгоритмом расчета границ, соответствующего 95% доверительного интервала. Если не указано иначе, результаты представлены в виде среднего значения \pm ошибка среднего или медиана (25%;75%).

Результаты

Нами были проанализированы особенности характеристических интервалов уровней ХС ЛПНП у пациентов с определенной СГХС в зависимости от возраста и пола. Эта группа наиболее часто характеризуется тяжелыми проявлениями атеросклероза различной локализации, прежде всего, коронарной.

Характеристические интервалы уровней ХС ЛПНП у пациентов с определенной формой СГХС в зависимости от возраста

При анализе уровней ХС ЛПНП у пациентов с определенной СГХС (n=102), обнаружено, что по мере увеличения возраста пациентов увеличивается уровень ХС ЛПНП, который был выявлен до начала гиполипидемической терапии.

Так, у пациентов молодого возраста (до 20 лет) уровень ХС ЛПНП составил от 4,8 ммоль/л до 6,2 ммоль/л, у лиц от 20 до 29 лет эти показатели были от 5,9 ммоль/л до 8,2 ммоль/л. У пациентов в возрасте 30-39 лет верхнее значение уровня ЛПНП достигало 9,6 ммоль/л. В возрасте 40-49 лет наблюдалась некоторая стабилизация уровня ЛПНП, «плато» показатель значительно не менялся по сравнению с предыдущим десятилетием, и составил 5,4-9,0 ммоль/л). В возрасте 50-59 лет верхний предел уровня ХС ЛПНП составил 11,4 ммоль/л. Сходные показатели были и у пациентов в возрасте 60-69 лет. У лиц старше 70 лет с определенной СГХС верхний предел уровня ХС ЛПНП был выше, и составил 12,5 ммоль/л.

Изменения уровней ХС ЛПНП у лиц разного возраста могут свидетельствовать о том, что при диагностике СГХС важно обращать внимание не только на исходный уровень ХС ЛПНП, но и на возраст, в котором эти изменения были обнаружены.

Тенденция к повышению с возрастом характеристических интервалов уровней ХС ЛПНП присутствует как у мужчин, так и у женщин с СГХС (табл. 1).

У женщин, также как и у мужчин наблюдалось увеличение уровней ХС ЛПНП в старших возрастных группах. В отличие от мужчин уровень ХС ЛПНП у женщин старше 60 лет больше отличался по сравнению с группой 50-59 лет. Таким образом, наблюдались характерные возрастные тренды для мужчин (возрастание с плато к возрасту 50 лет) и для женщин (плавное возрастание уровня ХС ЛПНП с возрастом).

Следует также отметить, что значения уровня ХС ЛПНП у пациентов с СГХС старше 50 лет было выше среди женщин по сравнению с мужчинами.

Характеристические интервалы уровней холестерина ЛПНП у пациентов-пробандов с СГХС и их родственников

Нами также были проанализированы характеристические интервалы уровней ХС ЛПНП у пробандов (индексных пациентов с определенной формой СГХС) и их родственников, данные представлены в табл. 2.

Table 1. LDL levels in patients with determined familial hypercholesterolemia different sex and age

Таблица 1. Уровни ХС ЛПНП у пациентов с определенной семейной гиперхолестеринемией различного пола и возраста

Возрастная группа	Уровень ХС ЛПНП (ммоль/л)		
	Общая группа	Мужчины (n=47)	Женщины (n=55)
<30 лет (n=14)	4,8-8,2	5,9-8,0	4,8-8,2
30-50 лет (n=28)	5,4-9,6	5,4-9,0	6,3-9,6
50-60 лет (n=29)	5,5-11,4	5,9-8,7	5,5-11,4
≥60 лет (n=31)	4,2-12,5	4,2-9,3	6,0-12,5

Различие между возрастными подгруппами пациентов статистически незначимо (p=0,20). Данные представлены в виде 2,5-97,5 процентиля
 ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

Table 2. Characteristic LDL Levels in probands and their relatives with determined familial hypercholesterolemia

Таблица 2. Характеристические значения ХС ЛПНП у пробандов и их родственников при определенной семейной гиперхолестеринемией

Параметр	Пробанды (n=69)	Родственники (n=33)
Возраст, лет (M±SD)	52,0±1,8	44,3 ± 3,5*
ХС ЛПНП, ммоль/л	5,6-11,7	4,0-10,5*
• Мужчины	5,4-9,0	4,0-9,3*
• Женщины	6,0-12,5	4,8-10,5

*p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе
 Для проверки гипотезы о статистической значимости различия использовался критерий Манна-Уитни
 Данные представлены в виде 2,5-97,5 процентиля
 ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

Table 3. LDL level in probands with familial hypercholesterolemia and their families depending on the age

Таблица 3. Уровень ХС ЛПНП у пробандов с семейной гиперхолестеринемией и их родственников в зависимости от возраста

Возрастная группа	Общая группа	Пробанды (n=69)	Родственники (n=33)
< 20 лет	4,8-6,2	6,2	4,8-5,9
20-29 лет	5,95-8,2	7,0-8,0	6,0-8,2
30-39 лет	5,7-9,6	5,7-9,6	5,7-6,7
40-49 лет	5,4-9,0	5,4-9,0	6,7-9,0
50-59 лет	5,5-11,4	6,2-11,4	5,5-8,5
60-69 лет	4,2-11,7	5,6-11,7	4,2-10,5
≥ 70 лет	6,3-12,5	6,3-12,5	10,0

p>0,05 для всех
 Данные представлены в виде 2,5-97,5 процентиля

Различия между подгруппами мужчин оказались статистически значимыми (p=0,044), а у женщин – нет (p=0,068). Это возможно связано с малым объемом выборки (величина ошибки p близка к принятому уровню статистической значимости).

Характеристические интервалы уровней ХС ЛПНП у родственников больных СГХС были ниже, чем у пробандов (p=0,012). Однако полученные различия могут быть обусловлены также тем, что пробанды были старше (p=0,032). Характеристические интервалы уровней ХС ЛПНП у родственников больных СГХС, были ниже, чем у индексных пациентов как для мужчин, так и для женщин. Полученные результаты соответствует общепринятым взглядам на то, что уровень ХС ЛПНП, достаточный для диагностики СГХС, у родственников индексных пациентов более низкий.

Table 4. Subgroups of patients with determined familial hypercholesterolemia depending on the presence of LDL receptor gene mutations

Таблица 4. Подгруппы пациентов с определенной семейной гиперхолестеринемией в зависимости от наличия мутации гена рецептора ЛПНП

Параметр	Носители мутации (n=21)	Не носители мутации (n=81)
Мужчины, n (%)	8 (38,1)	40 (42,1)
Возраст, лет	46 (28; 55)	53 (36; 63)
ОХС, ммоль/л	10,3 (8,9; 11,0)	9,1 (8,0; 10,2)*
ЛПНП, ммоль/л	7,6 (6,4; 8,4)	6,4 (5,4; 7,5)**
ЛПВП, ммоль/л	1,5 (1,3; 1,7)	1,3 (1,1; 1,6)
ТГ, ммоль/л	1,6 (1,3; 1,8)	1,7 (1,2; 2,2)

*p<0,05; **p<0,01 по сравнению с группой носителей мутации
 Данные представлены в виде Me (2,5%; 97,5%)
 ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ОХС – общий холестерин,
 ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды

Как видно из представленных данных, уровень ХС ЛПНП у женщин как в группе пробандов, так и в группе родственников был выше по сравнению с мужчинами из указанных подгрупп (табл. 2).

Как у родственников пациентов, у которых была подтверждена СГХС, так и у индексных пациентов отмечалась возрастная динамика характеристических интервалов уровней ХС ЛПНП (табл. 3).

Мутации рецептора ЛПНП и уровень липопротеидов низкой плотности

Нами был проанализирован относительный риск наличия мутаций рецептора ЛПНП у пациентов с определенной СГХС в зависимости от уровня ХС ЛПНП. Распределение по возрасту и полу, а также уровни ХС ЛПНП групп пациентов с определенной СГХС с наличием или отсутствием мутации рецептора ЛПНП представлены в табл. 4.

Как видно из представленных данных, значимых различий по полу, возрасту, уровням липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) между двумя подгруппами не было, но выявлены значимые различия по уровням ОХС и ХС ЛПНП.

Шансы наличия мутаций у пациентов с ХС ЛПНП>6,5 ммоль/л более чем в 3 раза выше, чем у пациентов с ХС ЛПНП<6,5 ммоль/л (табл. 5). Эти данные позволяют предположить, что уровень ХС ЛПНП, равный 6,5 ммоль/л является тем критическим значением, выше которого шансы наличия мутаций среди пациентов значительно превышают таковые среди пациентов с более низкими уровнями.

На рис. 1 представлено распределение пациентов по уровню ХС ЛПНП в подгруппе «носителей» и «не-

Table 5. The odds ratio for the presence of the LDL receptor gene mutations in patients with different LDL levels

Таблица 5. Отношение шансов наличия мутаций рецептора ЛПНП у пациентов с различными значениями ХС ЛПНП

ХС ЛПНП (ммоль/л)	ОШ	95% ДИ	p
6	4,04	1,11-14,68	0,03
6,5	4,47	1,58-12,62	0,005
7	3,78	1,42-10,08	0,008
8	2,53	0,91-7,02	0,07
8,5	3,28	0,95-11,32	0,06
6	4,04	1,11-14,68	0,03

ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

носителей» мутации рецептора ЛПНП. Количество пациентов «носителей» мутации рецептора ЛПНП максимально при уровне ХС ЛПНП 6-6,5 ммоль/л, тогда как максимальное количество «носителей» данной мутации приходится на уровень ХС ЛПНП 8,5-9 ммоль/л.

Таким образом, уровень ХС ЛПНП, выше которого возрастает вероятность мутации рецептора ЛПНП, в России (по результатам обследования лиц, проживающих в Карелии), составляет 6,5 ммоль/л.

Шкала характеристических интервалов уровней холестерина липопротеидов низкой плотности

На основании полученных данных при обследовании наблюдаемых нами пациентов с СГХС (опреде-

ленной, возможной и вероятной) нами была разработана шкала характеристических интервалов уровней ХС ЛПНП в зависимости от возраста пациента. Данная шкала при исключении вторичных причин гиперхолестеринемии дает возможность заподозрить СГХС (рис. 2). Нами было выполнено сопоставление характеристических интервалов уровней ХС ЛПНП у пациентов с гетерозиготной СГХС разного возраста и пола с уровнем ХС ЛПНП у лиц без СГХС.

Так, исходя из предложенной шкалы можно видеть, что у пациентов моложе 40 лет уже при уровне ХС ЛПНП 4,3 ммоль/л можно задуматься о диагнозе СГХС при исключении вторичных причин гиперхолестеринемии. При уровне ХС ЛПНП от 3,8-4,2 ммоль/л наблюдалась «зона перекрытия» – в данном диапазоне выявлялись как пациенты с СГХС (все они были моложе 30 лет), так и пациенты с исключенным диагнозом СГХС.

Следует отметить, что классическая «отрезная» точка ХС ЛПНП 4,9 ммоль/л характерна для пациентов с СГХС в возрасте 40-59 лет. Наблюдалась небольшая «зона перекрытия» вторичной гиперхолестеринемии и возможной СГХС (при уровне ХС ЛПНП 4,6-4,8 ммоль/л). У пациентов в возрасте 60 и старше имеются достаточно большие зоны «перекрытия» показателей ХС ЛПНП (представлены светло-зеленым цветом), куда вошли пациенты как с исключенным диагнозом СГХС (вторичная ГХС), так и с подозрением на СГХС. Эта зона распространяется с уровня ХС ЛПНП 4,9-5,6 ммоль/л для лиц в возрасте 60 лет и старше. Фактически однозначно можно было говорить о диагнозе СГХС у наших пациентов в возрасте 40-59 лет, начиная с уровня ХС

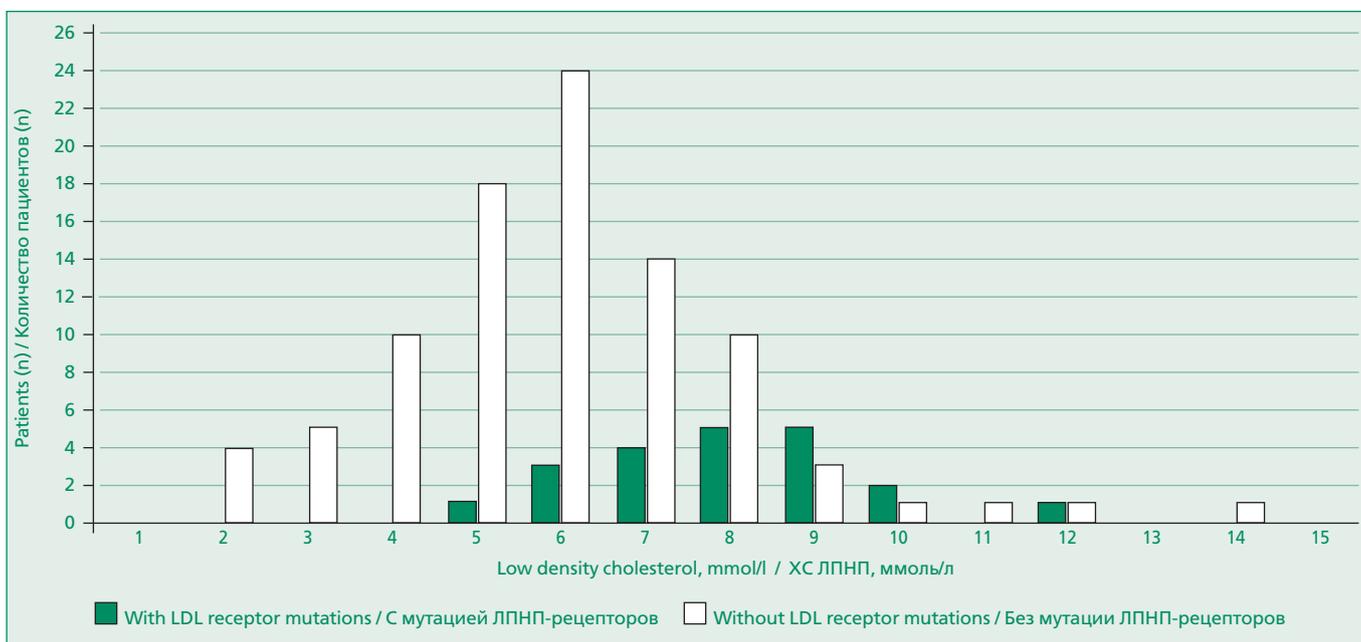


Figure 1. Distribution of LDL levels in patients with a mutation of the LDL-receptor and without it
 LDL - low-density lipoprotein cholesterol

Рисунок 1. Распределение значений ХС ЛПНП среди носителей мутаций рецептора ЛПНП и без таковой
 ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

Variability in LDL Cholesterol in Familial Hypercholesterolemia
Вариабельность холестерина ЛПНП при семейной гиперхолестеринемии

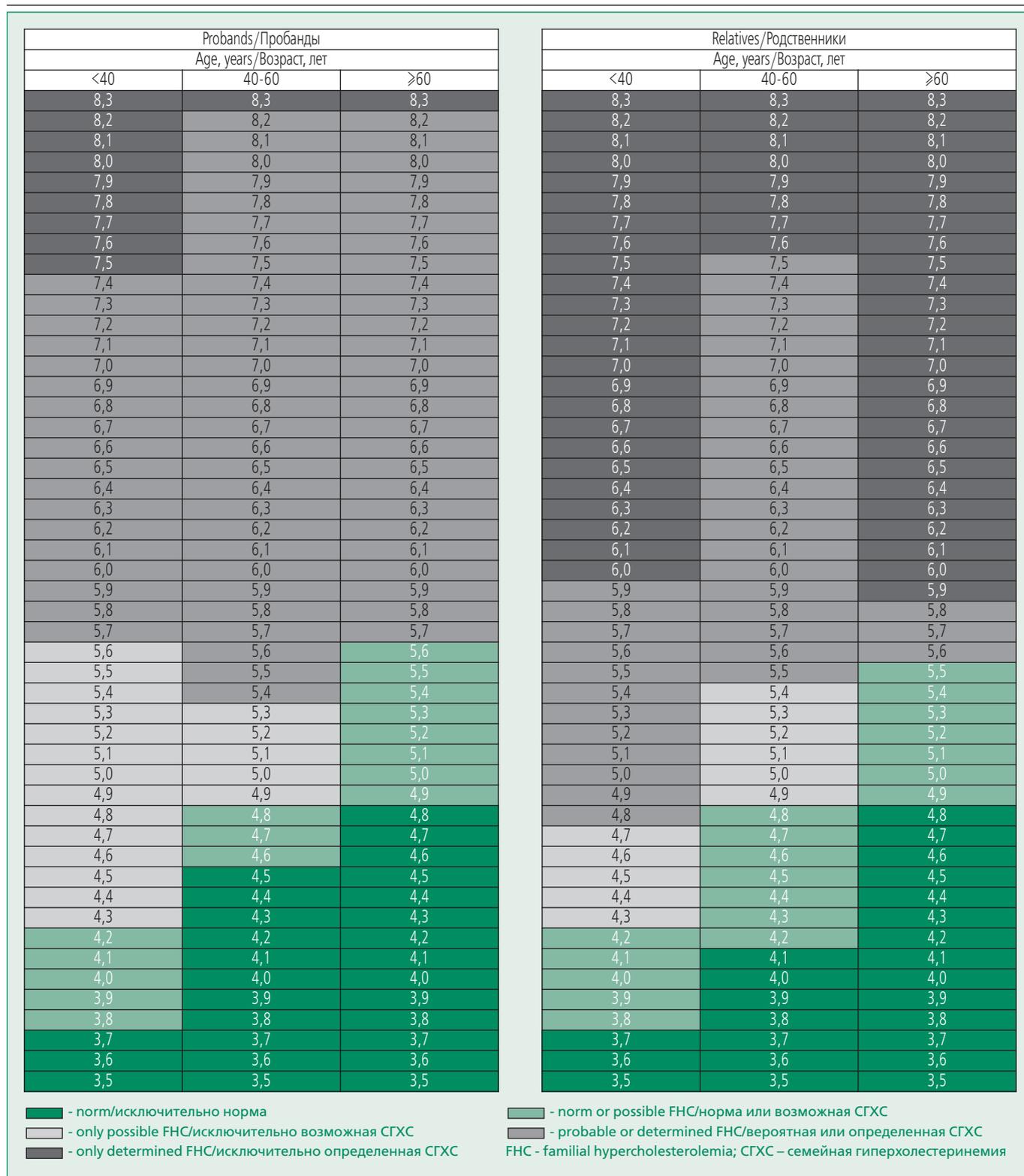


Figure 2. Scale characteristic LDL levels in patients with familial hypercholesterolemia and their family members of all ages
Рисунок 2. Шкала характеристических значений ХС ЛПНП у пациентов с семейной гиперхолестеринемией и их родственников разного возраста

ЛПНП 4,9 ммоль/л, а у пациентов старше 60 лет – начиная с уровня 5,6 ммоль/л. Конечно, вторичная дислипидемия также может характеризоваться и более значительными уровнями ХС ЛПНП, но это уже более редкие случаи.

Показатели ХС ЛПНП у пробандов в возрасте до 40 лет характеризовались схожими диапазонами нормы и диапазоном сочетания нормы и возможной СГХС по сравнению с индексными пациентами. При более низком уровне ХС ЛПНП (4,8 ммоль) по сравнению с 5,7

Variability in LDL Cholesterol in Familial Hypercholesterolemia
Вариабельность холестерина ЛПНП при семейной гиперхолестеринемии

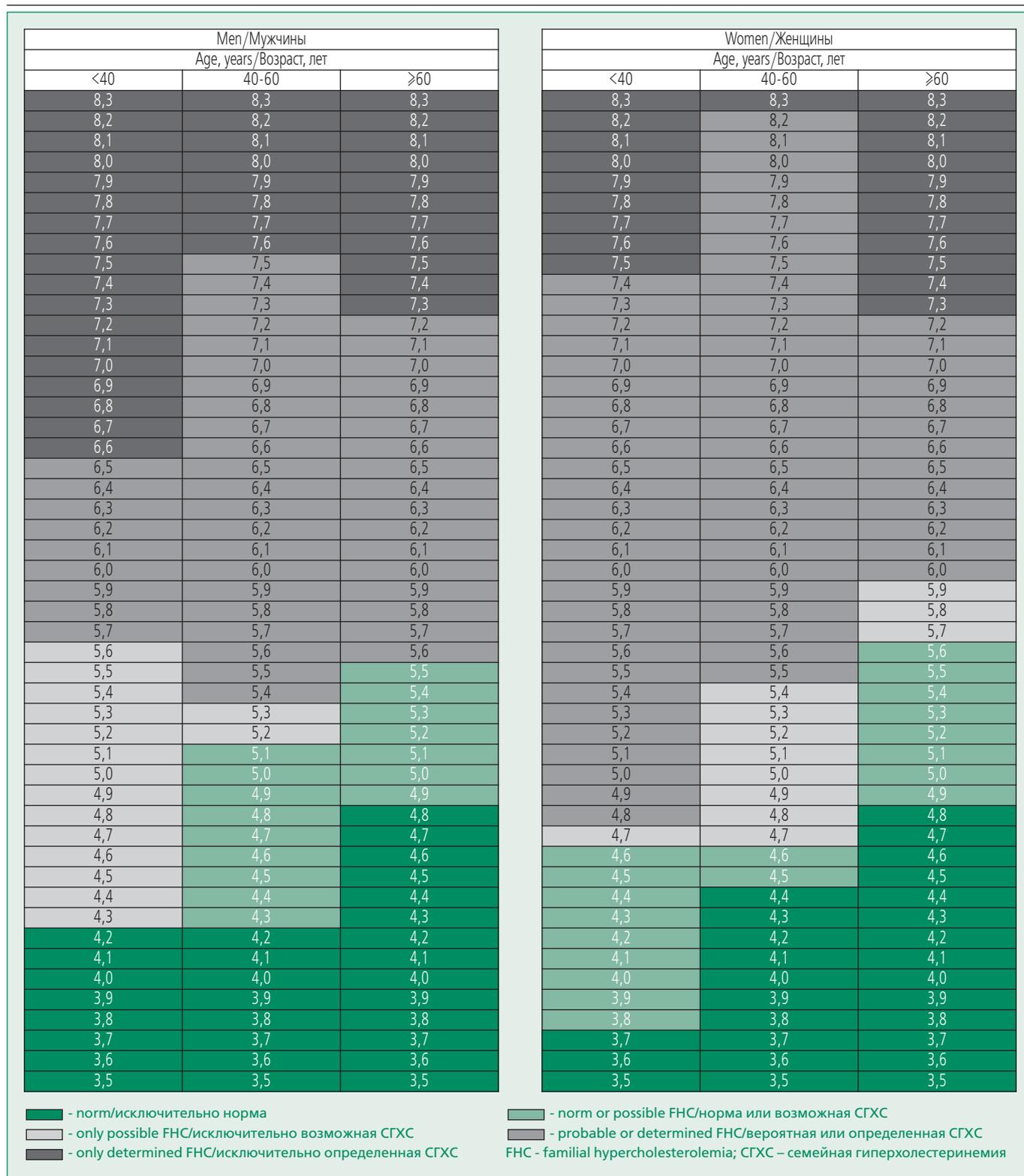


Figure 3. Scale characteristic LDL levels in patients with familial hypercholesterolemia, depending on the age and sex of patients
Рисунок 3. Шкала характеристических значений ХС ЛПНП у пациентов с СГХС в зависимости от возраста и пола пациентов

ммоль/л выявлялись пациенты с вероятной СГХС и с определенной СГХС (6 ммоль/л по сравнению с 7,5 ммоль/л у индексных пациентов). У родственников в возрасте 40-59 лет показатели ХС ЛПНП по сравнению с индексными пациентами характеризовались более

низкой границей «зоны перекрытия» – 4,2 ммоль/л по сравнению с 4,5 ммоль/л у пациентов. При более низком уровне ХС ЛПНП (7,6 ммоль/л) диагностировалась определенная СГХС по сравнению с пациентами (8,3 ммоль/л). У родственников старше 60 лет наблюдались

схожие показатели ХС ЛПНП, определенная СГХС диагностировалась при более низком уровне - 5,9 ммоль/л по сравнению с пациентами – 8,3 ммоль/л.

Уровни ЛПНП наших пациентов с возможной, вероятной, определенной СГХС у лиц разного пола представлена в виде шкалы (рис. 3).

Как видно из представленной шкалы, у мужчин до 40 лет уровень ХС ЛПНП, до которого распространяется диапазон нормы, в нашей группе контроля был выше, и составил 4,2 ммоль/л по сравнению с женщинами (3,7 ммоль/л), однако у женщин больше диапазон перекрытия уровней ХС ЛПНП, который характерен как для нормы, так и для возможной СГХС (3,8-4,6 ммоль/л). У лиц в возрасте 40-60 лет зона перекрытия, включающая вторичную гиперхолестеринемия, была более выражена у мужчин, и составляла 4,3-5,2 ммоль/л, в то время как у женщин – 4,5-4,6 ммоль/л. У лиц старше 60 лет значимых различий по группам СГХС (между мужчинами и женщинами) не было.

Необходимы дальнейшие исследования для создания базы данных показателей ХС ЛПНП у пациентов с СГХС в России, что позволит определиться с наиболее рациональной системой скрининга пациентов с СГХС и применяемых диагностических значений уровня ХС ЛПНП у разных категорий лиц.

Обсуждение

Ранняя диагностика СГХС является очень важной, поскольку это заболевание характеризуется развитием атеросклеротического процесса, зачастую в молодом возрасте. В то же время своевременно начатое лечение позволяет остановить прогрессирование заболевания и приблизить показатели продолжительности жизни пациентов с СГХС к общепопуляционным [2, 4]. Показатели липидного обмена подчиняются генетическому контролю, в связи с чем такие заболевания, как СГХС могут иметь этнические различия [5].

В большинстве существующих шкал для диагностики СГХС в качестве «отправного пункта» заложены так называемые «отрезные уровни» ХС ЛПНП. С применением этих уровней также связано и использование каскадного скрининга [8, 9]. В ряде случаев это приводит к ограниченности данной стратегии, поскольку может наблюдаться перекрытие отрезных уровней ХС ЛПНП между носителями мутации рецептора ЛПНП и непораженными родственниками. Величина этого перекрытия может отличаться в разных этнических группах. Так, например, для Нидерландов характерно значительное перекрытие этих уровней, в то время как в Японии оно минимально [9, 10]. Это различие в перекрытиях уровней может установить чувствительность отрезного уровня ХС ЛПНП в диагностике СГХС в стране, и может быть связано с тяжестью мутаций рецептора ЛПНП, преобладающих в данном регионе. Использование отрезного

уровня ХС ЛПНП может хорошо работать для выявления пациентов с СГХС в одних странах (прежде всего в тех, где присутствуют одна или несколько тяжелых мутаций, общих для большинства населения – Финляндия, Южная Африка), и не работать в других, для которых характерно генетическое многообразие [5, 11-13]. Поэтому возможность применения конкретного уровня ХС ЛПНП в качестве отрезной точки и наиболее эффективная стратегия скрининга СГХС могут отличаться в разных странах.

Важный вопрос, который также обсуждается сегодня – какова роль генетического метода при постановке диагноза СГХС. Прежде всего – это проведение каскадного скрининга и подтверждение диагноза СГХС у родственников.

Однако было показано, что концентрация ХС ЛПНП отличается у носителей и неносителей мутации рецептора ЛПНП среди пациентов с СГХС. При этом уровень ХС ЛПНП, выше которого увеличивается число пациентов с мутациями рецептора ЛПНП, имеет этнические различия и отличается в различных популяциях. Так, в Западной Австрии уровень ХС ЛПНП 5,9 ммоль/л предсказывает наличие патогенной мутации у индексного пациента с максимальной чувствительностью и специфичностью, в то же время у пациентов с СГХС из Бразилии этот уровень составляет 6,5 ммоль/л [2]. В нашем исследовании частота мутаций у пациентов с ХС ЛПНП более 6,5 ммоль/л почти в 3 раза выше, чем у пациентов с ХС ЛПНП менее 6,5 ммоль/л. В данной точке $OR=3,4$ (1,4; 8,1), величина статистически значима, $p=0,006$.

При анализе гендерных особенностей характеристических интервалов показателей ХС ЛПНП у пациентов с определенной СГХС были выявлены сходные особенности с динамикой гендерных показателей общего холестерина у лиц без СГХС, которые оценивались в российской популяции [14]. Распределение значений холестерина по возрасту и полу демонстрировало характерные возрастные тренды для мужчин (возрастание с плато к возрасту 45 лет с последующим некоторым снижением после 60 лет) и женщин (плавное возрастание уровня холестерина с возрастом).

В большинстве шкал, используемых на сегодняшний день для диагностики СГХС, применяются возраст-ассоциированные уровни ХС ЛПНП, однако эти показатели могут также отличаться в различных этнических группах. В связи с этим необходимо создание национальной базы данных уровней ХС ЛПНП и, возможно, других показателей липидного спектра у пациентов с СГХС.

Заключение

Таким образом, нами получены характеристические интервалы уровней холестерина ЛПНП для пациентов

с гетерозиготной СГХС из России. Нами также проанализирована частота мутации рецептора ЛПНП в российской популяции в зависимости от уровня холестерина ЛПНП (при уровне ХС ЛПНП более 6,5 ммоль/л частота выявления мутации рецептора ЛПНП повышается в 3 раза).

Ограничения. Наше исследование носит пилотный описательный характер и обладает возможными ограничениями обсервационных экологических исследований, проводимых в клинических условиях ограниченной популяции. Малая частота встречаемости изучаемых признаков не позволяет вывести исследование по данной проблематике на уровень рандомизированного клинического испытания, но полученные пилотные результаты позволяют сформулировать гипотезы, которые в дальнейшем необходимо подтвердить или опровергнуть.

В предложенных шкалах молодые пациенты в связи с малочисленностью выборки объединены в группу «до 40 лет». Следует отметить, что полученный результат отражает не только особенности конкретной выбор-

ки пациентов, но и особенности популяции пациентов с гетерозиготной СГХС в целом: молодых пациентов является очень мало, несмотря на проведение каскадного скрининга в ряде семей, что может свидетельствовать о необходимом исследовании на перспективу – исследование популяции младше 20 лет отдельно и более детально, особенно в педиатрической практике.

Наше исследование не претендует на окончательность выводов и устойчивость границ найденных интервалов, но позволяет сделать это в первом приближении, чтобы, по мере накопления новых данных, уточнять и совершенствовать их.

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

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. Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S., et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol.* 2014;171(3):309-25.
2. Ray K.K., Hovingh G.K. Familial hypercholesterolemia: a common disease. *Eur Heart J.* 2016;37:1395-7.
3. Boytsov S.A., Kukharchuk V.V., Karpov Yu.A., et al. Subclinical atherosclerosis as a risk factor of cardiovascular events. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika.* 2012;11(3):82-6. (In Russ.) [Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А., и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* 2012;11(3):82-6].
4. Karpov Yu.A., Kukharchuk V.V., Boytsov S.A. Consensus statement of the Russian National Atherosclerosis Society (RNAS). Familial hypercholesterolemia in Russia: outstanding issues in diagnosis and management. *Ateroskleroz i Dislipidemii.* 2015;2(19):5-16. (In Russ.) [Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Бойцов С.А. Заключение совета экспертов Национального общества по изучению атеросклероза (НОА). Семейная гиперхолестеринемия в Российской Федерации: нерешенные проблемы диагностики и лечения. *Атеросклероз и Дислипидемии.* 2015;2(19):5-16].
5. Huijgen R., Hutten B.A., Kindt I., et al. Discriminative ability of LDL-cholesterol to identify patients with familial hypercholesterolemia: a cross-sectional study in 26,406 individuals tested for genetic FH. *Circ Cardiovasc Genet.* 2012;5(3):354-9.
6. Malyshev P.P., Rozkova T.A., Solovyeva E.Yu., et al. Phenotypical features of heterozygous form of familial hypercholesterolemia. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2007;9:34-8. (In Russ.) [Малышев П.П., Рожкова Т.А., Соловьева Е.Ю., и др. Фенотипические особенности гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии. *Терапевтический Архив.* 2007;9:34-8].
7. Lipoveckij B.M. Familial hypercholesterolemia in parents and children: frequency of inheritance, clinical manifestations, the severity of atherogenic shift. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal.* 2003;2:30-4. (In Russ.) [Липовецкий Б.М. Семейная гиперхолестеринемия у родителей и детей: частота наследования, клинические проявления, выраженность атерогенного сдвига. *Российский Кардиологический Журнал.* 2003;2:30-4].
8. Wald D.S., Bestwick J.P., Wald N.J. Child-parent screening for familial hypercholesterolaemia: screening strategy based on a meta-analysis. *BMJ.* 2007;335:599.
9. Starr B., Hadfield S. G., Hutten B.A., et al. Development of sensitive and specific age- and gender-specific low-density lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolaemia in cascade testing. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46:791-803.
10. Mabuchi H., Higashikata T., Nohara A., et al. Cutoff point separating affected and unaffected familial hypercholesterolemic patients validated by LDL-receptor genemutants. *J Atheroscler Thromb.* 2005;12:35-40.
11. Leitersdorf E., Van der Westhuyzen D.R., Coetzee G.A., Hobbs H.H. Two common low density lipoprotein receptor gene mutations cause familial hypercholesterolemia in Afrikaners. *J Clin Invest.* 1989;84:954-961.
12. Vuorio A.F., Turtola H., Piilhti K.M., et al. Familial hypercholesterolemia in the Finnish north Karelia. A molecular, clinical, and genealogical study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:3127-38.
13. Lahtinen A., Havulinna A., Jula A., et al. Prevalence and clinical correlates of familial hypercholesterolemia founder mutations in the general population. *Atherosclerosis.* 2015;238:64-9.
14. Igonina N.A., Zhuravleva E.A., Kondrasheva E.A., et al. The cholesterol level in Russian adults aged 20-70 years. *Ateroskleroz i Dislipidemii.* 2012;4:69-73. (In Russ.) [Игонова Н.А., Журавлева Е.А., Кондрашева Е.А., Торшина И.Г., Чащихина Е.В., Макарова Т.А., Копалева Л.Б., Сысоева С.Н. Уровень холестерина в популяции взрослого населения РФ 20-70 лет. *Атеросклероз и Дислипидемии.* 2012;4:69-73].

About the Authors:

Victoria A. Korneva - MD, PhD, Associate Professor, Department of Faculty Therapy, Phthysiology, Infectious Diseases and Epidemiology, Institute of Medicine, Petrozavodsk State University

Tatiana Y. Kuznetsova - MD, PhD, Associate Professor, Head of Department of Faculty Therapy, Phthysiology, Infectious Diseases and Epidemiology, Institute of Medicine, Petrozavodsk State University

Galina P. Tihova - Leading Mathematician, Forest Research Institute of Karelian Research Centre, Russian Academy of Sciences

Сведения об авторах:

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

Кузнецова Татьяна Юрьевна – д.м.н., заведующая кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии ПетрГУ

Тихова Галина Петровна – ведущий математик, Институт леса, Карельский научный центр РАН

Сравнительная клинко-экономическая оценка применения ривароксабана и апиксабана у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий

Сергей Владимирович Недогода*, Ирина Николаевна Барыкина,
Алла Сергеевна Саласюк, Виктория Олеговна Смирнова

Волгоградский государственный медицинский университет
Россия 400001, Волгоград, ул. Циолковского, 1

Цель. Сравнить экономическую эффективность применения прямых ингибиторов Ха фактора ривароксабана и апиксабана у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) и оценить влияние двух видов терапии на бюджет здравоохранения РФ.

Материал и методы. Проведен фармакоэкономический анализ с построением «дерева решений». Были определены затраты на схемы терапии с использованием ривароксабана и апиксабана, проведена оценка вероятности развития цереброваскулярных осложнений на фоне антикоагулянтной терапии, определены средние дополнительные затраты при развитии отрицательных клинических эффектов. В результате моделирования была определена средняя стоимость используемых схем терапии с учетом вероятности наступления всех клинических эффектов.

Результаты. По результатам выполненного фармакоэкономического исследования показано, что стратегия применения ривароксабана для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП является менее затратной – 49558,43 руб. на пациента в год. Затраты на стратегию применения апиксабана были на 0,15% выше, и составили 50027,57 руб. Сокращение затрат за год терапии в когорте из 1000 человек за счет снижения частоты возникновения цереброваскулярных осложнений при применении ривароксабана составило 469140 руб. по сравнению с лечением апиксабаном.

Заключение. При выборе стратегии фармакотерапии для профилактики инсультов у пациентов с неклапанной ФП применение ривароксабана является более эффективным и выгодным, чем применение апиксабана, с клинической и фармакоэкономической точек зрения.

Ключевые слова: фармакоэкономический анализ, фибрилляция предсердий, инсульт, ривароксабан, апиксабан.

Для цитирования: Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Смирнова В.О. Сравнительная клинко-экономическая оценка применения ривароксабана и апиксабана у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(1):45-50. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-45-50>

Clinical and Economical Comparison of Rivaroxaban and Apixaban Use in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation

Sergey V. Nedogoda*, Irina N. Barykina, Alla S. Salasiuk, Victoria O. Smirnova
Volgograd State Medical University. Tsiolkovsky ul. 1, Volgograd, 400001 Russia

Aim. To compare cost-effectiveness of the use of direct factor Xa inhibitors rivaroxaban and apixaban in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) and to assess the impact of the both therapies on the healthcare budget of Russian Federation.

Material and methods. Pharmacoeconomic analysis with "decision tree" modeling is performed. The costs of regimens using rivaroxaban and apixaban were calculated. Assessment of the likelihood of cerebrovascular complications during anticoagulant therapy was performed, and the average additional costs in development of adverse clinical effects were calculated. The average costs of treatment regimens used in view of the probability of occurrence of all the clinical effects, were calculated as a result of the modeling.

Results. The results of the pharmacoeconomic analysis shown, that the strategy of the use of rivaroxaban for stroke prevention in patients with non-valvular AF is less costly - 49558.43 rubles for one patient per year. The strategy of apixaban application costs higher by 0.15% (50027.57 rubles). Cost reduction for the year of rivaroxaban therapy in a cohort of 1000 patients was 469140 rubles due to decrease in the incidence of cerebrovascular complications in comparison with apixaban therapy.

Conclusion. When choosing pharmacotherapy strategy to prevent the stroke in patients with non-valvular AF rivaroxaban use is more effective, than the use of apixaban, from the clinical and pharmacoeconomic points of view.

Keywords: pharmacoeconomic analysis, atrial fibrillation, stroke, rivaroxaban, apixaban.

For citation: Nedogoda S.V., Barykina I.N., Salasiuk A.S., Smirnova V.O. Clinical and Economical Comparison of Rivaroxaban and Apixaban Use in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(1):45-50 (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-45-50>

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): nedogodasv@rambler.ru

Фибрилляция предсердий (ФП) – это наиболее частый тип нарушений ритма сердца, по данным эпидемиологических исследований встречающийся у 1-2% всего населения планеты [1,2]. При этом к 2050 г. ожидается удвоение количества пациентов с ФП [3,4]. Хо-

рошо известно, что наличие ФП увеличивает риск инсульта в 4-5 раз [5], и на основании оценок экспертов 20-30% всех инсультов обусловлено как раз наличием ФП [6]. При этом в данной статистике не учитываются многие случаи пароксизмальной ФП, поскольку они трудны в определении и статистической обработке. Данные национальных регистров инсульта показывают, что именно эти случаи недиагностированной или не-

Received / Поступила: 10.02.2017

Accepted / Принята в печать: 18.02.2017

достаточно леченной ФП являются причиной большинства случаев инсульта, приводящих к смертельным исходам или нетрудоспособности [7].

Инсульт является вторым по частоте «убийцей» людей во всем мире. В Российской Федерации (РФ) инсульт также стоит на втором месте среди причин смертности, уступая только инфаркту миокарда. Ежегодно 450000 человек в РФ переносят инсульт, фактически – это население большого города. По данным Всероссийского центра профилактической медицины в нашей стране от cerebrovasкулярных заболеваний умирает 25% мужчин и 39% женщин [8]. Частота инсульта колеблется от 460 до 560 случаев на 100000 населения, при этом летальность при ишемическом инсульте в среднем составляет 39%. Даже в таких крупных городах, как Москва количество случаев инсульта в течение уже длительного времени (почти 20 лет) не снижается меньше 36000 в год [9]. Следует подчеркнуть катастрофические последствия ишемического инсульта – до 80-87% больных умирают или остаются инвалидами, и только 10-13% пациентов полностью выздоравливают [10]. По данным Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ) 31% пациентов, перенесших инсульт, нуждаются в специальном уходе, 20% не могут самостоятельно ходить, и лишь 8% могут вернуться к прежней полноценной жизни. Но даже среди выживших больных у 50% в следующие 5 лет жизни происходит повторный инсульт.

Доля инсультов, связанных с ФП, составляет в среднем 15% и увеличивается с возрастом – до 23,5% у пациентов в возрасте старше 80 лет. Нелеченная ФП увеличивает риск первого инсульта на 5% в год, а повторного – на 12% в год. Кардиоэмболические инсульты, связанные с ФП, протекают тяжело, при них выше степень инвалидизации и выше количество неблагоприятных исходов в виде увеличения смертности. Летальность у лиц с ФП в первые 30 дней инсульта составляет около 25%, а в течение года умирает каждый второй пациент [11].

Большинство из этих случаев cerebrovasкулярных катастроф при ФП можно было бы предотвратить, если бы усилия были направлены на раннюю диагностику фибрилляции предсердий до возникновения инсульта, путем скрининга или выявления случаев заболевания и назначения всем пациентам с ФП с повышенным риском развития инсульта антикоагулянтной терапии [2, 7]. При этом клиническое течение ФП не столь важно для принятия решения о назначении антикоагулянтной терапии.

Антикоагулянтная терапия дает максимальную возможность снизить риск развития инсульта у пациентов с ФП. Согласно рекомендациям European Primary Care Cardiovascular Society (EPCCS, 2016), идеальная стратегия профилактики инсультов при ФП по умолчанию включает антикоагулянтную тромбопрофилактику для

всех пациентов с ФП, только если у них не определен действительно низкий риск тромбоэмболических осложнений с помощью простых валидизированных шкал оценки риска, например CHA₂DS₂-VASc. При оценке риска кровотечения с помощью шкалы HAS-BLED следует сосредоточить внимание на обратимых факторах риска кровотечения. И, наконец, пациенты нуждаются в поддержке со стороны врачей и различных других источников при старте лечения антикоагулянтами, чтобы обеспечить приверженность к терапии в долгосрочной перспективе [2]. Это тем более актуально, поскольку проблема ФП и связанных с ней случаев инсульта становится все более острой с увеличением продолжительности жизни. Так, по данным статистики, каждый 4 пациент старше 40 лет с ФП перенесет инсульт в течение оставшейся жизни [3].

Антагонисты витамина К, в частности, варфарин течение долгого времени являлись «золотым стандартом» антикоагулянтной терапии при неклапанной ФП. Так, варфарин снижает риск развития инсульта на 61–67%, в то время как прием ацетилсалициловой кислоты – всего на 24% [12].

Хотя благотворное влияние антикоагулянтной терапии на риск развития инсульта при ФП не вызывает сомнений, многие пациенты ее не получают, даже если их профиль риска в соответствии с настоящими рекомендациями предполагает обязательное назначение этой группы препаратов [2, 13, 14]. Это во многом обусловлено проблемами, связанными с лечением варфарином. Несмотря на высокую клиническую эффективность, варфарин имеет выраженное лекарственное и пищевое взаимодействие, требует сложного мониторинга МНО для поддержания его в пределах целевых значений, проблемы с достижением терапевтической дозировки, а также частые побочные реакции, наиболее распространенной из которых является кровотечение.

С появлением и широким распространением в клинической практике новых пероральных антикоагулянтов (НОАК), лишённых недостатков варфарина, возможности антикоагулянтной терапии при ФП значительно расширились. В связи с этим в большинство существующих рекомендаций по профилактике тромбоэмболий при ФП внесены дополнения, согласно которым считается целесообразным отдавать предпочтение НОАК вместо варфарина для профилактики инсульта при ФП. Применение НОАК, не требующих, в отличие от варфарина, контроля МНО и не имеющих выраженных пищевых и лекарственных взаимодействий, позволяет увеличить число пациентов, находящихся на антикоагулянтной терапии, и вследствие этого снизить частоту развития инсульта при ФП.

В настоящее время существуют 2 группы НОАК: прямые ингибиторы тромбина (дабигатран этаксилат) и прямые ингибиторы Ха фактора (ривароксабан,

аписабан). Их клиническая эффективность и безопасность в сравнении с варфарином была изучена в рандомизированных клинических исследованиях — ARISTOTLE [15], RE-LY [16], ROCKET-AF [17]. Прямых сравнительных исследований между НОАК к настоящему моменту не проводилось.

Согласно данным первого в мире крупного международного проспективного регистра реальной клинической практики The Global Anticoagulant Registry in the Field (GARFIELD-AF) [18], направленному на изучение клинических исходов у пациентов с ФП и назначаемой им терапии, доля применения НОАК неуклонно растёт. При этом в структуре назначений НОАК ингибиторы Ха фактора преобладают над прямыми ингибиторами тромбина вне зависимости от исходного риска кровотечений, оценивавшегося по шкале HAS-BLED, причем разрыв между ними проспективно увеличивается с течением времени. Так, если на старте наблюдения (2009-2011 гг) процент назначений ингибиторов Ха составлял около 2%, а прямых ингибиторов тромбина — 1,1%, то к моменту последнего опубликованного анализа, включившего данные за 2014-2015 гг, соотношение составило уже приблизительно 30% к 8% в пользу ингибиторов Ха фактора [19].

В связи с этим нами проведена фармакоэкономическая оценка эффективности применения ривароксабана и аписабана - двух современных НОАК, относящихся к одному фармакологическому классу (прямые ингибиторы Ха фактора) и являющихся, согласно мировой практике, наиболее часто назначаемыми НОАК у пациентов с неклапанной ФП [19].

Ривароксабан — первый таблетированный прямой ингибитор фактора Ха, который имеет быстрое начало действия, прогнозируемую фармакокинетику и фармакодинамику, фиксированную дозу, низкий потенциал взаимодействия с лекарственными средствами и пищевыми продуктами, а также не требует проведения рутинного мониторинга. Аписабан отличается от него главным образом необходимостью двукратного приема в день и меньшей биодоступностью. Ривароксабан также имеет большую доказательную базу — в исследованиях участвовали более 65 тыс. пациентов, что частично обуславливает его более частое назначение в реальной клинической практике.

Цель исследования. Сравнить экономическую эффективность применения прямых ингибиторов Ха фактора ривароксабана и аписабана у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) и оценить влияние на бюджет в условиях здравоохранения РФ.

Материал и методы

Первым этапом проведенного фармакоэкономического исследования был анализ эффективности, в про-

цессе которого был проведен информационный поиск клинических исследований по изучаемой тематике с целью выбора критериев эффективности для фармакоэкономического моделирования и поиска значений критериев эффективности для изучаемых препаратов. Информационный поиск был проведен в базах данных Embase и Pubmed, Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials. Поисковый запрос формировался по следующим ключевым словам: "rivaroxaban", "apixaban", "atrial fibrillation", "stroke".

В качестве источника данных для анализа использовались результаты ретроспективного наблюдательного исследования реальной клинической практики Real-world Evidence on Stroke prevention In patients with aTtrial Fibrillation in the United States (REVISIT-US) [20], недавно опубликованные на конгрессе Европейского кардиологического общества аритмологии.

Целью исследования была оценка эффективности и безопасности применения ривароксабана или аписабана в сравнении с варфарином для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП, которым впервые назначена антикоагулянтная терапия, в реальной клинической практике. Авторы провели анализ базы данных US Market Scan с 1 января 2012 г. по 31 декабря 2014 г. В качестве первичной конечной точки рассматривалась комбинация ишемический инсульт+внутричерепное кровотечение (ВЧК). Подобный выбор был сделан потому, что в реальной клинической практике это обеспечивает наибольшую вероятность того, что оба компонента будут закодированы наиболее точно и единообразно в медицинской документации, а ишемический инсульт и ВЧК обладают одинаково высокой значимостью, что позволяет оценить соотношение риск/польза.

Данные REVISIT-US показали уменьшение числа инсультов и внутричерепных кровотечений при сравнении ривароксабана с варфарином, но не аписабана с варфарином. Следует отметить, что в данном исследовании не проводилось прямое сравнение ривароксабана и аписабана, данные получены из сравнения эффективности данных препаратов с варфарином.

Для проведения анализа влияния на бюджет основным показателем эффективности рассматривалось снижение риска развития комбинированной конечной точки (ишемический инсульт+ВЧК) на фоне терапии. Для ривароксабана частота комбинированной конечной точки составила 0,95% в год, а для аписабана — 1,17% в год.

Стоимость лекарственных препаратов

В данном исследовании стоимость изучаемых лекарственных препаратов определялась по данным IMS Russia «Аудит государственных и муниципальных закупок лекарственных средств в РФ. Контракты» на аукцион-

Table 1. Data for calculating of average cost of 1 year of therapy the patient by study drugs

Таблица 1. Данные расчета средней стоимости года терапии 1 пациента сравниваемыми препаратами

МНН	Доза препарата в форме выпуска (мг)	Таблеток в упаковке (n)	Стоимость упаковки, (руб.)	Суточная доза (мг)	Прямые затраты на препарат в сут (руб.)	Прямые затраты на препарат в год (руб.)
Ривароксабан	20	28	2 585,00	20	96,89	35 364,85
Апиксабан	5	60	2 271,00	10	89,17	32 547,05

МНН – международное непатентованное наименование

ные цены тендеров по РФ за первый квартал 2016 г. Полученные данные использовались для расчета стоимости суточных доз препаратов (табл. 1).

При этом допускалось, что все пациенты получали медицинскую помощь в соответствии с Приказом Минздрава России от 28 декабря 2012 г. № 1622н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при фибрилляции и трепетании предсердий», поэтому затраты на остальное лечение ФП в обеих группах считались идентичными и не учитывались при расчетах.

Стоимость инсульта

Общий расход на 1 случай лечения инсульта с учетом прямых и непрямых затрат по данным РФ был подсчитан Гусевым Е.И. и соавт. [21]. Так, стоимость лечения одного больного, перенесшего инсульт, включая стационарное лечение, медико-социальную реабилитацию и вторичную профилактику, на 2007 г. составляла 127 тыс. руб., а непрямые расходы, оцениваемые по потере внутреннего валового продукта страны из-за преждевременной смертности, инва-

лидности и временной нетрудоспособности – 609 тыс. руб. в год [21].

Адаптировав эти данные к настоящему моменту с помощью пересчета на коэффициент инфляции за период с 2010 до 2015 г. по данным Росстата РФ [22] с помощью калькулятора учета инфляции [23], мы получили стоимость одного события: 1494 061,45 рублей в год.

Структура модели

Для клинико-экономической оценки ЛС в терапии ФП была использована «модель дерева решений». При построении модели опирались на рекомендации Международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR, 2002) [24] и ОСТ «Клинико-экономические исследования. Общие положения» от 27 мая 2002 г. N 163 [25].

В основу модели было положено крупное наблюдательное исследование REVISIT-US, включавшее более 57000 пациентов в США [20].

Фармакоэкономическая модель «дерева решений» была построена в среде MS Windows (MS Excel) таким образом, что в каждой из ветвей модели были про-

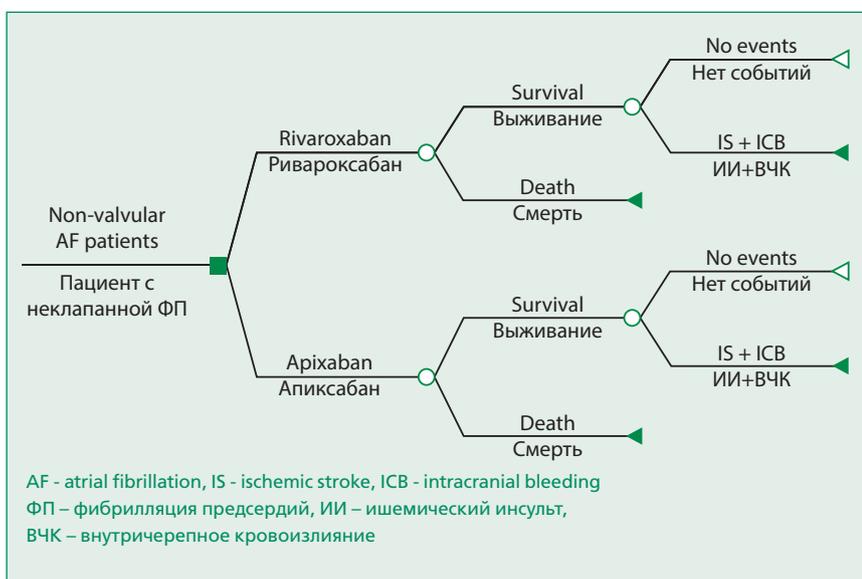


Figure 1. Schematic of "decision tree" model for determining the effectiveness of prevention of cerebrovascular events in patients with non-valvular AF

Рисунок 1. Схема модели «дерево решений» для определения эффективности профилактики цереброваскулярных осложнений у пациентов с неклапанной ФП

анализированы затраты и эффективность в группе из 1000 пациентов на 1 год терапии. Затем для каждой из групп была рассчитана стоимость лечения одного пациента (рис. 1). Терапию считали эффективной в случае отсутствия инсульта в период применения одного из лекарственных средств в течение курса терапии и неэффективной – при наступлении инсульта.

Модель начинали с выбора стартовой антикоагулянтной терапии для профилактики инсульта и системной тромбоземболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения: ривароксабан по 1 таблетке 20 мг 1 р/сут или апиксабан по 1 таблетке 5 мг 2 р/сут. Режим дозирования был сформирован в соответствии с инструкцией по применению лекарственных средств и клиническими исследованиями, используемыми в структуре моделирования.

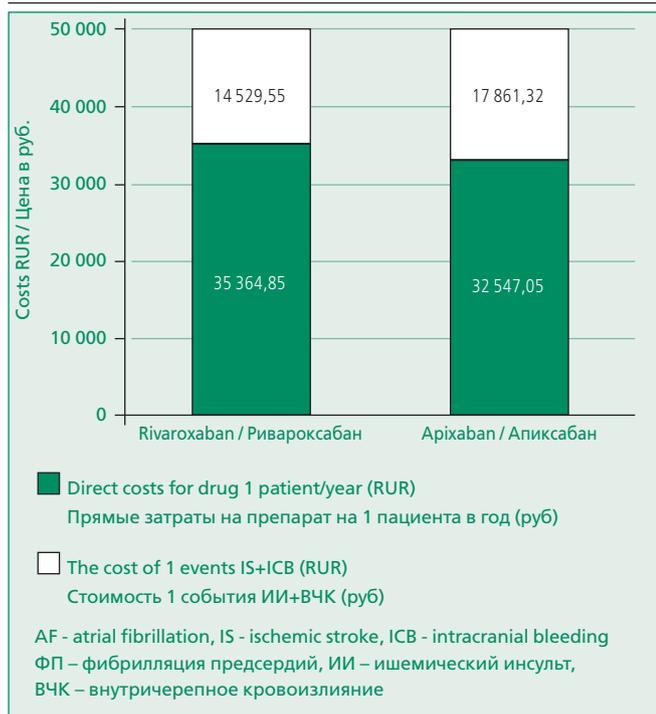


Figure 2. The cost of treatment of 1 patient with non-valvular AF per year for the compared strategies to prevent of cerebrovascular complications

Рисунок 2. Стоимость терапии 1 пациента с неклапанной ФП в год при применении сравниваемых стратегий профилактики cerebrovascularных осложнений.

Эффективность применения лекарственных средств оценивалась на конец периода моделирования (через 1 год). При неэффективности терапии пациентам оказывали специализированную медицинскую помощь в рамках Приказа Минздрава РФ от 29 декабря 2012 г. N 1740н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга».

Схематическое представление модели «дерева решений» для модели пациентов с ФП приведено на рис. 1.

Результаты и обсуждение

Результаты моделирования показали, что применение ривароксабана в сравнении с аписабаном для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП яв-

ляется более эффективной стратегией профилактики cerebrovascularных осложнений, что имеет важное медицинское и социальное значение (табл. 2).

Так, сокращение затрат за год терапии в когорте из 1000 человек препаратами сравнения за счет снижения частоты возникновения cerebrovascularных осложнений составило 469140 руб.

При этом затраты на лекарственный препарат были выше у ривароксабана, однако по итогам моделирования затраты на оказание специализированной медицинской помощи при возникновении cerebrovascularных осложнений при использовании ривароксабана были меньше, чем у аписабана (рис. 2).

Таким образом, при проведении курса терапии наименее затратной признана стратегия использования ривароксабана – 49558,43 руб. Затраты на стратегию применения аписабана были на 0,15% выше, и составили 50027,57 руб.

Анализ чувствительности

Односторонний анализ чувствительности показал, что частота развития случаев cerebrovascularных осложнений на фоне антикоагулянтной профилактики у пациентов с ФП имеет большее влияние на затраты, чем изменение стоимости препаратов сравнения.

Ограничения исследования. Основным ограничением исследования является то, что в основу модели получено американское исследование, а, как известно, американская популяция очень специфична по расово-этническому составу, что отражается на результатах лечения многими медикаментозными препаратами.

По результатам выполненного фармакоэкономического исследования показано, что стратегия применения ривароксабана для профилактики инсульта у пациентов с ФП является менее затратной, чем стратегия с применением аписабана: 49558,43 и 50027,57 руб. на 1 пациента в год соответственно.

За счет снижения частоты возникновения cerebrovascularных осложнений в когорте из 1000 человек сокращение затрат за год терапии ривароксабаном вместо аписабана при использовании ривароксабана составит 469140 руб.

Table 2. The results of modeling

Таблица 2. Результаты моделирования

МНН	Прямые затраты на препарат на 1 пациента в год (руб.)	Прямые затраты на препарат в когорте 1000 чел/год (руб.)	Стоимость возникновения события (ИИ+ВЧК) в когорте 1000 чел/год (руб.)	Стоимость возникновения 1 события (ИИ+ВЧК) (руб.)	Общая стоимость терапии на 1 пациента в год (руб.)
Ривароксабан	35 364,85	35 364 850	14 529 550	14 529,55	49 558,43
Аписабан	32 547,05	32 547 050	17 861 320	17 861,32	50 027,57

МНН – международное непатентованное наименование, ИИ – ишемический инсульт, ВЧК – внутричерепное кровоизлияние

Заключение

При выборе стратегии фармакотерапии для профилактики инсультов у пациентов с неклапанной ФП применение ривароксабана является более эффективным и выгодным, чем применение апиксабана, с клинической и фармакоэкономической точек зрения. Ожидаемая экономическая выгода для государства вследствие предотвращенных случаев инсульта при при-

менении ривароксабана больше по сравнению с апиксабаном.

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. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention. *JAMA*. 2001;285(18):2370-5.
2. Hobbs F.R., Taylor C.J., Jan Geersing G., et al. Group on behalf of the EPCCS (EPCCS) S working. European Primary Care Cardiovascular Society (EPCCS) consensus guidance on stroke prevention in atrial fibrillation (SPAF) in primary care. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(5):460-73.
3. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M., et al. Heart disease and stroke statistics-2011 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(4):e18-e209.
4. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y.H., et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-429.
5. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8.
6. Ericson L., Bergfeldt L., Bjrholt I. Atrial fibrillation: The cost of illness in Sweden. *Eur J Heal Econ*. 2011;12(5):479-87.
7. Freedman V., Potpara T.S., Lip G.Y.H. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10046):806-17.
8. Parfenov V.A., Verbitskaya S.V. The risk factors and prevention of stroke in atrial fibrillation. *Nevrologija, Neijropsihiatrija, Psihosomatika*. 2014;(3):55-60. (In Russ.) [Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Факторы риска и профилактика инсульта при фибрилляции предсердий. *Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика*. 2014;(3):55-60].
9. Muraveva V.N., Karpova E.N. Modern concepts of risk factors and prevention of stroke (literature review). *Mezhdunarodnyj Zhurnal Eksperimentalnogo Obrazovanija*. 2014;(3-2):59-64. (In Russ.) [Муравьева В.Н., Карпова Е.Н. Современные представления о факторах риска и профилактики ОНМК (обзор литературы). *Международный Журнал Экспериментального Образования*. 2014;(3-2):59-64].
10. Skvorcova V.I., Alekseeva G.S., Trifonova N.J. Analysis of medical organizational measures for prevention of strokes and rehabilitation of post-stroke conditions at the present stage. *Socialnye Aspekty Zdorov'ja Naselenija*. 2013;29(1):2. (In Russ.) [Скворцова В.И., Алексеева Г.С., Трифонова Н.Ю. Анализ медико-организационных мероприятий по профилактике инсультов и реабилитации постинсультных состояний на современном этапе. *Социальные Аспекты Здоровья Населения*. 2013;29(1):2].
11. Maksimov R.S., Dmitrieva R.V., Deomidov E.S., Maksimova I.D. Prevention of stroke in atrial fibrillation in the elderly. *Byulleten' Meditsinskih Internet-konferentsij*. 2015;5(3):176-8. (In Russ.) [Максимов Р.С., Дмитриева Р.В., Деомидов Е.С., Максимова И.Д. Профилактика инсульта при фибрилляции предсердий у пожилых пациентов. *Бюллетень Медицинских Интернет-конференций*. 2015;5(3):176-8].
12. Bjorck S., Palaszewski B., Friberg L., Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke*. 2013;44(11):3103-8.
13. Friberg L., Hammar N., Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: Report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2010;31(8):967-75.
14. 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.
15. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
16. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.
17. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
18. Kakkar A.K., Mueller I., Bassand J.P., et al. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD). *Am Heart J*. 2012;163(1):13-9.
19. Camm A.J., Ambrosio G., Atar D., et al. Evolving antithrombotic treatment patterns in patients with newly diagnosed atrial fibrillation in GARFIELD-AF. *Eur Heart J*. 2015;36:745-6.
20. Coleman C.I., Antz M., Bowrin K., et al. Real-world evidence of stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation in the United States: the REVISIT-US study. *Curr Med Res Opin*. 2016;1-7.
21. Gusev E.I., Skvorcova V.I., Stahovskaja L.V. The problem of stroke in the Russian Federation: the time of active cooperative action. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2007;107(8):1-11. (In Russ.) [Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. *Журнал Неврологии и Психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007;107(8):1-11].
22. The effectiveness of the Russian economy. Federal State Statistics Service. Available at: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/efficiency/. Checked by Feb 2, 2017. (In Russ.) [Эффективность экономики России. Федеральная служба государственной статистики. Доступно на: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/efficiency/. Дата доступа: 02.02.2017].
23. Inflation Calculator. http://уровень-инфляции.рф/инфляционные_калькуляторы.aspx. Checked by: Feb 01, 2017. (In Russ.) [Инфляционный калькулятор. http://уровень-инфляции.рф/инфляционные_калькуляторы.aspx. Дата доступа: 01.02.2017].
24. Weinstein M.C., O'Brien B., Hornberger J., et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: Report of the ISPOR task force on good research practices - Modeling studies. *Value Heal*. 2003;6(1):9-17.
25. The Industry Standard "The clinical and economic studies. General The "Order of the RF Ministry of Health from 27.05.2002 №163 with IST 91500.14.0001-2002. (In Russ.) [Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 №163 вместе с ОСТ 91500.14.0001-2002].

About the Authors:

Sergey V. Nedogoda – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy and Endocrinology, Faculty of Advanced Medical Education, Volgograd State Medical University

Irina N. Barykina – MD, PhD, Assistant, Chair of Therapy and Endocrinology, Faculty of Advanced Medical Education, Volgograd State Medical University

Alla S. Salasiuk – MD, PhD, Assistant, Chair of Therapy and Endocrinology, Faculty of Advanced Medical Education, Volgograd State Medical University

Victoria O. Smirnova – MD, Fellow, Chair of Therapy and Endocrinology, Faculty of Advanced Medical Education, Volgograd State Medical University

Сведения об авторах:

Недогода Сергей Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ВолГМУ

Барыкина Ирина Николаевна – к.м.н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ВолГМУ

Саласюк Алла Сергеевна – к.м.н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ВолГМУ

Смирнова Виктория Олеговна – аспирант кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ВолГМУ

Результаты госпитального применения рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Валерий Борисович Костогрыз*

Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака
Украина 83045, Донецк, Ленинский просп., 47

Цель. Мониторинг эффективности и безопасности госпитального применения рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST.

Материал и методы. Рекомбинантная неиммуногенная стафилокиназа вводилась на госпитальном этапе лечения 93 больным с ОИМ с подъемом сегмента ST с последующей клинико-электрокардиографической оценкой и ангиографической верификацией степени кровотока в инфаркт-зависимой коронарной артерии, при этом учитывались геморрагические осложнения, аллергические реакции, госпитальная летальность.

Результаты. При контроле электрокардиограммы через 90 мин от первого болюса рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы отмечено снижение сегмента ST к изолинии более 50% у 93,5% больных, внутримозговые и немозговые большие и малые кровотечения отсутствовали, аллергические реакции не наблюдались. В группе больных, которым выполнялась коронароангиография (n=15), визуализирован антеградный кровоток TIMI 3 в 100% случаев. Госпитальная летальность составила 6%.

Заключение. Современный тромболитический препарат рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы показал высокую эффективность восстановления кровотока в инфаркт-зависимой коронарной артерии и геморрагическую безопасность, удобен в применении при болюсном введении.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, тромболитическая терапия, рекомбинантная неиммуногенная стафилокиназа.

Для цитирования: Костогрыз В.Б. Результаты госпитального применения рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(1):51-54. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-51-54>

Results of Hospital Use of Recombinant Non-Immunogenic Staphylokinase in Patients with ST-Elevated Myocardial Infarction

Valeriy B. Kostogryz*

Institute of Emergency and Reconstructive Surgery. Leninsky prosp. 47, Donetsk, 83045 Ukraine

Aim. To assess effectiveness and safety of the hospital use of recombinant non-immunogenic staphylokinase in patients with acute ST-elevated myocardial infarction (STEMI).

Material and methods. Recombinant non-immunogenic staphylokinase was administered during in-hospital stage of treatment of 93 patients with acute STEMI, followed by clinical and electrocardiographic assessment and angiographic verification of the degree of blood flow in the infarct-related coronary artery. Hemorrhagic complications, allergic reactions, and hospital mortality were also considered.

Results. When monitoring electrocardiogram after 90 minutes from the first bolus of recombinant non-immunogenic staphylokinase, the decrease of ST segment by 50% to the isoline was found in 93.5% of patients. Intracranial and extra brain major and small bleedings were not observed, as well as allergic reactions. In the group of patients who underwent coronary angiography (n=15), antegrade blood flow TIMI 3 was visualized in 100% of cases. Hospital mortality was 6%.

Conclusion. Modern thrombolytic drug of recombinant non-immunogenic staphylokinase demonstrated high effectiveness in recovery of blood flow in the infarct-related coronary artery, hemorrhagic safety, and easy to use in the bolus administration.

Keywords: acute ST-elevated myocardial infarction, thrombolytic therapy, recombinant non-immunogenic staphylokinase.

For citation: Kostogryz V.B. Results of Hospital Use of Recombinant Non-Immunogenic Staphylokinase in Patients with ST-Elevated Myocardial Infarction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(1):51-54 (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-51-54>

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kostvalerij@yandex.ru

Received / Поступила: 05.02.2017

Accepted / Принята в печать: 17.02.2017

В реальных условиях деятельности учреждений здравоохранения конкретных территориальных систем существующая организация скорой и неотложной медицинской помощи больным острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпСТ) оставляет выбор метода коронарной реперфузии [1]. Принимая во внимание тот факт, что определяющим фактором успешной реперфузии миокарда является максимально быстрое уменьшение времени от начала болевого приступа до начала реперфузионного лечения, а также доказанный приоритет метода первичного чрескожного коронарного вмешательства (ПЧКВ) у больных ОИМпСТ и отсутствие, по разным причинам, доступности ПЧКВ для большинства больных ОИМпСТ, важное значение приобретает метод тромболитической терапии (ТЛТ) [2]. При этом эффективность ТЛТ зависит от используемого тромболитического препарата, который по своим основным характеристикам должен быть, в первую очередь, безопасным, с отсутствием или максимально низким риском геморрагических осложнений, в том числе – внутричерепных кровотечений, отсутствием побочных и аллергических реакций, эффективным с верифицированной коронарной реперфузией в максимально большом проценте случаев, удобным в применении болюсным введением, что способствует раннему началу реперфузии миокарда, и, конечно же, экономически доступным для населения. В настоящее время наряду с наиболее изученными тромболитическими препаратами, такими как стрептокиназа, рекомбинантная альтеплаза, тенектеплаза все более широко применяется рекомбинантная неиммуногенная стафилокиназа [3-5]. С 2015 г. рекомбинантная неиммуногенная стафилокиназа стала использоваться в качестве ТЛТ на госпитальном этапе лечения больных ОИМпСТ в клиниках нашего региона.

Цель исследования: мониторинг эффективности и безопасности госпитального применения рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы у больных ОИМпСТ.

Материал и методы

Мониторинг эффективности и безопасности тромболитического препарата рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы (Фортелизин) за период с сентября 2015 г. по сентябрь 2016 г. охватил 93 больных ОИМпСТ.

Все больные госпитализированы в первые 6 час от начала ангинозной боли. Всем больным на госпитальном этапе лечения проводилась ТЛТ тромболитическим препаратом рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы, согласно инструкции по зарегистрированной схеме, двукратным внутривенным болюсным введением: 1-й болюс 10 мг и через 30 мин – 2-й болюс 5 мг. Согласно рекомендациям по лече-

нию ОИМпСТ на догоспитальном этапе больные получили ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 150-300 мг. Больным на догоспитальном этапе внутривенно болюсно вводился нефракционированный гепарин (НФГ) 60 ЕД/кг (не более 4000 ЕД). На госпитальном этапе лечения применялась сопутствующая антитромботическая терапия: в первые сут ОИМпСТ клопидогрел 300 мг, у больных старше 75 лет – 75 мг/сут, далее все больные ежедневно получали двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТ) – клопидогрел 75 мг/сут и АСК 100 мг/сут. Не позднее 30 мин после начала ТЛТ всем больным в возрасте менее 75 лет подкожно вводился низкомолекулярный гепарин (НМГ) – эноксапарин из расчета 1 мг/кг каждые 12 час от 2 до 8 сут, в возрасте старше 75 лет – 0,75 мг/кг каждые 12 час. Согласно фармакоинвазивному подходу к лечению больных ОИМпСТ в первые 3-24 часа 15 больным выполнена коронароангиография (КАГ). В случаях выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием инфаркт-связанной коронарной артерии (КА) больные в возрасте менее 75 лет перед ЧКВ получали дополнительно 300 мг клопидогрела, далее получали ДАТ. После ЧКВ подкожное введение эноксапарина прекращали. Также все больные по показаниям получали стандартную медикаментозную терапию согласно рекомендациям: β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины и др.

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет; инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ на 0,1 мВ в двух смежных отведениях; возможность начать ТЛТ не позднее 6 час от первых симптомов ОИМпСТ; невозможность выполнения ПЧКВ в течение 120 мин от первого медицинского контакта с больным; наличие подписанного больным информированного согласия.

Критериями исключения были абсолютные противопоказания к ТЛТ: перенесенный геморрагический инсульт или инсульт неустановленной этиологии любой давности; ишемический инсульт в предшествующие 6 мес; черепно-мозговая травма, опухоль, атриовентрикулярная мальформация; недавняя (в предшествующие 3 нед) большая травма, операция, черепно-мозговая травма; желудочно-кишечное кровотечение в течение последнего месяца; активное кровотечение за исключением мenses; расслоение аорты; некомпрессионная пункция в течение 24 час (биопсия печени, люмбальная пункция). При принятии решения о применении ТЛТ учитывались также относительные противопоказания к ТЛТ: транзиторная ишемическая атака в предшествующие 6 мес; терапия оральными антикоагулянтами; рефрактерная артериальная гипертензия ($>180/110$ мм рт. ст.); беременность и первая нед после родов; прогрессирующие заболевания пече-

ни; инфекционный эндокардит; активная пептическая язва; длительная травматическая реанимация; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; острый перикардит; пункция неперезжимаемых сосудов; тромбоз глубоких вен нижних конечностей.

Критерии эффективности тромболитической терапии

Через 90 мин после начала ТЛТ у всех больных ОИМпСТ по ЭКГ оценивались косвенные признаки реперфузии миокарда (уменьшение подъема ST на 50% и более в информативных отведениях). При наличии признаков реперфузии миокарда через 3-24 часа после ТЛТ с целью верификации антеградного кровотока в инфаркт-связанной КА в соответствии с классификацией TIMI у 15 больных выполнена КАГ. Малое количество выполнения КАГ связано с ситуационными техническими и логистическими возможностями. Анализировались следующие показатели: время от начала болевого синдрома до введения тромболитического препарата (время «боль-игла»), частота реперфузии миокарда по данным ЭКГ (снижение сегмента ST к изолинии на 50% и более), степень восстановления коронарного кровотока по данным КАГ в соответствии с классификацией TIMI, частота геморрагических осложнений (геморрагический инсульт, большие и малые немозговые кровотечения, кровотечения, потребовавшие переливание крови), аллергические реакции, госпитальная летальность.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием SPSS 15.0. Использовались методы описательной статистики. Данные представлены в виде долей (%).

Результаты

Средний возраст больных ОИМпСТ составил 60 лет (от 33 до 89 лет), старше 75 лет было 12 человек. Мужчины составили 74% от общего числа больных. По локализации инфаркта больные распределились почти поровну (передний – 44, задний – 49).

Признаки реперфузии миокарда по данным контрольной ЭКГ через 90 мин от начала ТЛТ были отмечены у 87 больных из 93 больных, что составило 93,5%, при этом отмечено снижение сегмента ST к изолинии более 50%. У всех больных до момента регистрации контрольной ЭКГ в разные сроки отмечено купирование болевого синдрома. Учитывая отсутствие болей и положительную динамику, ЭКГ ТЛТ признана эффективной.

В инвазивной группе больных (n=15), которым выполнялась КАГ, в 100% случаев в инфаркт-связанной КА визуализирован антеградный кровоток TIMI 3. В этой группе больных также отмечено снижение сегмента ST ЭКГ к изолинии более чем на 50%.

Частота внутричерепных кровотечений – 0%, больших и малых немозговых кровотечений – 0%, переливание крови – 0%. Аллергические реакции – 0%. Госпитальная летальность составила 6%, причина госпитальной летальности – кардиогенный шок.

Обсуждение

В настоящее время на кардиологических форумах и в медицинских печатных изданиях практически не обсуждается проблема госпитальной ТЛТ у больных ОИМпСТ ввиду доказанной эффективности и преимуществ догоспитального тромболитизиса. Однако не во всех территориальных системах существует возможность выполнения ПЧКВ либо ТЛТ на догоспитальном этапе. Следует сказать, что общепринятое разделение догоспитального и госпитального тромболитизиса является весьма условным. Так как ключевым фактором эффективной реперфузии миокарда является максимально быстрое сокращение времени от начала болевого приступа до начала реперфузионного лечения, важное значение приобретает время «боль-игла». В случаях, когда ТЛТ невозможно выполнить на догоспитальном этапе лечения больного ОИМпСТ, необходимо оказать неотложную симптоматическую помощь и максимально быстро доставить больного в клинику, располагающую тромболитическим препаратом и применением, в идеале, фармакоинвазивного лечения. В настоящем исследовании время «боль-игла» составило 152 мин., что на 35% больше, чем при проведении догоспитальной ТЛТ в исследовании STREAM [1], где время «боль-игла» составило 100 мин. Указанные данные говорят о необходимости оснащения бригад скорой медицинской помощи, поликлинических отделений, сельских амбулаторий, терапевтических и кардиологических стационаров тромболитическими препаратами с болюсным введением для максимально раннего начала реперфузионного лечения.

Полученные госпитальные результаты в группе применения рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы у больных ОИМпСТ, принимая во внимание время «боль-игла» 152 мин., свидетельствуют о высокой эффективности данного тромболитического препарата. Эффективность любого тромболитического препарата тесно связана с его геморрагической безопасностью. У правильно отобранных больных ОИМпСТ для ТЛТ польза намного превосходит риск геморрагических осложнений, поэтому всегда важно учитывать абсолютные и относительные противопоказания к ТЛТ, сопутствующую антитромбоцитарную и антикоагулянтную терапию, а также временные промежутки.

Важно отметить особенность режима сопутствующей антикоагулянтной терапии у данной группы больных, когда на догоспитальном этапе применяется внутривенный болюс НФГ, а далее на госпитальном этапе – подкожное

введение НМГ эноксапарина, что само по себе не является стандартным подходом. Однако в известном исследовании ExTRACT-TIMI 25 приведена схема перехода с уже введенного внутривенно болюсно НФГ 4000 ЕД менее чем 3 часа назад на подкожное введение эноксапарина без предшествующего внутривенного болюса эноксапарина в дозе 30 мг (0,3 мл). В случаях, когда на догоспитальном этапе уже введен болюс НФГ, когда в стационаре в дальнейшем нет технической возможности контроля активированного частичного тромбопластинового времени, и последующая внутривенная инфузия НФГ опасна геморрагическими осложнениями, переход на подкожное введение эноксапарина без предшествующего болюса эноксапарина становится целесообразной необходимостью, сопутствующей антикоагулянтной терапии. При этом в исследуемой группе больных не отмечено как геморрагических осложнений, так и ретромбоза инфаркт-связанной КА.

Известно, что во многом риск геморрагических осложнений определяется преимущественно фибрин-селективностью тромболитического препарата. Отсутствие геморрагических осложнений в группе больных ОИМпСТ, получивших рекомбинантную неиммуногенную ста-

филокиназу, указывает на высокую фибринселективность этого препарата. Эти факты подтверждают существенные преимущества ТЛТ у больных ОИМпСТ. На основании полученных результатов мониторинга логично предположить, что тромболитический препарат рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы может стать альтернативой известным тромболитическим препаратам с болюсным введением.

Заклучение

Применяемый на госпитальном этапе лечения больных ОИМпСТ тромболитический препарат рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы показал высокую эффективность восстановления кровотока в инфарктсвязанной КА и геморрагическую безопасность, удобен в применении в связи с болюсным введением.

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана ООО СупраГен, что никоим образом не повлияло на собственное мнение автора.

Disclosures. Help to publish of the article was provided by LLC SupraGen, but it did not affect own opinion of the author.

References / Литература

1. Armstrong P.W., Gershlick A.H., Goldstein P., et al. STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2013; 368:1379-87.
2. Bates E.R. Evolution From Fibrinolytic Therapy to a Fibrinolytic Strategy for Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation.* 2014;130:1133-5.
3. Bondarenko L.A., Rudakova L.E., Rahmattulov F.K., et al. Clinical results of thrombolysis with tenecteplase and alteplase in patients with myocardial infarction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2012;8(5):685-90. (In Russ.) [Бондаренко Л.А., Рудакова Л.Е., Рахматулов Ф.К., и др. Клинические результаты тромболитической терапии Аппеллазой и Тенектеплазой у больных инфарктом миокарда. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2012;8(5):685-90].
4. Maksimenya G.G., Karman A.D. Clinico-pharmacological characteristics of drugs for thrombolysis. *Voenная Meditsina.* 2015;2(35):114-21. (In Russ.) [Максименя Г.Г., Карман А.Д. Клинико-фармакологическая характеристика препаратов для проведения тромболиза. *Военная Медицина.* 2015;2(35):11-121].
5. Markin S.S., Semenov A.M., Markov V.A., et al. The trial of new made in Russia thrombolytic Fortelyzin in patients with acute myocardial infarction. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal (Tomsk).* 2012;27(1):27-32. (In Russ.) [Маркин С.С., Семенов А.М., Марков В.А., и др. Исследование нового отечественного тромболитического препарата Фортелизин у больных с острым инфарктом миокарда. *Сибирский Медицинский Журнал (Томск).* 2012;27(1):27-32].

About the Author:

Valeriy B. Kostogryz – MD, Cardiologist, Department of Emergency Cardiology and Thrombolysis, Institute of Emergency and Reconstructive Surgery named after V.C. Husak

Сведения об авторе:

Костогрыз Валерий Борисович – врач-кардиолог, отделение неотложной кардиологии и тромболиза, Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Анализ лечения больных с острым инфарктом миокарда до развития референсного события и до выписки из стационара: данные регистра (г. Хабаровск). Часть 2

Людмила Николаевна Малай¹, Сергей Юрьевич Марцевич²,
Людмила Васильевна Солохина¹, Юлия Михайловна Бухонкина³,
Кирилл Евгеньевич Пошатаев⁴, Наталья Викторовна Гараева⁴,
Александр Яковлевич Лецкин⁴

¹ Дальневосточный государственный медицинский университет
Россия 680000, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35

² Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Россия 101990, Москва, Петроверигский переулок, 10

³ Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения Министерства здравоохранения
Хабаровского края. Россия 680009, Хабаровск, ул. Краснодарская, 9

⁴ Краевая клиническая больница № 2. Россия 680030, Хабаровск, ул. Павловича, 16

Цель. Изучить медикаментозное лечение пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) до госпитализации в стационар г. Хабаровска, обладающего возможностью проведения первичных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), медикаментозную и инвазивную терапию до выписки из стационара, а также госпитальные исходы по данным регистра ОИМ.

Материал и методы. В регистр внесены сведения о 321 пациенте, последовательно госпитализированных в региональный сосудистый центр г. Хабаровска. 177 (55,1%) пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST (ОИМпST); 135 (42,1%) – с ОИМ без подъема сегмента ST (ОИМбпST), 9 пациентов с ранним рецидивом ОИМ и ранней постинфарктной стенокардией (2,8%).

Результаты. До референсного ОИМ частота приема статинов была 13,7%, блокаторов ренини-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – 29,3%, ацетилсалициловой кислоты – 28,7%, бета-адреноблокаторов – 25%. Оральными антикоагулянтами лечились 7 из 41 пациента с фибрилляцией предсердий (ФП) (17%).

141 пациент (79,6%) с ОИМпST подверглись процедуре чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ): первичному ЧКВ – 82,3%, отсроченному ЧКВ – 17,7%. ЧКВ со стентированием коронарных артерий проведено у 86,5% пациентов с ОИМпST. Частота ЧКВ при ОИМбпST составила 42%: первичное ЧКВ – 43,9%, отсроченное ЧКВ – 56,1%. ЧКВ со стентированием – 43,9%. Пол и возраст пациентов не влияли на выбор тактики реваскуляризации при ОИМпST и ОИМбпST ($p > 0,05$).

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) назначена 86,9% пациентов, прямые антикоагулянты – 91,2%, статины – 97,2%, бета-адреноблокаторы – 88,5%, блокаторы РААС – 90,6%. Общая летальность при ОИМпST составила 15,2%, при ОИМбпST – 1,5%. Летальность среди пациентов без ЧКВ была выше при ОИМпST чем при ОИМбпST ($p < 0,001$). Летальность среди пациентов с ОИМпST при инвазивной реперфузии была в 3,3 раза ниже по сравнению с группой без ЧКВ ($p < 0,001$).

Заключение. Регистр продемонстрировал крайне низкую степень охвата больных современными лекарственными препаратами, влияющими на прогноз, до референсного ОИМ. Лечение ОИМ в ЧКВ-центре характеризуется высокой частотой первичного ЧКВ, ДАТТ, применения энкоксапарина, высокодозовой терапии статинами.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, регистр, лечение, госпитальные исходы.

Для цитирования: Малай Л.Н., Марцевич С.Ю., Солохина Л.В., Бухонкина Ю.М., Пошатаев К.Е., Гараева Н.В., Лецкин А.Я. Анализ лечения больных с острым инфарктом миокарда до развития референсного события и до выписки из стационара: данные регистра (г. Хабаровск). Часть 2. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(1):55-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-55-62>

Evaluation of Treatment of Patients with Acute Myocardial Infarction before Reference Event and before Discharge from the Hospital: Register Data (Khabarovsk City). Part 2

Lyudmila N. Malay¹, Sergey Yu. Martsevich², Ludmila V. Solokhina¹, Yulia M. Bukhonkina³, Kirill E. Poshatayev⁴,
Natali B. Garayeva⁴, Alexander Ya. Letskin⁴

¹ Far Eastern State Medical University. Muravieva-Amurskogo ul. 35, Khabarovsk, 680000 Russia

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

³ Postgraduate Institute for Public Health Workers, Public Health Ministry of Khabarovsk Region. Krasnodarskaya ul. 9, Khabarovsk, 680009 Russia

⁴ Regional Clinical Hospital № 2. Pavlovich ul. 1b, Khabarovsk, 680030 Russia

Aim. To study a treatment of patients with acute myocardial infarction (AMI) before and during hospitalization in a Khabarovsk hospital, which has an opportunity of primary percutaneous coronary intervention (PCI), as well as hospital outcomes according to the AMI Register.

Material and methods. 321 patients consecutively hospitalized in the Khabarovsk Regional Vascular Center were included into AMI Register: 177 patients with ST-segment elevation AMI (STEMI; 55.1%); 135 patients - non-ST-segment elevation AMI (non-STEMI; 42.1%); 9 patients with early recurrence of AMI and early post-infarction stenocardia (2.8%).

Results. Before reference AMI a frequency of administration of statins was 13.7%, angiotensin-renin blockers – 29.3%, acetylsalicylic acid – 28.7%, beta-blocker – 25%. Among patients with atrial fibrillation only 7 ones (17%) were treated with oral anticoagulants.

141 patients (79.6%) with STEMI underwent PCI procedure: primary PCI – 82.3% and delayed PCI – 17.7%. PCI with coronary stenting was performed in 86.5% of patients with STEMI. Frequency of PCI in non-STEMI patients was 42%: primary PCI – 43.9%, delayed PCI – 56.1%, PCI with coronary stenting – 43.9%. Gender and age of the patients did not influence the choice of tactics of revascularization in STEMI and non-STEMI (PCI(+), PCI(-), PCI with coronary stenting) ($p < 0.05$).

Medication in hospital: double antithrombotic therapy (DATT) was prescribed in 86.9% of patients; direct anticoagulants – in 91.2%, statins – in 97.2%, beta-blockers – in 88.5%; renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors – in 90.6%. A total lethality in STEMI was 15.2%, and in non-STEMI – 1.5%. Lethality in PCI-negative patients with STEMI was higher than this in patients with non-STEMI ($p < 0.001$). In STEMI patients lethality was 3.3 times lower in PCI-positive patients in comparison with PCI-negative patients.

Conclusion. AMI Register demonstrated that before reference AMI very few patients were covered with modern medicines influencing prognosis. AMI hospital treatment in Khabarovsk Regional Vascular Center was characterized by a high rate of primary PCI, DATT, enoxaparin, and high-dose statin therapy.

Keywords: acute myocardial infarction, register, treatment, hospital outcomes.

For citation: Malay L.N., Martsevich S.Yu., Solokhina L.V., Bukhonkina Y.M., Poshatayev K.E., Garayeva N.B., Letskin A.Ya. Evaluation of Treatment of Patients with Acute Myocardial Infarction before Reference Event and before Discharge from the Hospital: Register Data (Khabarovsk City). Part 2. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(1):55-62 (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-55-62>

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): l-malay@rambler.ru

Received / Поступила: 24.10.2016

Accepted / Принята в печать: 21.11.2016

Введение

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) остается одним из наиболее тяжелых осложнений ишемической болезни сердца (ИБС) и характеризуется высоким уровнем смертности и инвалидизации [1, 2]. Открытие основных причин и механизмов формирования острого коронарного синдрома (ОКС) позволило внедрить целую систему диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий, реализация которых существенно снизила риск неблагоприятных исходов при данной нозологии.

Важно отметить, что внедрение каждого из новых методов лечения (ацетилсалициловая кислота, бета-адреноблокаторы, тромболитики, статины, ангиопластика, коронарное стентирование) сопровождалось снижением летальности (табл. 1).

Оценке качества лечения больных, перенесших ОИМ, было посвящено достаточное количество регистров, как зарубежных [4-6], так и отечественных [7-11]. Регистры являются точным методом, позволяющим получить информацию о том, насколько правильно организована система оказания помощи больным ОКС как в отдельных регионах, так и в отдельных лечебных учреждениях.

Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших ОИМ) проводилось в «дореперфузионную» эру лечения в течение 3-х лет на территории Люберецкого района Московской области [12, 13]. Одной из задач данного регистра было изучение лекарственной терапии до и во время рефе-

ренсного ОИМ, ее влияния на госпитальные и отдаленные исходы. В 2012 г. был организован Московский регистр ОКС с оценкой отдаленных исходов ОИМ через 6 мес, а в 2015 г. – общероссийский регистр ОКС «Рекорд 3» с участием 41% и 55% «инвазивных» стационаров, соответственно [14-16].

В данной части работы приводится анализ медикаментозного лечения до референсного ОИМ, оценка лекарственной и реперфузионной терапии во время госпитализации в центр чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) г. Хабаровск, а также анализ частоты назначения при выписке лекарственных препаратов с доказанным влиянием на отдаленный прогноз.

Материал и методы

Организован регистр пациентов с верифицированным ОИМ и ранними осложнениями (рецидив, ранняя постинфарктная стенокардия), госпитализированных и проходивших лечение в региональном сосудистом центре (РЦС) г. Хабаровска в первом квартале 2014 г. Характеристика больных была описана ранее [17]. Кратко отметим, что в данный регистр был включен 321 пациент, из которых 177 (55,14%) – с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST), 135 (42,05%) – с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ОИМбпST), 4 (1,25%) – с ранним рецидивом ОИМ и 5 (1,56%) – с ранней постинфарктной стенокардией. Средний возраст составил $66,4 \pm 11,7$ года. Количество мужчин и женщин было примерно одинаковым. В данной работе для

Table 1. Myocardial infarction - the history of treatment and mortality rates [adapted from 3]

Таблица 1. Инфаркт миокарда – история лечения и показатели летальности [адаптировано из 3]

Период	Метод лечения	Летальность (%)
До 1950 г.	Покой	30
50-80-е гг.	Дефибрилляция Фибринолизис Ацетилсалициловая кислота	15-17
Начало 90-х	Ангиопластика Бета-адреноблокаторы Гепарин Статины	11-15
Конец 90-х	Низкомолекулярный гепарин Клопидогрел Блокаторы IIb/IIIa рецепторов Ранняя ангиопластика + стентирование	10-14
Начало 2000-х	Фондапаринукс Фармако-инвазивный подход	9-13
Конец 2000-х	Прасугрел Тикагрелол Первичное (раннее) чрескожное коронарное вмешательство	5-8

Table 2. Distribution of patients by age and sex in the studied groups

Таблица 2. Распределение пациентов по возрасту и полу в изучаемых группах

Признак	ОИМпСТ (n=177)	ОИМбпСТ (n=135)
Возраст, лет	65,49 ± 11,2	67,75 ± 11,1
Возраст (мужчины), лет	64,99 ± 11,6	66,96 ± 10,9
Возраст (женщины), лет	66,58 ± 11,02	68,9 ± 11,8
Мужчины, n (%)	103 (58,2)	57 (42,2)**
Женщины, n (%)	74 (41,8)	78 (57,8)**

Данные представлены в виде М±δ, если не указано иное
 **p<0,01 по сравнению с аналогичным показателем в группе ОИМпСТ
 ОИМпСТ – острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST,
 ОИМбпСТ – острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST

Table 3. The proportion of the use of cardiac drugs with proven effect in patients immediately before the reference AMI(n=321)

Таблица 3. Частота применения кардиологических препаратов с доказанным действием у больных непосредственно перед референсным ОИМ (n=321)

Группа препаратов	n (%)
Диуретики	46 (14,3)
Бета-адреноблокаторы	80 (25)
иАПФ/БРА	94 (29,3)
Антагонисты кальция	16 (4,98)
Антиагреганты	92 (28,7)
Статины	44 (13,7)
Антикоагулянты (варфарин+НОАК; 41 пациент с ФП)	7 (17)

иАПФ – ингибиторы АПФ, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина,
 НОАК – новые оральные антикоагулянты

пациентов с ОИМпСТ (n=177) и ОИМбпСТ (n=135) были проанализированы особенности реперфузионной терапии (консервативной, инвазивной), а также частота летальных исходов ОИМ.

Статистическая обработка полученных данных выполнена при помощи пакета программ для статистической обработки данных Statistica 6.1 (Statsoft Inc.). Методы описательной статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M), средней ошибки среднего значения (m), стандартного отклонения (δ) – для признаков, имеющих непрерывное распределение.

Оценивали также частоту признаков с дискретными значениями, оценку значимости различий между качественными показателями сравниваемых групп проводили с помощью критерия χ² (хи-квадрат) с поправкой на непрерывность по Йетсу, критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали менее 0,05. Также использовался критерий Стьюдента (t).

Результаты

Демографические и клиничко-анамнестические характеристики включенных в регистр пациентов были описаны ранее [17]. Кратко напомним, что 4/5 пациентов имели артериальную гипертензию (АГ), 2/3 – гиперхолестеринемия, каждый третий пациент уже имел в анамнезе перенесенный ИМ, а каждый десятый – инсульт. 22% больных страдали сахарным диабетом. В табл. 2 представлено возрастное-половое распределение больных при ОИМпСТ и ОИМбпСТ. В нашем регистре статистически значимого различия по возрасту в группе больных с ОИМпСТ и ОИМбпСТ выявлено не было как в целом, так и среди мужчин и женщин (p>0,05), но мужчины значимо чаще переносили ОИМпСТ.

Table 4. Frequency of different reperfusion methods (without PCI, PCI, PCI with stenting of the infarct-related coronary artery) for STEMI and non-STEMI depending on gender

Таблица 4. Частота различных методов реперфузии (без ЧКВ, ЧКВ, ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной коронарной артерии) при ОИМпСТ и ОИМбпСТ в зависимости от пола

Параметр	ИМпСТ (n=177)	ИмбпСТ (n=135)	p
Без ЧКВ (n=114)			
Мужчины, n (%)	22 (12,4)	35 (25,9)	>0,05
Женщины, n (%)	14 (7,9)	43 (31,9)	$\chi^2=2,598$
ЧКВ (n=51)			
Мужчины, n (%)	10 (5,6)	12 (8,9)	>0,05
Женщины, n (%)	9 (5,1)	20 (14,8)	$\chi^2=1,11$
ЧКВ со стентированием КА (n=147)			
Мужчины, n (%)	71 (40,1)	10 (7,4)	>0,05
Женщины, n (%)	51 (28,8)	15 (11,1)	$\chi^2=2,777$

ОИМпСТ – острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОИМбпСТ – острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Table 5. Frequency of different types of reperfusion (without PCI, PCI, PCI with stenting of the infarct-related coronary artery) for STEMI and non-STEMI depending on age

Таблица 5. Частота различных видов реперфузии (без ЧКВ, ЧКВ, ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной коронарной артерии) при ОИМпСТ и ОИМбпСТ в зависимости от возраста

Параметр	ИМпСТ (n=177)	ИмбпСТ (n=135)	p
Без ЧКВ (n=114)			
<65 лет, n (%)	7 (4)	23 (17)	>0,05
≥65 лет, n (%)	29 (16,4)	55 (40,7)	$\chi^2=1,28$
ЧКВ (n=51)			
<65 лет, n (%)	13 (7,3)	24 (17,8)	>0,05
≥65 лет, n (%)	6 (3,4)	8 (5,9)	$\chi^2=0,26$
ЧКВ со стентированием КА (n=147)			
<65 лет, n (%)	65 (36,7)	15 (11,1)	>0,05
≥65 лет, n (%)	57 (32,2)	10 (28,6)	$\chi^2=0,38$

ОИМпСТ – острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОИМбпСТ – острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

В табл. 3 представлена частота регулярного приема лекарственных препаратов непосредственно перед референсным ОИМ. Получали медикаментозную терапию 208 (64,8%) пациентов, ничего не принимали – 96 (29,9%), а о 17 (5,3%) пациентах данных не было. Антигипертензивные препараты принимали 134 (41,7%) больных, антиаритмики – 8 (2,5%).

Реперфузионная терапия

Доля больных, подвергшихся системному тромболитису (пууролаза, альтеплаза), оказалась малой – 6,2% (n=20) от всех пациентов. Доля госпитального тромболитиса составила 40% (n=8).

Процедура ЧКВ была выполнена у 141 пациента (79,6%) с ОИМпСТ, причем ЧКВ со стентированием коронарных артерий проведено у 122 больных (86,5%). Доля первичного ЧКВ (в первые 12 ч от начала заболевания) составила 82,3% (n=116), отсроченного ЧКВ – 17,7% (n=25). ЧКВ на фоне гемодинамической

и электрической нестабильности проведено у 4 (16%) пациентов (в структуре отсроченного ЧКВ).

Частота ЧКВ при ОИМбпСТ (n=135) составила 42% (57 включенных в исследование). Раннее неотложное (первичное) ЧКВ (<24 ч) выполнено у 25 больных (43,9%). Отсроченное ЧКВ (свыше 24 ч и до 72 ч) проведено у 32 больных (56,1%), ЧКВ со стентированием коронарных артерий у пациентов с ОИМбпСТ выполнено у 25 (43,9%).

В табл. 4 представлены сравнительные данные о методах реперфузии (без ЧКВ, с ЧКВ, с ЧКВ со стентированием коронарных артерий) при ОИМпСТ и ОИМбпСТ в зависимости от пола. Тактика лечения (консервативная; инвазивная без стентирования, со стентированием) у мужчин и женщин при ОИМпСТ и ОИМбпСТ значимо не различалась.

В табл. 5 представлены сравнительные данные о видах реперфузии у пациентов при разных типах ОИМ в зависимости от возраста. Подходы к лечению пациен-

Table 6. Frequency of use of various drugs during his stay in the regional vascular center and frequency of prescription of drugs with proven efficacy in discharge

Таблица 6. Частота использования различных препаратов за время пребывания в РСЦ и частота назначения препаратов с доказанной эффективностью при выписке

Препарат	Во время госпитализации в РСЦ (n=321)	При выписке (n=292)
Антиагреганты в нагрузочной дозе (клопидогрел, тикагрелол), n (%)	193 (60,12)	-
АСК, n (%)	288 (89,72)	268 (91,78)
Клопидогрел, n (%)	164 (51,1)	184 (63,01)
Тикагрелол, n (%)	132 (41,12)	92 (31,5)
Варфарин, n (%)	12 (3,73)	7 (2,39)
НОАК, n (%)	4 (1,24)	7 (2,39)
ДАТТ, n (%) в т.ч.:	279 (86,91)	263 (90,06)
ДАТТ (АСК+клопидогрел)	153 (47,66)	171 (58,56)
ДАТТ (АСК+тикагрелол)	126 (39,25)	92 (31,5)
ТАТТ, n (%)	13 (4,05)	7 (2,39)
Эноксапарин, n (%)	186 (57,94)	-
НФГ, n (%)	107 (33,5)	-
Бета-адреноблокаторы, n (%)	284 (88,47)	271 (92,8)
иАПФ/БРА, n (%)	291 (90,64)	273 (93,49)
Статины, n (%)	312 (97,2)	284 (97,26)
Аторвастатин, n (%)	311 (96,88)	279 (95,54)
Дозы аторвастатина 40 и 80 мг, n (%)	240 (74,76)	203 (69,52)
Розувастатин, n (%)	1 (0,3)	3 (1,02)

иАПФ – ингибиторы АПФ, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, РААС – ренин-ангиотензиноподобная система, ДАТТ – двойная антитромбоциттарная терапия, ТАТТ – тройная антитромбоциттарная терапия, АСК – ацетилсалициловая кислота, НФГ – нефракционированный гепарин, НОАК – новые оральные антикоагулянты

тов в зависимости от возраста (<65 и ≥65 лет) при ОИМпST и ОИМбпST (без ЧКВ, ЧКВ, ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной КА) значительно не различались.

Медикаментозное лечение в РСЦ и рекомендации при выписке

Использование различных лекарственных препаратов за время пребывания в РСЦ и рекомендации при выписке представлены в табл. 6.

Исходы

Средняя длительность пребывания в РСЦ составила $8,6 \pm 2,7$ дня.

За период госпитализации у пациентов развились следующие осложнения:

- Острая сердечная недостаточность III-IV класс по Killip (кардиогенный шок, отек легких) – 11,5% (n=37). Из них кардиогенный шок (без отека легких) – 27 (8,4%).
- Нарушения ритма – 26,8% (n=86).
- Желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков – 0,62% (n=2).
- Тромбоэмболия легочной артерии – 0,3% (n=1).
- Ранний рецидив ОИМ – 0,62% (n=2).
- Кровотечения во время госпитализации – 4,04% (n=13): геморрагический инсульт с летальным исходом (n=3), геморрагический инсульт без летального исхо-

да (n=1), кровотечения других локализаций (преимущественно желудочно-кишечный тракт; n=9) [17].

В РСЦ умерли 29 больных (9,2%). Умершие пациенты были на 12,2 года старше выживших (78 ± 12 против $65,9 \pm 11,2$ лет, соответственно; $p < 0,01$).

Количество умерших мужчин и женщин было примерно одинаковым: 14 и 15 человек, соответственно. Реперфузионная терапия была проведена у половины пациентов (15, или 51,72%): первичное ЧКВ у 13, ТЛТ у 1, ТЛТ+ЧКВ у 1 больного. В табл. 7 представлены показатели летальности в зависимости от тактики реваскуляризации при разных типах ОИМ. Госпитальная летальность при ОИМпST было значительно выше, чем при ОИМбпST (15,3% против 1,5%; $p < 0,001$; $\chi^2 = 17,23$, с поправкой Иейтса 15,63)

Обсуждение

В настоящей статье представлены основные результаты ретроспективной части первого Хабаровского регистра ОИМ, которые характеризуют медикаментозную терапию до референсного ОИМ, лечение до выписки из РСЦ, а также госпитальную летальность.

Надо подчеркнуть, что частота реального приема лекарственных препаратов, которые с высокой долей вероятности влияют на прогноз у больных ССЗ, оставалась низкой (табл. 3).

По сравнению с регистром ЛИС доля пациентов, принимающих статины и АСК, до референсной госпитализации увеличилась с 2% и 15,7%, соответственно, до 13,7% и 28,66%, но это все равно являлось недостаточным [12, 13]. По данным регистра РЕКОРД-3 каждый третий (39%) пациент до ОИМ принимал АСК, каждый пятый (19%) – статин [16]. Частота приема бета-адреноблокаторов, блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), антагонистов кальция и диуретиков существенно не изменилась. В нашем регистре из всех пациентов с ФП в анамнезе только 17% лечились оральными антикоагулянтами, а в регистре ЛИС ни один из пациентов с ФП не принимал эти препараты.

Половина больных с референсным ОИМ поступила в РСЦ г. Хабаровска в первые 6 ч (54,2%), до 12 ч – практически две трети (65,4%). Это позволило провести первичное ЧКВ у 79,6% пациентов с ОИМпСТ, ЧКВ со стентированием – у 68,9% больных, что оказалось в 3,7 раза чаще, чем при ОИМбпСТ [17]. В Европейских рекомендациях по ведению больных ОИМпСТ первичное ЧКВ рассматривается как приоритетный метод выбора реперфузионной терапии [18]. Важно отметить, что в нашем регистре подходы к лечению пациентов в зависимости от пола и возраста при ОИМпСТ и ОИМбпСТ (без ЧКВ, ЧКВ, ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной коронарной артерии) значимо не отличались.

Для сравнения в Московском регистре частота выполнения первичного ЧКВ у всех включенных пациентов с ОКСпСТ составила 25,8%, а среди пациентов с ОКСпСТ в инвазивных стационарах – 36,2% [14, 15]. По данным регистра РЕКОРД-3 любое ЧКВ в связи с ОКСпСТ выполнено 474 (55%) пациентам, среди тех, кто изначально был госпитализирован в ЧКВ-центры – 65%. Проведению первичного ЧКВ подверглись 339 (39%) пациентов, госпитализированных в ЧКВ-центры – 47% [16].

По данным Л.А. Бокерии и Б.Г. Алеяна ЧКВ при ОИМ в 2014 г. в целом по России выполнялось значительно чаще, чем при нестабильной стенокардии: в 73,6 и 26,4% случаев, соответственно (в 2013 г. это соотношение составляло 69,8 и 31,2%, а в 2012 г. – 67,3 и 32,7%, соответственно) [19]. Приятно отметить, что Дальневосточный Федеральный округ (ФО) по количеству ЧКВ у больных ОИМ в расчете на 1 млн населения в РФ в 2014 г. занял второе место (436) после Северо-Западного ФО (536), третье место принадлежит Уральскому ФО (428), четвертое – Центральному ФО (373), пятое – Сибирскому ФО (366) [19].

В Хабаровском регистре летальность среди пациентов без ЧКВ была выше в группе ОИМпСТ по сравнению с аналогичными пациентами ОИМбпСТ (36,1% против 2,56%; $p < 0,001$; $\chi^2 = 24,25$, с поправкой Иейтса 21,4; табл. 7).

Table 7. Mortality in STEMI and non-STEMI at different variants of reperfusion therapy

Таблица 7. Летальность при ОИМпСТ и ОИМбпСТ при разных вариантах реперфузионной терапии

Группа вмешательства	ОИМпСТ (n=177)	ОИМбпСТ (n=135)
без ЧКВ (n=36), n (%)	13 (36,1)	2 (5,6)
с ЧКВ (n=19), n (%)	4 (21,1)	0
ЧКВ со стентированием (n=122), n (%)	10 (8,2)	0
Всего, n (%)	27 (15,3)	2 (1,5)

ОИМпСТ – острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST,
 ОИМбпСТ – острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST,
 ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Наоборот, летальность при ОИМпСТ у пациентов, которым проводилась инвазивная реперфузионная терапия (ЧКВ+ЧКВ со стентированием коронарных артерий), была в 3,3 раза ниже по сравнению с группой без ЧКВ (11,02% против 36,1%; $p < 0,001$; $\chi^2 = 15,2$, с поправкой Иейтса 13,25; табл. 7). Средний возраст умерших на 12,2 года превышал средний возраст выживших ($p < 0,01$).

Причинами невыполнения ЧКВ у пациентов с ОИМпСТ были: позднее поступление (свыше суток), отсутствие ангинозных приступов и острой сердечной недостаточности, недавно перенесенный геморрагический инсульт, злокачественные новообразования с метастазами, асоциальный образ жизни с отказом (в том числе и по финансовым обстоятельствам) в дальнейшем принимать двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТТ). Причинами невыполнения ЧКВ при ОИМбпСТ стали: позднее поступление (свыше 3-х суток), низкий риск по шкале GRACE, наличие Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии в г. Хабаровске (в котором проводится коронароангиография и реваскуляризация в плановом режиме), предположительно ОИМ 2 типа (на фоне гипертонического криза, выраженной гипертрофии миокарда левого желудочка, тахикардий, анемии), отказ самих пациентов от операции.

Что касается назначения лекарственных препаратов в нашем регистре ОИМ в период пребывания в РСЦ по сравнению с Московским регистром ОКС [14] и регистром РЕКОРД-3 [16] – хочется отметить более высокий процент больных, получавших тикагрелол (41,12%), статины (97,2%), причем, только аторвастатин и розувастатин, преимущественно эноксапарин, как прописано в международных и национальных клинических рекомендациях у больных ОКС [18, 20, 21]. На госпитальном этапе 75% пациентов получали терапию аторвастатином в дозе 40 или 80 мг (табл. 6).

Важно подчеркнуть, что при выписке из РСЦ в нашем регистре медикаментозная терапия также соответствовала существующим клиническим рекомендациям и стандартам. Практически всем пациентам в отсутствие противопоказаний были рекомендованы статины (аторвастатин или розувастатин), причем 2/3 больных – терапия аторвастатином в высоких дозах. Без антитромбоцитарных препаратов выписаны только 8 (2,73%) больных. Бета-адреноблокаторы и блокаторы РААС (преимущественно иАПФ) назначены примерно 93% больных. Важно отметить, что в Хабаровском (2014 г.) регистре ОИМ и регистре ОКС (2015) РЕКОРД-3 значительно возросла частота назначения статинов и ДАТТ при выписке: 97,3% и 84% для статинов; 90,1% и 83% для ДАТТ, соответственно [16]. Эти данные согласуются с результатами исследования EUROASPIRE IV по вторичной профилактике у европейских больных ИБС, перенесших ОКС, коронарное шунтирование или транслюминальную баллонную

ангиопластику: статины назначались 87% пациентам, антиагреганты – 94% [22].

Заключение

Хабаровский регистр ОИМ продемонстрировал крайне низкую степень охвата пациентов современными лекарственными препаратами, влияющими на прогноз, такими как АСК, статины, бета-адреноблокаторы, иАПФ до референсного ОИМ. Наоборот, лечение ОИМ в РСЦ характеризуется высокой частотой первичного ЧКВ, ДАТТ, применения эноксапарина, высокодозовой терапией статинами, что соответствует международным и национальным клиническим руководствам.

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

- Braunwald E. Historical milestones in reperfusion therapy myocardial infarction. In: Bates E.R. (ed). Reperfusion therapy for acute myocardial infarction. New York: Informa Healthcare USA Inc.; 2008.
- Barbarash O.L., Kashtalap V.V. Place of pharmacoinvasive management tactics of patient with acute coronary syndrome with ST segment elevation in Russia. *Kardiologiya*. 2014;9:79-85. (In Russ.) [Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Место фармакоинвазивной тактики ведения пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в России. *Кардиология*. 2014;9:79-85].
- Kostis W.J., Deng Y., Pantazopoulos J.S., et al. Trends in mortality of acute myocardial infarction after discharge from the hospital. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(6):581-9.
- Kalla K., Christ G., Karnik R. et al. Vienna STEMI Registry Group. Implementation of guidelines improves the standard of care. The Viennese Registry in Reperfusion Strategies in ST-Elevation Myocardial infarction (Vienna STEMI Registry). *Circulation*. 2006; 113:2398-405.
- Widimsky P., Groch L., Zelizko M. et al. Multicentre randomised trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J*. 2000;21:823-31.
- Heim I., Jonke V., Gostovic M., Jembrek-Gostovic M. Epidemiology of acute coronary syndrome in the City of Zagreb. *Acta Med Croatica*. 2009;63:105-9.
- Gafarov V.V., Gorokhova E.V., Gafarova A.V., Tatarinova V.V. Acute myocardial infarction in the Arctic region of Russia (Yakutsk) among the population aged 25 - 64 years (WHO program "acute myocardial infarction register"). *Byulleten' Sibirskogo Otdeleniya Rossiyskoy Akademii Nauk*. 2010;30(3):64-70 (In Russ.) [Гафаров В.В., Горохова Е.В., Гафарова А.В., Татаринова В.В. Острый инфаркт миокарда в арктическом регионе России (г. Якутск) среди населения в возрасте 25-64 лет (Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»). *Бюллетень Сибирского Отделения Российской Академии Наук*. 2010;30 (3):64-70].
- Ehrlich A.D., Gratsiansky N.A. and participants register RECORD / RECORD register. Treatment of patients with acute coronary syndrome in hospitals with and without the possibility of the invasive coronary procedures. *Kardiologiya*. 2010;7:8-14 (In Russ.) [Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. и участники регистра РЕКОРД/Регистр РЕКОРД. Лечение больных с острым коронарным синдромом в стационарах, имеющих и не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур. *Кардиология*. 2010;7:8-14].
- Ehrlich A.D., Gratsiansky N.A. Acute coronary syndrome without ST elevation in the actual practice of Russian hospitals. Comparative data registers "Record-2" and "RECORD". *Kardiologiya*. 2012;10:9-16 (In Russ.) [Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Острый коронарный синдром без подъемов ST в реальной практике российских стационаров. Сравнительные данные регистров «РЕКОРД-2» и «РЕКОРД». *Кардиология*. 2012;10:9-16].
- Kosmacheva E.D., Pozdnyakov O.A., Kruberg L.K. et al. The first results of the register of acute coronary syndromes in the Krasnodar region. *Aterotromboz*. 2010;1:109-14 (In Russ.) [Космачева Е.Д., Позднякова О.А., Круберг Л.К. и др. Первые результаты регистра острых коронарных синдромов в Краснодарском крае. *Атеротромбоз*. 2010;1:109-14].
- Boytsov S.A., Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P. et al. The registers in cardiology. The basic rules of conduct and a real opportunity. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2013;1:4-9 (In Russ.) [Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2013;1:4-9].
- Martsevich S.Y., Ginzburg M.L., Kutishenko N.P., et al. Research LIS (Lyubertsy mortality study of patients with acute myocardial infarction): the portrait of the sick. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2011;10(6):89-93 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда): портрет заболевшего. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2011;10(6):89-93].
- Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П. и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарственной терапии. Часть 1. Как лечатся больные перед инфарктом миокарда, и как это влияет на смертность в стационаре. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2012;8(5):681-4 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П. и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование по изучению смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарственной терапии. Часть 1. Как лечатся больные перед инфарктом миокарда, и как это влияет на смертность в стационаре. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2012;8(5):681-4].
- Ehrlich A.D., Matskeplishvili S.T., Gratsiansky N.A., Buziashvili Y.I. and all the participants of the Moscow registry ACS. Moscow's first case of acute coronary syndrome: characteristics of patients, treatment and outcomes for the hospital stay. *Kardiologiya*. 2013;12:4-13 (In Russ.) [Эрлих А.Д., Маткеплишвили С.Т., Грацианский Н.А., Бузиашвили Ю.И. и все участники Московского регистра ОКС. Первый московский регистр острого коронарного синдрома: характеристика больных, лечение и исходы за время пребывания в стационаре. *Кардиология*. 2013;12:4-13].
- Ehrlich A.D. Moscow's first case of acute coronary syndrome: results of a 6-month follow-up. *Neotlozhnaya Kardiologiya*. 2014;2:3-9 (In Russ.) [Эрлих А.Д. Первый московский регистр острого коронарного синдрома: результаты 6-месячного наблюдения. *Неотложная Кардиология*. 2014;2:3-9].
- Ehrlich A.D., Gratsiansky N.A. on behalf of the RECORD-3 register. "Record-3" Russian Register of acute coronary syndrome. Characteristics of patients and treatment before discharge from the hospital. *Kardiologiya*. 2016;4:16-24 (In Russ.) [Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. от имени участников регистра РЕКОРД-3. Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология*. 2016;4:16-24].
- Malay L.N., Solokhina L.V., Buhonkina Y.M. et al. Patients and hospital outcomes in patients with acute myocardial infarction: data register (Khabarovsk), Part 1. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016; 12 (1): 56-62 (In Russ.) [Малай Л.Н., Солохина Л.В., Бухонкина Ю.М. и др. Характеристика больных и госпитальные исходы у пациентов с острым инфарктом миокарда: данные регистра (г. Хабаровск), часть 1. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12 (1):56-62].
- Steg Ph. G., James S.K., Atar D., et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2012;33:2569-619.
- Bokeria L.A., Alekhan B.G. Endovascular diagnosis and treatment of diseases of the heart and blood vessels in the Russian Federation - 2014. Moscow: NTSSSH imeni A.N. Bakuleva; 2015 (In Russ.) [Бокерия Л.А., Аляхан Б.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации - 2014. М.: НЦССХ имени А.Н. Бакулева; 2015].

20. Diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation. Recommendations Society of Emergency Cardiology. *Neotlozhnaya Kardiologiya*. 2014;1:42-64 (In Russ.) [Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Рекомендации Общества специалистов по неотложной кардиологии. Неотложная Кардиология. 2014;1:42-64].
21. Diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation. Recommendations Society of Emergency Cardiology. *Neotlozhnaya Kardiologiya*. 2014;2:36-61 (In Russ.)

About the Authors:

Lyudmila N. Malay – MD, Fellow, Chair of Public Health and Health Care, Far Eastern State Medical University

Sergey Yu. Martsevich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine

Lyudmila V. Solokhina – MD, PhD, Professor, Chair of Public Health and Health Care, Far Eastern State Medical University

Yulia M. Buhonkina – MD, PhD, Professor, Chair of Internal Medicine, Postgraduate Institute for Public Health Workers, Public Health Ministry of Khabarovsk Region

Kirill E. Poshataev – MD, Chief Physician, Khabarovsk Regional Clinical Hospital №2

Natalia V. Garaeva – MD, Deputy Chief Physician on Medical Service, Khabarovsk Regional Clinical Hospital №2

Letskin Alexander Yakovlevich – MD, Deputy Chief Physician, Head of Vascular Center, Khabarovsk Regional Clinical Hospital №2

[Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Рекомендации Общества специалистов по неотложной кардиологии. Неотложная Кардиология. 2014;2:36-61].

22. Kotseva K, De Bacquer D, De Backer G, Lifestyle and risk factor management in people at high risk of cardiovascular disease. A report from the European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) IV cross-sectional survey in 14 European regions. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Sep 16 [Epub ahead of print].

Сведения об авторах:

Малай Людмила Николаевна – аспирант, кафедра общественного здоровья и здравоохранения, ДВГМУ

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

Солохина Людмила Васильевна – д.м.н., профессор,

кафедра общественного здоровья и здравоохранения, ДВГМУ

Бухонкина Юлия Михайловна – д.м.н., профессор, кафедра

внутренних болезней, Институт повышения квалификации

специалистов здравоохранения министерства здравоохранения

Хабаровского края

Пошатаев Кирилл Евгеньевич – главный врач, Краевая

клиническая больница № 2, Хабаровск

Гараева Наталья Викторовна – заместитель главного врача

по медицинской части, Краевая клиническая больница № 2,

Хабаровск

Лецкин Александр Яковлевич – заместитель главного врача,

руководитель сосудистого центра, Краевая клиническая

больница № 2, Хабаровск

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Регистр острого коронарного синдрома ЛИС-3: что изменилось за прошедшие годы в «портрете» больного и ближайших исходах заболевания в сравнении с регистром ЛИС-1

Сергей Юрьевич Марцевич¹, Юлия Викторовна Семенова^{1*},
Наталья Петровна Кутишенко¹, Моисей Львович Гинзбург²,
Александр Васильевич Загребельный¹, Анна Валерьевна Фокина²,
Елена Викторовна Даниэльс²

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

² Люберецкая районная больница №2
Россия 140006, Московская обл., Люберцы, Октябрьский проспект, 338

Цель. Сравнить «портрет» больного и показатели больничной летальности между регистром инфаркта миокарда (ИМ) ЛИС-1 и регистром острого коронарного синдрома (ОКС) ЛИС-3.

Материал и методы. Проводилось сравнение госпитальных регистров, проводимых в городе Люберцы: регистра острого ИМ ЛИС-1 (2005-2007 гг.) и регистра ОКС ЛИС-3 (01.11.2013-31.07.2015). ЛИС-1 – ретроспективное исследование; информация о выживших и умерших пациентах собиралась из историй болезней. ЛИС-3 – проспективное исследование; данные о выживших пациентах были получены из карт больного с опросником и историй болезней, данные об умерших – из историй болезней.

Результаты. «Портрет» пациента в регистрах ЛИС-1 и ЛИС-3 был сопоставим по полу, возрасту, наличию в анамнезе ИМ, артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, мозгового инсульта. В регистре ЛИС-3 пациенты чаще имели сахарный диабет в анамнезе, реже – диагностированную ишемическую болезнь сердца (ИБС) и стенокардию напряжения. ОКС стал первым проявлением ИБС у 64% пациентов регистра ЛИС-3 и у 31,4% пациентов регистра ЛИС-1. В регистре ЛИС-1 больничная летальность составила 15,2%, а в регистре ЛИС-3 – 19,4% ($p>0,05$). В обоих регистрах риск госпитальной летальности увеличивался с возрастом. Наличие фибрилляции предсердий в анамнезе увеличило риск госпитальной летальности по данным регистра ЛИС-3 и риск смерти в отдаленном периоде по данным регистра ЛИС-1. Наличие в анамнезе артериальной гипертензии и стенокардии напряжения снизило риск госпитальной летальности по данным регистра ЛИС-3, а по данным регистра ЛИС-1 ни один из этих факторов не повлиял на ближайшие исходы, зато наличие гипертрофии левого желудочка снизило риск госпитальной летальности.

Заключение. Пациенты регистров ЛИС-1 и ЛИС-3 были сопоставимы по многим показателям, но различались по наличию в анамнезе ИБС (31,4% в ЛИС-1 и 64% в ЛИС-3) и стенокардии напряжения в анамнезе. Факторы, влияющие на госпитальную летальность, несколько различались в обоих регистрах.

Ключевые слова: регистр, острый коронарный синдром, «портрет» пациента, госпитальная летальность.

Для цитирования: Марцевич С.Ю., Семенова Ю.В., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л., Загребельный А.В., Фокина А.В., Даниэльс Е.В. Регистр острого коронарного синдрома ЛИС-3: что изменилось за прошедшие годы в «портрете» больного и ближайших исходах заболевания в сравнении с регистром ЛИС-1. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(1):63-68. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-63-68>

LIS-3 Register of the Acute Coronary Syndrome: what has Changed in a "Portrait" of a Patient and Short-Term Outcomes of the Disease Compared to LIS-1 Register

Sergey Yu. Martsevich¹, Yulia V. Semenova^{1*}, Natalia P. Kutishenko¹, Moisei L. Ginzburg², Alexandr V. Zagrebelyny¹, Anna V. Fokina², Elena V. Daniels²

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

²Lyubertsy District Hospital №2. Oktyabr'skiy prospect 338, Moscow Region, Lyubertsy, 140006 Russia

Aim. To compare a «portrait» of a patient and hospital lethality between register LIS-1 of myocardial infarction (MI) and register LIS-3 of acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. We compared two registers held in Lubertsy town: MI register LIS-1 (2005-2007) and ACS register LIS-3 (01.11.2013-31.07.2015). LIS-1 is a retrospective study; information about patients survived and died in hospital was taken from medical histories. LIS-3 is a prospective study; data on survived patients was collected from questionnaires and medical histories, information about died ones – from medical histories.

Results. «Portrait» of a patient of LIS-1 and LIS-3 registers was comparable in gender, age, history of MI, arterial hypertension, atrial fibrillation, and stroke. LIS-3 patients had diabetes mellitus more often, and on the contrary, history of ischemic heart disease (IHD) and angina pectoris – more rarely than LIS-1 patients. ACS was the first manifestation of IHD in 64% of LIS-3 register patients and 31.4% of LIS-1 register patients. Hospital lethality was 15.2% in LIS-1 register and 19.4% in LIS-3 register ($p>0.05$). Hospital lethality increased in elderly patients in both registers. Atrial fibrillation increased hospital lethality risk in LIS-3 register and long-term mortality risk in LIS-1 register. History of arterial hypertension and angina pectoris re-

duced hospital lethality risk in LIS-3 register. In LIS-1 register neither of these factors was significant, but left ventricular hypertrophy reduced hospital mortality risk.

Conclusion. LIS-1 and LIS-3 patients were comparable in many factors, but differed in history of IHD (31.4% in LIS-1 register, 64% in LIS-1 register) and angina pectoris. Factors associated with hospital mortality differed in the two registries.

Keywords: register, acute coronary syndrome, «portrait» of a patient, hospital mortality.

For citation: Martsevich S.Yu., Semenova Yu.V., Kutishenko N.P., Ginzburg M.L., Zagrebelnyy A.V., Fokina A.V., Daniels E.V. LIS-3 Register of the Acute Coronary Syndrome: what has Changed in a "Portrait" of a Patient and Short-Term Outcomes of the Disease Compared to LIS-1 Register. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(1):63-68 (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-63-68>

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): YSemenova@gnicpm.ru

Received / Поступила: 03.02.2017

Accepted / Принята в печать: 10.02.2017

Острый коронарный синдром (ОКС) – наиболее тяжелое и опасное осложнение ишемической болезни сердца (ИБС). Регистры ОКС позволяют описать «портрет» типичного больного, а также исходы заболевания.

Госпитальный регистр острого инфаркта миокарда (ИМ) ЛИС-1 (2005–2007 гг.), проводимый на базе трех стационаров Люберецкого района, ранее продемонстрировал на примере скоромощной больницы характеристики пациентов с ИМ, частоту наличия у них в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и факторов риска, качество догоспитальной терапии и исходы заболевания [1, 2]. После активного внедрения в практику интервенционных методов лечения в одном из стационаров (Люберецкой районной больнице №2) в продолжение данного регистра был создан регистр ОКС ЛИС-3 [1].

Цель исследования: сравнить «портрет» больного и показатели больничной летальности между регистром ИМ ЛИС-1 и регистром ОКС ЛИС-3.

Материал и методы

Регистр ЛИС-3 является госпитальным проспективным регистром, который проводится на базе Люберецкой районной больницы №2 (г. Люберцы, Московская область) с ноября 2013 г.

В эту часть исследования были включены пациенты, проживающие только в Москве и Московской области, госпитализированные с диагнозом ОКС с 01.11.2013 по 31.07.2015 гг. Пациенты с неподтвержденным диагнозом были исключены из исследования.

При проведении исследования использовались данные историй болезней и специально созданные Карты пациентов, включенных в регистр ОКС с вопросами об анамнезе жизни, заболевания, частоте посещения врачей лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), сроках последнего визита, получаемой до ОКС терапии, заполненные врачами со слов пациентов и по данным историй болезней при выписке больных из стационара.

Исследование было одобрено этическим комитетом ГНИЦ ПМ МЗ РФ и ЛРБ №2.

Протокол регистра ЛИС-1 был подробно описан ранее [2].

Обработка данных проводилась при помощи статистического пакета IBM SPSS Statistics 20. Различия между качественными показателями определялись с использованием критерия χ^2 Пирсона, для сравнения малых выборок – точный критерий Фишера, между количественными показателями с ненормальным распределением – с помощью критерия Манна-Уитни. Для изучения возможной связи между факторами использовался регрессионный анализ (логистическая регрессия) с поправкой на пол и возраст больных (для возраста – только на пол, для пола – только на возраст).

Результаты

Из табл. 1 следует, что пациенты обоих регистров были сопоставимы по полу, возрасту, наличию в анамнезе ИМ, мозгового инсульта, фибрилляции предсердий, артериальной гипертензии. Большее количество пациентов регистра ЛИС-3 по сравнению с ЛИС-1 имели в анамнезе сахарный диабет. Отмечается существенная разница между пациентами двух регистров по наличию в анамнезе, собранном со слов пациентов, диагностированной ИБС, стенокардии напряжения. Тромболитическая терапия и, особенно, интервенционное лечение ОКС гораздо чаще применялись в ходе регистра ЛИС-3.

Из 397 пациентов 77 (19,40%) больных умерли за время госпитализации (из них 50 – в 1-2 сутки госпитализации), в регистре ЛИС-1 из 1133 пациентов умерли 172 (15,2%) человек ($p > 0,05$).

В табл. 2 показаны результаты сравнения выживших и умерших в стационаре пациентов регистров ЛИС-1 и ЛИС-3. Видно, что выжившие пациенты двух регистров значительно различаются между собой по наличию в анамнезе ИБС, стенокардии напряжения, фибрилляции предсердий, сахарного диабета. Умершие пациенты раз-

Table 1. Comparison of "portrait" of the patient between the myocardial infarction register (LISS-1) and register of acute coronary syndrome (LISS-3)

Таблица 1. Сравнение «портрета» больного между регистром инфаркта миокарда ЛИС-1 и регистром острого коронарного синдрома ЛИС-3

Признаки	ЛИС-1 (n=1133)	ЛИС-3 (n=397)	p
Женский пол, n (%)	515 (45,5)	177 (44,6)	>0,05 ¹
Возраст, лет	67 [56; 76]	66 [57; 77]	>0,05 ²
Ишемическая болезнь сердца в анамнезе, n (%)	777 (68,6)	143 (36)	<0,01¹
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	240 (21,2)	73 (18,4)	>0,05 ¹
Стенокардия напряжения в анамнезе, n (%)	688 (60,7)	82 (20,7)	<0,01¹
Мозговой инсульт в анамнезе, n (%)	103 (9)	38 (9,6)	>0,05 ¹
Фибрилляция предсердий в анамнезе, n (%)	88 (7,8)	23 (5,8)	>0,05 ¹
Артериальная гипертензия в анамнезе, n (%)	866 (76,4)	309 (77,8)	>0,05 ¹
Сахарный диабет в анамнезе, n (%)	202 (17,8)	101 (25,4)	<0,01¹
Проведение тромболизиса при поступлении, n (%)	91 (8)	94 (23,7)	<0,01¹
Проведение стентирования при поступлении, n (%)	0 (0)	96 (24,2)	>0,05 ³

¹ χ^2 Пирсона; ² U-критерий Манна-Уитни; ³ точный критерий Фишера
Данные представлены в виде Ме [25%; 75%], если не указано иное

Table 2. Comparative characteristics of survivors and deceased patients in the hospital between LISS-1 and LISS-3 register

Таблица 2. Сравнительная характеристика выживших и умерших в стационаре пациентов между регистром ЛИС-1 и ЛИС-3

Признаки	Выжившие пациенты			Умершие пациенты		
	ЛИС-1 (n=961)	ЛИС-3 (n=320)	p	ЛИС-1 (n=172)	ЛИС-3 (n=77)	p
Женский пол, (n)	421 (43,7)	132 (41,3)	>0,05 ¹	94 (54,7)	45 (58,4)	>0,05 ¹
Возраст, лет	66 [54; 74]	64 [55; 76]	>0,05 ²	75 [68; 79]	76 [67; 82]	>0,05 ²
Ишемическая болезнь сердца в анамнезе, (n)	665 (69,2)	112 (35)	<0,01 ¹	116 (67,4)	31 (40,3)	<0,01¹
Инфаркт миокарда в анамнезе, (n)	200 (20,8)	51 (15,9)	>0,05 ¹	40 (23,3)	22 (28,6)	>0,05 ¹
Стенокардия напряжения в анамнезе, (n)	585 (60,9)	71 (22,2)	<0,01 ¹	103 (59,9)	11 (14,3)	<0,01¹
Мозговой инсульт в анамнезе, (n)	83 (8,6)	24 (7,5)	>0,05 ¹	20 (11,6)	14 (18,2)	>0,05 ¹
Фибрилляция предсердий в анамнезе, (n)	66 (6,9)	9 (2,8)	<0,01 ¹	22 (12,8)	14 (18,2)	>0,05 ¹
Артериальная гипертензия в анамнезе, (n)	731 (76,1)	252 (78,8)	>0,05 ¹	135 (78,5)	57 (74)	>0,05 ¹
Сахарный диабет в анамнезе, (n)	154 (16)	76 (23,8)	<0,01 ¹	48 (28)	25 (32,5)	>0,05 ¹
Проведение тромболизиса при поступлении, (n)	87 (9,1)	84 (26,3)	<0,01 ¹	4 (2,3)	10 (13)	>0,05 ³
Проведение стентирования при поступлении, (n)	0 (0)	91 (28,4)	>0,05 ³	0 (0)	5 (6,5)	>0,05 ³

¹ χ^2 Пирсона; ² U-критерий Манна-Уитни; ³ точный критерий Фишера
Данные представлены в виде Ме [25%; 75%], если не указано иное

личаются между собой только по наличию ИБС и стенокардии напряжения в анамнезе.

Рис. 1 демонстрирует факторы, влияющие на госпитальную летальность от ОКС по данным регистра ЛИС-3. Основным фактором, значимо увеличивающим риск смерти от ОКС на госпитальном этапе, стал возраст. С увеличением возраста на 1 год риск летального исхода от ОКС увеличивается на 6,2%. Наличие в анамнезе стенокардии напряжения и артериальной гипертензии снизили риск госпитальной смерти от ОКС.

Факторы, ассоциированные с госпитальной летальностью по данным регистра ЛИС-1, были опубликованы ранее [3].

Обсуждение

Проспективные клинические регистры, дополненные анкетированием больных, позволяют получить объективную информацию об информированности пациентов о наличии у них ССЗ и факторов риска, а также их приверженности к посещению лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) до развития референсного события (ОКС) [4].

Регистр ЛИС-3 по сравнению с регистром ЛИС-1 является проспективным исследованием. С помощью созданной анкеты с опросником он позволяет получить более точно информацию при непосредственном опросе выживших пациентов в отличие от регистра

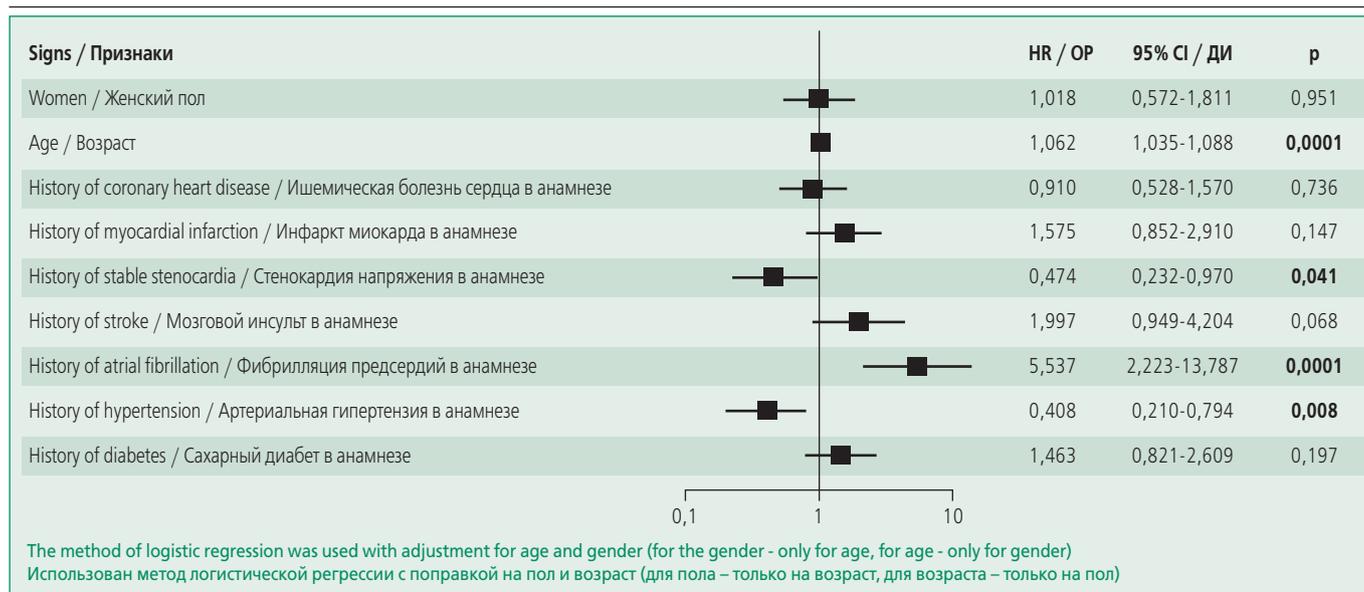


Figure 1. Factors affecting hospital mortality from acute coronary syndrome according to the LISS-3 register
Рисунок 1. Факторы, влияющие на госпитальную летальность от острого коронарного синдрома по данным регистра ЛИС-3

ЛИС-1, где сбор информации, как для выживших, так и для умерших пациентов происходил ретроспективно из данных историй болезней.

Регистр ЛИС-3 является продолжением регистра ЛИС-1 и проводился в том же регионе, поэтому пациенты обоих регистров были сопоставимы по полу, возрасту, наличию в анамнезе ИМ, артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, мозгового инсульта. Однако достоверно большее количество пациентов регистра ЛИС-3 по сравнению с пациентами регистра ЛИС-1 имели в анамнезе сахарный диабет и, особенно, диагностированную ИБС (68,6% в ЛИС-1 против 36,0% в ЛИС-3). При этом выжившие пациенты двух регистров значительно различались между собой по наличию в анамнезе ИБС, стенокардии напряжения, фибрилляции предсердий, сахарного диабета, а умершие пациенты различаются между собой только по наличию ИБС и стенокардии напряжения в анамнезе.

В регистре ЛИС-1 больничная летальность составила 15,2%, а в регистре ЛИС-3 – 19,4%. ОКС стал первым проявлением ИБС у 64% пациентов регистра ЛИС-3 и у 31,4% пациентов регистра ЛИС-1. Поскольку данные регистра ЛИС-1 более приближены к результатам Фремингемского исследования [5], можно предположить, что полученное различие может быть связано с ухудшением диагностики ИБС на догоспитальном этапе, а также невысоким качеством первичной и вторичной лекарственной профилактики. Также необходимо учитывать, что регистр ЛИС-3, в отличие от регистра ЛИС-1, проводился в стационаре, имеющем в своем составе сосудистый центр, поэтому выше вероятность, что в регистр ЛИС-3 включались пациенты, более тяжелые по заболеванию и состоянию на момент госпитализа-

ции, чем пациенты регистра ЛИС-1. Кроме того, начало регистра ЛИС-3 совпало с началом функционирования сосудистого центра.

Поскольку подробный сбор анамнеза у умерших в стационаре пациентов был затруднен ввиду тяжести их состояния на момент госпитализации и ввиду отсутствия возможности получить информацию из амбулаторных карт, нам не удалось получить для умерших пациентов регистра ЛИС-3 информацию о факторах, которые также могли повлиять на госпитальную летальность. Не было получено данных о наличии в анамнезе некоторых факторов риска ССЗ (дислипидемия, курение, ожирение), сведений об анамнезе жизни (социально-экономическом статусе, отягощенной наследственности, уровне образования), приверженности к посещению ЛПУ до развития ОКС, о принимаемой до развития референсного ОКС медикаментозной терапии, сроках заболевания и оказания медицинской помощи. В связи с этим в данном исследовании для сравнения умерших в стационаре пациентов регистра ЛИС-3 мы использовали только имеющиеся объективные данные, полученные при обследовании в стационаре.

В дальнейшем планируется проведение оценки отдаленных результатов в рамках регистра ЛИС-3.

По данным регистра ЛИС-1 риск госпитальной летальности повышался с возрастом, при наличии в анамнезе сахарного диабета, малоподвижного образа жизни и социально-экономических факторов риска и снижался при наличии гипертрофии левого желудочка (основной критерий – данные электрокардиографии, дополнительный – данные эхокардиографии), приеме до развития референсного ИМ бета-адреноблокаторов, пнгбиторов АПФ [2,3]. Факт свя-

зи госпитальной летальности с наличием гипертрофии левого желудочка в анамнезе требует дальнейшего изучения.

Ранее в рамках регистра ЛИС-3 было выполнено исследование, оценивающее непосредственные исходы выживших в стационаре пациентов: развитие ИМ или нестабильной стенокардии. Было показано, что прием антиагрегантов и бета-адреноблокаторов снижает риск развития ИМ как исхода ОКС у выживших на госпитальном этапе пациентов [6].

Исследование ЛИС-3 показало, что риск госпитальной летальности увеличивался с возрастом, как и в регистре ЛИС-1. Также он был выше у пациентов с фибрилляцией предсердий в анамнезе, а в регистре ЛИС-1 фибрилляция предсердий не влияла на больничную летальность, но увеличила риск смерти в отдаленном периоде [7]. Наличие в анамнезе артериальной гипертензии снизило риск госпитальной летальности по данным регистра ЛИС-3, по данным регистра ЛИС-1 артериальная гипертензия не повлияла на ближайшие исходы, а наличие гипертрофии левого желудочка снизило риск. Наличие стенокардии напряжения снизило риск госпитальной летальности по данным регистра ЛИС-3.

Положительное влияние стенокардии напряжения в анамнезе на непосредственные исходы ОКС можно объяснить двумя основными патофизиологическими адаптативными механизмами, способствующими повышению устойчивости миокарда при ишемии: феноменом ишемического прекодиционирования [8-12] и развитием коллатеральных артерий [13]. Положительное влияние наличия артериальной гипертензии и стенокардии напряжения в анамнезе также может быть обусловлено лучшим качеством терапии, назначенной этим пациентам на догоспитальном этапе. В рамках исследования ЛИС-3 оценить качество терапии умерших пациентов не представлялось возможным, но ранее в рамках этого регистра было показано, что наличие диагностированных ССЗ в анамнезе ассоциирова-

но с лучшей приверженностью пациентов к посещению ЛПУ, а она в свою очередь – с улучшением качества терапии [14].

Заключение

«Портрет» пациента в регистрах ЛИС-1 и ЛИС-3 был сопоставим по полу, возрасту, наличию в анамнезе ИМ, артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, мозгового инсульта. В регистре ЛИС-3 пациенты чаще имели сахарный диабет в анамнезе, но гораздо реже – диагностированную ИБС и стенокардию напряжения. ОКС стал первым проявлением ИБС у 64% пациентов регистра ЛИС-3 и у 31,4% пациентов регистра ЛИС-1. В регистре ЛИС-1 больничная летальность составила 15,2%, а в регистре ЛИС-3 – 19,4%. Можно предположить, что такое различие (статистически незначимое) связано с ухудшением диагностики ИБС на догоспитальном этапе, невысоким качеством первичной и вторичной лекарственной профилактики, а также с тем, что пациенты регистра ЛИС-3 были более тяжелые на момент госпитализации.

В обоих регистрах риск госпитальной летальности увеличивался с возрастом. Наличие фибрилляции предсердий в анамнезе увеличило риск госпитальной летальности по данным регистра ЛИС-3 и риск смерти в отдаленном периоде по данным регистра ЛИС-1. Наличие артериальной гипертензии и стенокардии напряжения в анамнезе снизило риск госпитальной летальности по данным регистра ЛИС-3, а по данным регистра ЛИС-1 ни один из этих факторов не повлиял на ближайшие исходы, зато наличие гипертрофии левого желудочка снизило риск госпитальной летальности.

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. Martsevich S.Y., Semenova Y.V., Kutishenko N.P. et al. Assessment of patients compliance for ambulatory institutions visits and its influence on the quality of treatment before development of acute coronary syndrome, by the LIS-3 registry. Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal. 2016;(6):55-60. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Семенова Ю.В., Кутишенко Н.П., и др. Оценка приверженности пациентов к посещению лечебно-профилактических учреждений и ее влияния на качество терапии до развития острого коронарного синдрома в рамках регистра ЛИС-3. Российский Кардиологический Журнал. 2016;134(6):55-60].
2. Marcevic S.Yu., Ginzburg M.L., Kutishenko N.P., et al. The LIS study (Lubertsy mortality study of patients with acute myocardial infarction): a portrait of the patient. Kardoovaskuljarnaja Terapija i Profilaktika. 2011;10(6):89-93. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П. и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда): портрет заболевшего. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2011;10(6):89-93].
3. Marcevic S.Yu., Ginzburg M.L., Kutishenko N.P., et al. Lyubertsy Study of mortality in patients with acute myocardial infarction (LIS): the analysis of anamnestic predictors of in-hospital mortality. Kardoovaskuljarnaja Terapija i Profilaktika. 2012;11(1):45-8. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П. и др. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ЛИС): анализ анамнестических факторов, определяющих смерть в стационаре. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2012;11(1):45-8].
4. Boytsov S.A., Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P. et al. Registers in cardiology: their principles, rules, and real-word potential. Kardoovaskuljarnaja Terapija i Profilaktika. 2013;12(1):4-9. (In Russ.) [Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., и др. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2013;12(1):4-9].
5. D'Agostino R.B., Russell M.W., Huse D.M., et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study. Am Heart J. 2000;139(2 Pt 1):272-81.
6. Semenova Y.V., Kutishenko N.P., Zagebelnyy A.V., et al. Adherence to attendance at outpatient clinic, quality of prehospital therapy, and direct outcome of acute coronary syndrome: analysis within LIS-3 registry. Ration Pharmacother Cardiol. 2016;12(4):430-4. (In Russ.) [Семенова Ю.В., Кутишенко Н.П., Загребельный А.В., и др. Приверженность к посещению лечебно-профилактических учреждений, качество терапии и ближайшие исходы острого коронарного синдрома: исследование в рамках регистра ЛИС-3. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(4):430-4].
7. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Gynzburg M.L., et al. Impact of atrial fibrillation on the near and long-term prognosis of life after acute myocardial infarction. the data of the LIS-1 study (Lyubertsy mortality study of patients with acute myocardial infarction). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(2):170-173. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л. и др. Влияние фибрилляции предсердий на ближайший и отдаленный прогноз жизни при остром инфаркте миокарда. Данные исследования ЛИС-1 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(2):170-3].
8. Karpova E.S., Kotelnikova E.V., Lyamina N.P. Ischemic preconditioning and its cardioprotective effect in post-intervention cardiac rehabilitation programmes for patients with coronary heart disease. Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal. 2012;4(96):104-8. (In Russ.) [Карпова Э.С., Котельникова Е.В., Лямина Н.П. Ишемическое прекондиционирование и его кардиопротективный эффект в программах кардиореабилитации больных с ишемической болезнью сердца после чрескожных коронарных вмешательств. Российский Кардиологический Журнал. 2012;4(96):104-8].
9. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation. 1986;74(5):1124-36.
10. Bolli R., Li Q.H., Tang X.L., et al. The late phase of preconditioning and its natural clinical application-gene therapy. Heart Fail Rev. 2007;12(3-4):189-99.
11. Kristiansen S.B., Henning O., Kharbanda R.K., et al. Remote preconditioning reduces ischemic injury in the explanted heart by a KATP channel-dependent mechanism. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005;288(3):H1252-6.
12. Badrididnina L.Y., Yurhel N.V. Pavlova L.I. et al. Efficacy and safety of nicorandil in patients with stable angina. Farmateka. 2009;(8):65-8. (In Russ.) [Бадридина Л.Ю., Юргель Н.В., Павлова Л.И. и др. Эффективность и безопасность никорандила у больных стабильной стенокардией. Фарматека. 2009;(8):65-8].
13. Verin V.V., Selutin S.M., Kachalov S.N. Collateral circulation in coronary atherosclerosis. Dal'nevostochnyy Meditsinskiy Zhurnal. 2011;(2):121-6. (In Russ.) [Верин В.В., Селютин С.М., Качалов С.Н. Коллатеральный коронарный кровоток при атеросклерозе венечных артерий. Дальневосточный Медицинский Журнал. 2011;(2):121-6].
14. Martsevich S.Yu., Semenova Y.V., Kutishenko N.P., Ginzburg M.L. Assessment of patients' attendance at outpatient clinics and prehospital therapy: Russian acute coronary syndrome registry LIS-3 data. Indian Heart Journal. 2016 [in press.]. DOI: 10.1016/j.ihj.2016.11.005.

About the Authors:

Sergey Yu. Martsevich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine

Yulia V. Semenova – MD, Fellow, State Research Center for Preventive Medicine

Kutishenko N. Petrovna – MD, PhD, Head of Laboratory of Pharmacoeconomic Studies, Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Centre for Preventive Medicine

Moisei L. Ginzburg – MD, PhD, Head of Cardiology Department, Lyubertsy District Hospital №2

Alexandr V. Zagrebelynyy – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Centre for Preventive Medicine

Anna V. Fokina – MD, Doctor of Cardiology Department, Lyubertsy District Hospital №2

Elena V. Daniels – MD, Doctor of Cardiology Department, Lyubertsy District Hospital №2

Сведения об авторах:

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

Семенова Юлия Викторовна – аспирант, ГНИЦПМ
Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., зав. лабораторией фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ГНИЦПМ

Гинзбург Моисей Львович – к.м.н., зав. кардиологическим отделением, Люберецкая районная больница №2

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

Фокина Анна Валерьевна – врач кардиологического отделения, Люберецкая районная больница №2

Даниэльс Елена Викторовна – врач кардиологического отделения, Люберецкая районная больница №2

От персонализированной к точной медицине

Кира Вадимовна Раскина¹, Евгения Юрьевна Мартынова¹,
Андрей Валентинович Перфильев², Дмитрий Алексеевич Сычев³,
Григорий Николаевич Шуев³, Илдус Рифкатович Фатхутдинов²,
Сергей Владимирович Мусиенко⁴, Дмитрий Аркадьевич Никогосов⁴,
Ирина Олеговна Жегулина², Лариса Геннадьевна Бавыкина²,
Юрий Евгеньевич Потешкин^{2,5*}

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Россия 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

² Медицинский центр «Атлас»
Россия 121170, Москва, Кутузовский просп., 34, стр. 14

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Россия 125284, Москва, ул. Поликарпова, 12/13

⁴ Биомедицинский холдинг «Атлас»
Россия 121069, Москва, ул. Малая Никитская, 31

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Россия 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Необходимость поддержания высокого качества жизни при неотвратно растущей ее продолжительности является одной из главных проблем современного здравоохранения. Концепция «правильного препарата для правильного пациента в правильное время», вначале носившая название «персонализированной», в настоящее время единогласно утверждена мировым научным сообществом под названием «точная медицина». Точная медицина принимает во внимание индивидуальные особенности: разнообразие генов, условий окружающей среды, образ жизни и даже бактериальной микрофлоры, а также предполагает применение новейших технических достижений, что призвано обеспечить каждого пациента помощью, которая будет лучше всего соответствовать именно его состоянию. В США, Канаде и Франции уже представлены и реализуются национальные программы по точной медицине.

Целью этого обзора является описание динамической интеграции методов точной медицины в рутинную врачебную практику и жизнь современного общества. Описание перспектив новой парадигмы дополнено иллюстрациями, свидетельствующими об уже достигнутых успехах в применении точных методов – к примеру, таргетной терапии раковых заболеваний.

Так, наличие реальных примеров, доказывающих планомерность перехода к новой парадигме, и широкий спектр технических и диагностических возможностей – доступных и постоянно развивающихся – в сумме делают повсеместный переход к точной медицине практически неизбежным.

Ключевые слова: точная медицина, персонализированная медицина, прецизионная медицина, геномные исследования.

Для цитирования: Раскина К.В., Мартынова Е.Ю., Перфильев А.В., Сычев Д.А., Шуев Г.Н., Фатхутдинов И.Р., Мусиенко С.В., Никогосов Д.А., Жегулина И.О., Бавыкина Л.Г., Потешкин Ю.Е. От персонализированной к точной медицине. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(1):69-79. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-69-79>

From Personalized to Precision Medicine

Kira V. Raskina¹, Eugenia Y. Martynova¹, Andrey V. Perfilyev², Dmitry A. Sychev³, Grigoriy N. Shuev³, Ildus R. Fatkhutdinov², Sergey V. Musienko⁴, Dmitry A. Nikogosov⁴, Irina O. Zhegulina², Larisa G. Bavykina², Yuri E. Poteshkin^{2,5*}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8, Moscow, 119991 Russia

²Medical Center "Atlas". Kutuzovsky prosp. 34-14, Moscow, 121170 Russia

³Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Polikarpova ul. 12/13, Moscow, 125284, Russia

⁴Biomedical Group "Atlas". Malaya Nikitskaya ul. 31, Moscow, 121069, Russia

⁵Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

The need to maintain a high quality of life against a backdrop of its inevitably increasing duration is one of the main problems of modern health care. The concept of "right drug to the right patient at the right time", which at first was bearing the name "personalized", is currently unanimously approved by international scientific community as "precision medicine". Precision medicine takes all the individual characteristics into account: genes diversity, environment, lifestyles, and even bacterial microflora - and also involves the use of the latest technological developments, which serves to ensure that each patient gets assistance fitting his state best. In the United States, Canada and France national precision medicine programs have already been submitted and implemented. The aim of this review is to describe the dynamic integration of precision medicine methods into routine medical practice and life of modern society. The new paradigm prospects description are complemented by figures, proving the already achieved success in the application of precise methods - for example, the targeted therapy of cancer. All in all, the presence of real-life examples, proving the regularity of transition to a new paradigm, and a wide range of technical and diagnostic capabilities - available and constantly evolving - make the all-round transition to precision medicine almost inevitable.

Keywords: precision medicine, personalized medicine, precision medicine, genomic research.

For citation: Raskina K.V., Martynova E.Y., Perfilyev A.V., Sychev D.A., Shuev G.N., Fatkhutdinov I.R., Musienko S.V., Nikogosov D.A., Zhegulina I.O., Bavykina L.G., Poteshkin Y.E. From Personalized to Precision Medicine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(1):69-79 (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-69-79>

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): yep@actmed.ru

Received / Поступила: 25.11.2016

Accepted / Принята в печать: 07.02.2017

Введение

За последние несколько лет тема точной (или «прецизионной») медицины стала одной из самых обсуждаемых во врачебных кругах. Крупнейшие клиники разнообразных профилей стали предлагать пациентам точный медицинский подход. Большие надежды и ожидания возлагаются на революционный потенциал этого подхода, основанный на возможности применения генетической информации для составления индивидуального плана лечения каждого конкретного пациента. Количество статей, посвященных тому или иному аспекту внедрения в ежедневную врачебную практику методов точной медицины, увеличивается в геометрической прогрессии с каждым месяцем, что свидетельствует о наличии как растущего интереса, так и большого числа вопросов, на которые необходимо будет ответить врачам, ученым и специалистам по организации здравоохранения [1].

Точная медицина – что это?

В настоящее время большинство медицинских процедур рассчитано на «среднестатистического» пациента. Точная медицина, со своей стороны, призвана обеспечить каждого пациента помощью, которая будет лучше всего соответствовать именно его состоянию. Она принимает во внимание индивидуальные особенности: разнообразие генов, условий окружающей среды, образ жизни и даже бактериальной микрофлоры. Точная медицина интегрирует последние достижения не только в секвенировании и анализе ДНК, но и в области генетических технологий, биохимии белка, исследований рака, персональных электронных устройств, программного обеспечения, производства компьютерных чипов и многих других [2].

В 2015 г. в США была определена необходимость запуска государственной программы по развитию точной медицины: «Врачи всегда признавали, что каждый пациент уникален, и всегда старались подобрать наилучший способ лечения, подходящий каждому пациенту. Вы можете перелить кровь одного человека другому в соответствии с группой крови – это было важное открытие. А что, если подбор лекарства от рака в соответствии с генетическим кодом был бы столь же прост? Стал бы обычным делом? А что, если определить правильную дозу лекарства было бы так же просто, как

измерить температуру?» Таким образом, точная медицина – это медицинское обеспечение, «подогнанное» по индивидуальным меркам [3].

В тоже время управление по контролю пищевых продуктов и лекарств США при описании персонализированных лекарственных средств и изделий медицинского назначения отмечает, что это не средства, которые являются уникальными для пациента. По их утверждению точный, персонализированный подход – это «возможность классифицировать индивидуумов в субпопуляции, которые отличаются по своей подверженности конкретному заболеванию или ответу на специфическое лечение. Профилактические или терапевтические вмешательства могут быть сосредоточены на тех, кому они достоверно пойдут на пользу, избавляя от ненужных расходов и побочных эффектов тех, кто от их применения достоверно не выиграет» [4].

От «персонализированной» к «точной» медицине

С момента старта проекта «Геном человека» в начале 1990-х годов генетики предрекали появление «новой парадигмы медицинской помощи» – такой, в которой молекулярное профилирование применялось бы для выявления генных аллелей человека, ответственных за риски для здоровья [5].

Несколько лет назад Frank Emmert-Streib из Королевского университета Белфаста опубликовал результаты анализа данных Pubmed и Google Scholar, отражающих основные тренды здравоохранения. На рис. 1 отображена динамика числа публикаций по темам «вычислительная биология», «геномика», «биоинформатика», «системная биология», «междисциплинарное исследование» и «персонализированная медицина» [1].

По этим кривым можно проследить, что тема персонализированной медицины в научной литературе появилась совсем недавно и стала заметной лишь около 2005 г., за чем последовал заметный набор популярности, что делает ее самой новой из всех исследованных областей с резким ростом интереса научного общества в течение последних 5 лет. Прочие обозначенные отрасли науки, такие как вычислительная биология и геномика по всей видимости, уже прошли пик своей популярности [1].

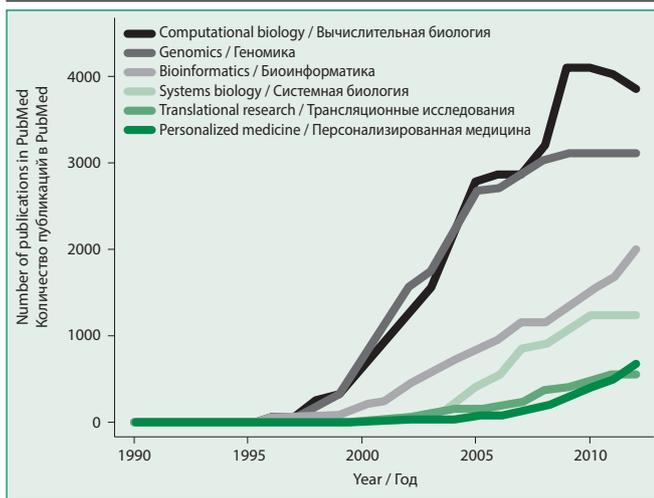


Figure 1. Publications in Pubmed, dedicated to personalized medicine and related scientific fields

Рисунок 1. Публикации в Pubmed, посвященные персонализированной медицине и смежным научным областям

Первоначально казалось, что понятие «персонализация» лучше прочих отражает суть зарождающейся парадигмы, и усилия по применению инструментов геномного анализа в клинической практике широко пропагандировались в научных, клинических, правительственных и коммерческих кругах именно как шаги по развитию «персонализированной» геномной медицины. Несмотря на то, что термин «персонализированная медицина» нес различную смысловую нагрузку для различных заинтересованных сторон, он стал одним из самых заметных биомедицинских лозунгов 2000-х, заняв свое место рядом с «трансляционной клинической наукой» и «доказательной медициной» [5].

Однако к 2012 г., в то время как в средствах массовой информации продолжалось обсуждение способов, с помощью которых персонализированная геномная медицина произведет революцию в здравоохранении, лидеры общественного мнения стали призывать отказаться от самого термина «персонализированная медицина»: на их взгляд, это определение не было способно охватить суть того многомерного подхода, который ожидался от новой медицинской парадигмы [5].

Eric Juengst, директор Центра биоэтики, профессор кафедры социальной медицины и кафедры генетики Университета Северной Каролины, США, проведя в 2011-2012 гг. интервью со множеством врачей, отметил два важных идеологических сдвига в формирующейся практике геномной медицины. Первый из них – это уменьшение степени влияния пациента на лечебный процесс и переход к экспертно-опосредованному принятию решений в клинических условиях, что возобновило споры о медицинском патернализме, которые долгое время казались улаженными. Второй – это расширение области приложения новой концепции от

индивидуализации лечения для конкретных пациентов до использования геномного профилирования в интересах семей, этнических групп и национальных меньшинств [5].

Оба сдвига, по мнению исследователей, являются объективными коррективами к ранней риторике персонализированной медицины. Термин «персонализированная медицина» в качестве обозначения для геномного подхода к диагностике и профилактике имел множество противников. Врачи настаивали на том, что традиционная медицинская практика уже достаточно «персонализированная» в том смысле, что клиницисты всегда придавали высокую значимость изучению уникальной истории болезни каждого пациента, условий его жизни и субъективных жалоб в процессе диагностики и лечения. Генетики предупреждали, что сведение «персонализации» к молекулярному профилированию может, как ни странно, нести риск деперсонализации здравоохранения. Защитники общественного здравоохранения выказывали недовольство этим названием, поскольку оно преуменьшает значимость экологических, социальных и системных подходов к профилактике [5].

Не менее значительными были возникшие среди адептов движения споры о том, что на самом деле означает слово «персонализированный». С одной стороны, респонденты неоднократно говорили, что оно обещает пациентам создание программы лечения «по индивидуальной мерке». В то же время опрошенные отметили, что в обозримом будущем геномная медицина будет в меньшей степени посвящена разработке уникальных рецептов для отдельных пациентов и больше – распределению пациентов в группы в соответствии с генетическими рисками и чувствительностью к препаратам на основании данных об их генотипе [5].

Проблема «персонализации» состоит в том, что геномная информация может очертить область рисков лишь для здоровья групп, тем самым оставляя геномной медицине классифицировать пациентов исключительно как членов этих групп. Для того чтобы избежать социальных и политических вопросов, связанных с распределением населения на категории, сторонникам геномной медицины в США нужно было название, которое имело бы более нейтральную, если не положительную, окраску в общественном сознании. Они нашли подходящую альтернативу в книге «Инновационное предписание» (2009) экономиста Клэя Кристенсена, который вместе с Джеромом Гроссманом впервые применил понятие «точная медицина» [5].

Употребление этого термина в докладе «На пути к точной медицине» Института медицины при национальной академии наук США в 2011 г. стало отправной точкой в процессе популяризации нового названия. Окончательно оно закрепилось в научном сообществе

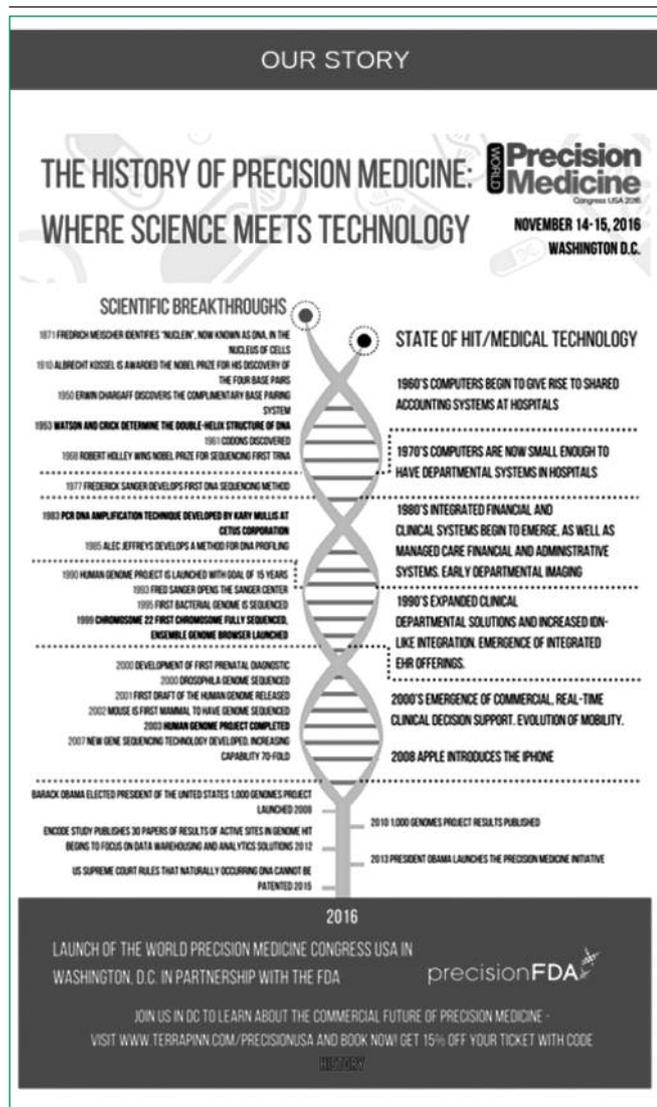


Figure 2. World Congress on precision medicine Brochure (Washington, November 2016)

Рисунок 2. Брошюра Всемирного конгресса по точной медицине (Вашингтон, ноябрь 2016)

в 2015 г., когда был предложен план «Национальной программы по точной медицине» в целях содействия развитию и использованию геномных инструментов в области здравоохранения [5].

В брошюре Всемирного конгресса по точной медицине 2016 г. представлена инфографика, наглядно отражающая краткую историю точной медицины (рис. 2). Ориентируясь на эти данные, можно заключить, что ученые предлагают вести отсчет от обнаружения швейцарским биологом Фридрихом Мишером ДНК в человеческих лейкоцитах в 1869 г. Далее – Нобелевская премия Альбрехту Коссеру за выделение 4 основных пар нуклеотидов в 1910 г., открытие двуспиральной структуры ДНК Уотсоном и Криком в 1953 г., изобретение ПЦР Кэри Маллисом в 1983 г., запуск проекта «Геном человека» в 1990 г., и его завершение в 2003 г. Приведенная хронология подчеркивает неотделимость раз-

вития точной медицины от эволюции знаний о геноме человека [5].

Помимо геномики, возможности точной медицины напрямую зависят от качественного технического обеспечения. Основанные на фармакокинетических и фармакодинамических моделях подходы с использованием байесовской оценки были описаны еще в конце 1970-х годов такими новаторами, как Луи Шайнер и Роджер Джелифф. К сожалению, эта методика не вызвала интереса у клиницистов. В те годы в сообществе клинических фармакологов основными путями «персонализации» медицины считались применение терапевтического лекарственного мониторинга и клинической фармакокинетики. Но с течением времени стало очевидно, что все проблемы индивидуализированной помощи не могли быть полностью разрешены при помощи титрации доз лекарственных средств и простого калькулятора. Важным препятствием для развития клинической фармакологии было отсутствие простых в использовании программных средств, которые появились в жизни общества сравнительно недавно. Во многом благодаря этому всплеск интереса к точной медицине пришелся на наши дни [6].

Неэтичные вопросы

Геномные исследования неизменно сопряжены с некоторыми этическими и социальными проблемами. На пример, геномика несет в себе риски, связанные с неправильной интерпретацией результатов и «обвинением жертв» на основании врожденных, немодифицируемых признаков, на пример, расы пациентов [7].

Работникам здравоохранения известно, что дозировка и особенности действия лекарств зачастую зависят от расы пациента. Принято считать, что раса коррелирует с географическим происхождением, что географическое происхождение является основным фактором, определяющим изменения генома, и что геномные вариации могут изменять реакцию на лекарственные средства. Трудность для врачей, однако, состоит в том, что раса, к которой относит себя пациент, не имеет точной корреляции с генотипом. Медицинское предписание, сделанное с учетом лишь предполагаемой расовой принадлежности, является излишне упрощенным. В конце концов, точная медицина может произвести революцию в нашем понимании расы и применимости этого параметра в клинической практике [7].

Десять лет назад Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило первый медикамент с «расово-зависимым» действием, Бидил (BiDil), комбинированный препарат изосорбида динитрата и гидралазина гидрохлорида, для применения при сердечной недостаточности у чернокожих пациентов. Не будучи обоснованным с точки зрения фармакогеномики, это действие вызвало об-

ществленную дискуссию на предмет наличия научных и этических обоснований для утверждения лекарственного средства только для людей одной расы [7].

Этническая принадлежность в настоящее время считается значимым фактором при назначении ингибиторов АПФ. У чернокожих пациентов широко распространена резистентность к действию ингибиторов АПФ, в связи с чем этим пациентам практически не назначаются препараты из этой группы. В то же время значительное число чернокожих пациентов не имеет резистентности к препаратам, но не получает препарат из-за резистентности большинства [7].

Нередко пациенты не желают предоставлять исследователям свои личные данные, опасаясь негативного влияния результатов на свое финансовое и социальное положение (возможность устроиться на работу, получить кредит, застраховаться) [4].

В данный момент усилия популяризаторов медицины направлены на то, чтобы участие людей в геномных исследованиях рассматривалось не как опасная возможность быть стигматизированным, а как способ проявления гражданского самосознания и ответственности перед родными [7].

Роль точной медицины в жизни общества: коренное население Гавайев против антикоагулянтов

Точная медицина позиционируется как способ устранения неточностей в медицинских назначениях и обеспечения пациентов правильными препаратами в правильной дозе. Однако одной из сложностей для развития точной медицины является преодоление инертности рынка фармакологических препаратов [7].

В 2014 г. генеральный прокурор Гавайев подал судебный иск, поводом к которому послужило вводящее в заблуждение продвижение оригинального препарата клопидогрела бисульфата. Прокурор потребовал привлечь к ответственности компании Bristol-Myers Squibb и Sanofi-Aventis за неправомерно приобретенные прибыли от продаж препарата на Гавайях. Главная претензия государства заключалась в том, что производители не сообщили потенциальным потребителям о некоторых особенностях действия препарата: у носителей определенных аллелей гена CYP2C19 на фоне приема клопидогрела сохраняется высокий риск развития сердечно-сосудистых событий и других осложнений, а также может вовсе отсутствовать ответ на прием этого лекарства [7].

Этнические группы, о которых шла речь в судебном процессе – азиаты и коренные жители Гавайских и других островов Тихого океана, в том числе смешанного происхождения – составляют 56% и 26% населения Гавайев, соответственно. Клопидогрел менее эффективен для лиц, несущих аллели CYP2C19*2 или CYP2C19*3,

и их «обладателями» с гораздо более высокой частотой являются выходцы из Восточной Азии, коренные гавайцы и жители островов Тихого океана, чем белые люди. Истец утверждал, что для значительной части населения Гавайев прием клопидогрела на самом деле бесполезен [7].

Этот случай является одним из первых «фармакогеномических» судебных процессов и ставит новые задачи перед производителями медикаментов: с этого момента производить «лекарства для всех» будет затруднительно [7].

Споры об экономической эффективности

Помимо этических вопросов как для пациентов, так и для врачей актуальны вопросы экономические.

Показательна общественная дискуссия, развернувшаяся в 2012 г. в США вокруг внедрения в клиническую практику препарата ивакафтор, первого этиологического средства для лечения муковисцидоза. Муковисцидоз – наследственное заболевание, которое обусловлено какой-либо мутацией гена регулятора трансмембранной проводимости (CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Ивакафтор способствует улучшению дыхательной функции у пациентов, у которых мутация этого гена представлена заменой глицина в 155-м положении на аспарагиновую кислоту (такой вариант белка обозначается G551D-CFTR). Сторонники развития точной медицины расценили это как победу: новый подход стал приносить свои плоды и помог пациентам, ранее считавшимися неизлечимо больными. Их оппоненты возражали: на разработку препарата ушли десятилетия, его годовая стоимость составляет 300000 долларов, и он абсолютно бесполезен для 95% пациентов [8].

Таким образом, рост расходов представляют собой вторую серьезную проблему для точной медикаментозной терапии. Препараты, доказавшие свою эффективность только для определенных субпопуляций, вероятно, будут более дорогими. Число таких таргетных препаратов растет, как и обеспокоенность общества тем, будет ли точная медицина доступной для всех нуждающихся. Кроме того, для дорогостоящих вмешательств страховые компании могут потребовать доказательств эффективности и необходимости, прежде чем предоставить компенсацию. Сбор и предоставление таких доказательств затруднительны для редких заболеваний или состояний, изучаемых только в популяциях лиц преимущественно европейского происхождения. Способствовать созданию доказательной базы может исключительно проведение глобальных проспективных исследований [7].

Споры по поводу достоинств точной медицины возникли вместе с проектом «Геном человека». Этот

проект стоимостью в 3 миллиарда долларов был направлен на установление расположения и последовательности всех человеческих генов. Ученые планировали установить множество прямых взаимосвязей отдельных генетических мутаций с конкретными заболеваниями. Фармацевтические компании охотно инвестировали в проект. Однако в ходе его реализации стали возникать новые вопросы: исследование за исследованием выявляло множество вариаций каждого гена, любая из которых могла стать причиной предрасположенности пациента к заболеванию, и лишь малая часть геномных маркеров обладала однозначной корреляцией с вероятностью развития той или иной патологии. В большинстве случаев результаты могли лишь незначительно скорректировать проводимое лечение [8].

Сторонники точной медицины утверждают, что подобный исход является следствием неточной постановки задачи: нельзя было ожидать, что изучение отдельных генов, структура которых заведомо обладает значительной вариабельностью, поможет напрямую связать их с той или иной болезнью. Суть точной медицины состоит в том, чтобы рассмотреть весь геном целиком, все 6 миллиардов нуклеотидов, и «наложить» полученную информацию на прочие данные пациента – от семейного анамнеза до состояния микробиоты кишечника, а также принять во внимание эпигенетические характеристики. Таким образом, точность достигается путем интеграции максимального числа данных о пациенте [8].

Национальная программа США по точной медицине направлена именно на это. Ее главной составляющей станет когорта в миллион человек, о которых ученые соберут максимальное число данных для создания крупнейшей информационной базы, к которой ученые смогут многократно обращаться для проведения такого числа исследований, какое им потребуется [8].

Victor Dzau с соавт. в статье, опубликованной в майском номере «The Lancet» 2015 г., предположили, что расходы на медицинское обслуживание можно сократить, если применять методы точной медицины не для лечения, а для профилактики заболеваний. Тем не менее, ученые признают, что исследования, применяемые в точной медицине, более ресурсозатратны, чем все ныне существующие, а значит, неизбежно будут стоить дороже, чем применявшиеся ранее способы профилактики [9].

Перспективы

Национальные программы, посвященные развитию точной («прецизионной») медицины, внедряются повсеместно. В 2015 г. в США предложено инвестировать 215 миллионов долларов в развитие точной медицины. 130 миллионов долларов планируется потратить на развитие национальных медицинских институтов для

проведения масштабных популяционных исследований о совместном влиянии генов, образа жизни и окружающей среды на здоровье. 70 миллионов долларов будут потрачены на генетические исследования онкологических заболеваний (Национальный институт рака), еще 10 будут выделены Управлению по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов для оценки новых медицинских устройств и лекарственных препаратов и, наконец, 5 миллионов долларов будет выделено на создание компьютерной базы полученных данных. Главной задачей проекта будет исследование генома миллиона добровольцев. Одной из важных особенностей исследования станет возможность беспрепятственного доступа испытуемых к информации об их геноме, что позволит им осознанно участвовать в принятии решений о своем здоровье. Это позволит приблизиться к решению проблемы рака и редких генетических заболеваний, а также сделать подбор медикаментозной терапии максимально точным [10].

В апреле 2015 г. премьер-министр Франции, вслед за своими коллегами из США, Китая и Великобритании, обратился к ученым с официальным прошением озвучить условия, необходимые для того, чтобы использовать секвенирование генов в клинической практике [11].

Летом 2016 г. президент Национального союза по здравоохранению Франции Yves Lévy представил план по геномной медицине до 2025 г. Согласно этому плану, в стране будут созданы 12 платформ секвенирования генов и два национальных центра для экспертизы, анализа данных и обеспечения совместимости всех платформ. В первую очередь будут исследоваться онкологические заболевания, сахарный диабет и орфанные заболевания, а с 2020 г. – более распространенные нозологии [12].

Правительством было принято решение об инвестировании 670 миллионов евро (или 760,8 миллионов долларов) в развитие геномики и точной медицины, направленной на улучшение диагностики и профилактики заболеваний в стране. Также было решено создать межведомственный стратегический комитет для того, чтобы следить за выполнением программы [13].

На ближайшие 10 лет сформулировано три основных цели программы. Первая цель состоит в том, чтобы сделать Францию лидером среди стран, использующих геномную медицину. Второй целью является постепенная интеграция геномной медицины в систему здравоохранения, что предполагает секвенирование около 235000 геномов в год к 2020 г. Третьей целью является создание национального промышленного сектора, заточенного под нужды геномной медицины, с возможностью экспортирования накопленного опыта. Кроме того, на ряд специалистов будет возложена обязанность разработки этических рамок реализации программы [13].

В Канаде инициатива по точной медицине была представлена на саммите инноваций и прогрессивных технологий в Келоуне, Британская Колумбия, прошедшем 27-28 июня 2016 г. На этой встрече работники здравоохранения и политические деятели обсуждали возможности трансформации медицинского обеспечения с целью сделать его максимально эффективным [14].

По итогам встречи были сформулированы основные этапы кампании по персонализированной медицине в Канаде:

1. Правительство (министерства здравоохранения, финансов, инноваций и образования) должно принять политическое обязательство осуществить программу по персонализированной медицине.

2. Должна быть создана коалиция заинтересованных сторон для координации изменений системы здравоохранения

3. Следует сосредоточить силы на достижении целей программы (внедрении технологий молекулярной в рутинную медицинскую практику) в краткосрочной перспективе.

4. В Канаде должна быть создана электронная база геномных данных 25000 канадцев для облегчения ведения исследований и внедрения новых технологий [14].

Объем бюджета, выделенного на реализацию плана, не озвучивается. Однако назначение лишь 6 классов лекарственных препаратов в соответствии с принципами фармакогеномики в Канаде уже обеспечило экономию бюджета в размере 2,1-2,3 млрд \$ в год [15]. <http://personalizedmedicineinitiative.ca/companies/>.

Vence Bonham в статье, опубликованной в *New England Journal of Medicine* в мае 2016 г., рассуждая о перспективах точной медицины, отмечает, что ее внедрение в клиническую практику потребует не только увеличения времени общения врача с пациентом и оснащения клиник дорогостоящей техникой, но и значительного изменения программ обучения врачей. Медицинским специалистам будет необходимо уметь работать с огромным объемом информации – данными пациента, касающимися его генома, наследственности, анамнеза жизни, социального положения, экологических условий, в которых он проживает – и уметь анализировать их, а значит, быть способными разбираться в нескольких областях медицины. Авторы заключают, что если эти трудности будут преодолены, точная медицина, безусловно, займет место других, более грубых, методов диагностики и лечения [7].

В противоположность доктору Bonham, Michael Jouner, врач клиники Майо (Миннесота, США), считает надежды сторонников точной медицины малореалистичными. «В чем будет состоять выгода для общественного здравоохранения? Это главный и, по сути, по-

следний вопрос. Будет ли персонализированная медицина способствовать снижению основных причин заболеваемости и смертности? Если нет, то зачем Национальному институту здравоохранения и другим федеральным агентствам, чьей целью является улучшение состояния здоровья населения, инвестировать в нее? Исторически улучшения в области общественного здравоохранения происходили либо в результате общего улучшения социально-экономических условий, либо в результате внедрения программ, касающихся всего населения в целом, таких как контроль санитарных условий, применение средств массовой иммунизации

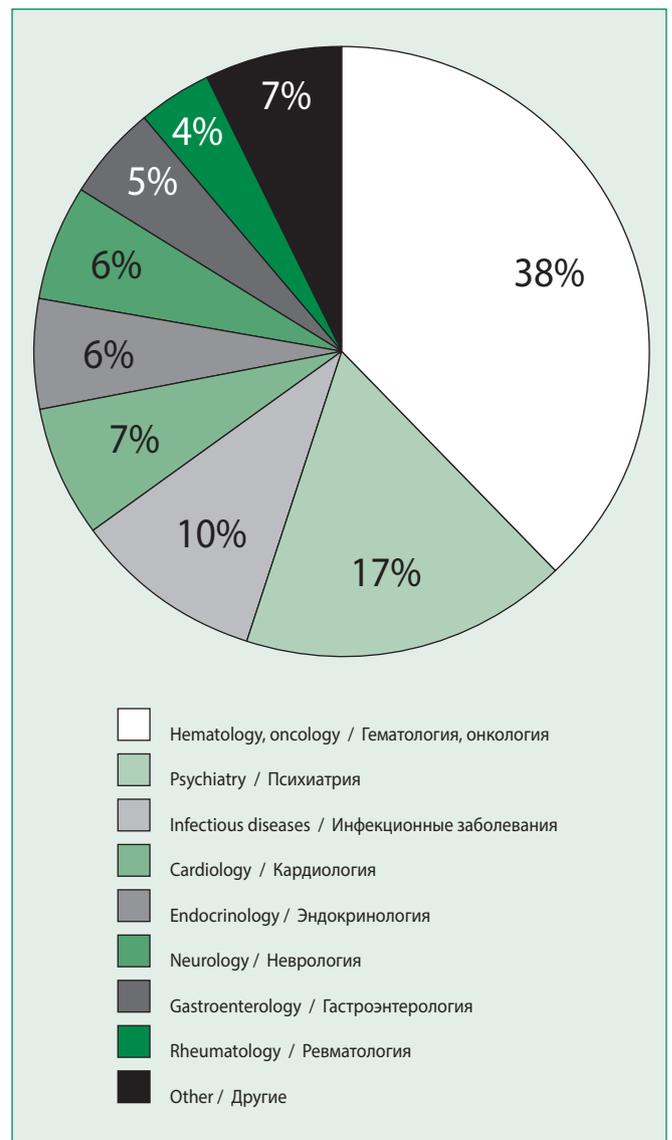


Figure 3. Number of precise recommendations offered to patients with various diseases (% of the total number of recommendations for each branch of medicine)

Рисунок 3. Количество точных рекомендаций, предлагаемых пациентам с различными заболеваниями (в % от общего числа рекомендаций по каждой отрасли медицины)

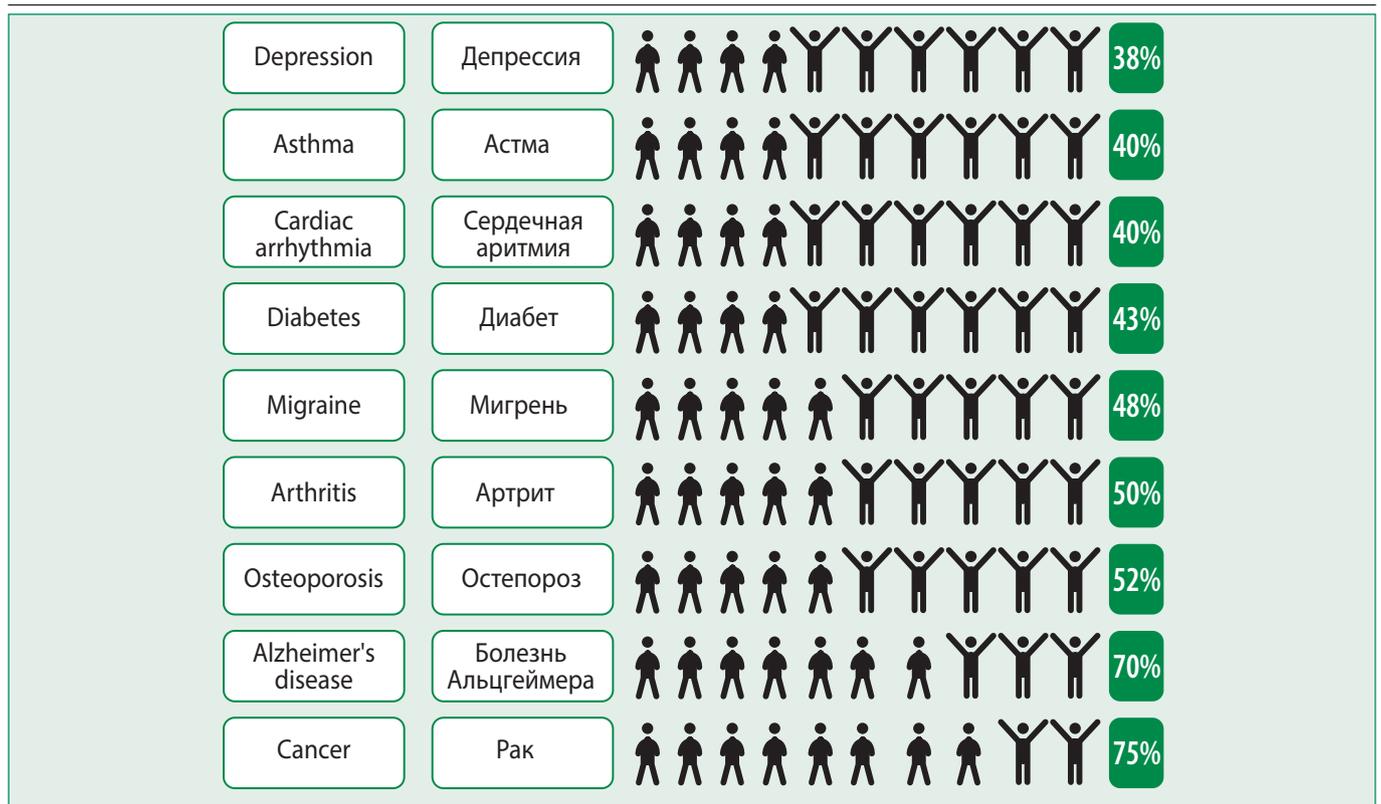


Figure 4. Proportion of patients followed over these diseases for which therapy was conducted inefficient (2001)

Рисунок 4. Доля пациентов, наблюдавшихся по поводу указанных заболеваний, для которых проводимая терапия была неэффективна (2001 г.)

и борьба с табакокурением. Расшифровка генома человека не проясняет причин большинства общечеловеческих заболеваний, а то, что проясняет, редко можно применить в практической медицине. Сторонникам персонализированной медицины, которые не согласны с этой точкой зрения, следует выбрать состояния, для которых они надеются улучшить показатели заболеваемости и смертности, и сравнить свои результаты с подходами, не связанными с точной медициной» [9].

Суть такого подхода ясна: доктор Jouner считает мерилом успешности метода его практическую применимость в масштабах страны и планеты и высказывает опасения, связанные с излишней теоретизацией медицинской деятельности. Важно отметить, что точная медицина не сводится к пассивной расшифровке генома в исключительно академических целях, а представляет собой всестороннее обследование каждого отдельного пациента с применением новейших методик. На протяжении всей истории развития медицины врачи старались подобрать метод лечения, максимально подходящий пациенту, и точная медицина является естественной заменой медицины менее точной. Подбор заместительной гормональной терапии для женщин с учетом индивидуальных параметров свертываемости крови, расчет 10-летнего риска перелома трубчатых костей, предотвращение развития рака молочной железы на основании генетического анализа – все это уже

активно применяется на практике и приводит к увеличению продолжительности и качества жизни людей во всем мире.

Все больше назначений в различных областях медицины носят точный характер: на диаграмме (рис. 3) приведено количество точных рекомендаций для разных специальностей (в процентах от общего числа рекомендаций по данной специальности) [16].

Инфографика, приведенная на рис. 4, была составлена в 2001 г. Она отражает долю пациентов, для которых применяемая терапия без определения индивидуальных биомаркеров была заведомо неэффективна [17].

За последующие 10 лет ситуация радикально изменилась. В 2014 г. уже 1 из 5 (20%) продаваемых в США лекарств было предназначено для направленной терапии [18].

К 2015 г. Агентством по контролю над лекарствами и пищевыми продуктами было одобрено 138 лекарств, на упаковках которых значилась информация, касающаяся индивидуальных биомаркеров. К примеру, на упаковках препаратов цетуксимаба и панитумумаба было напечатано предостережение для пациентов с метастатическим раком прямой кишки о неэффективности данных препаратов при наличии определенных мутаций в гене K-Ras опухолевых клеток [16,19].

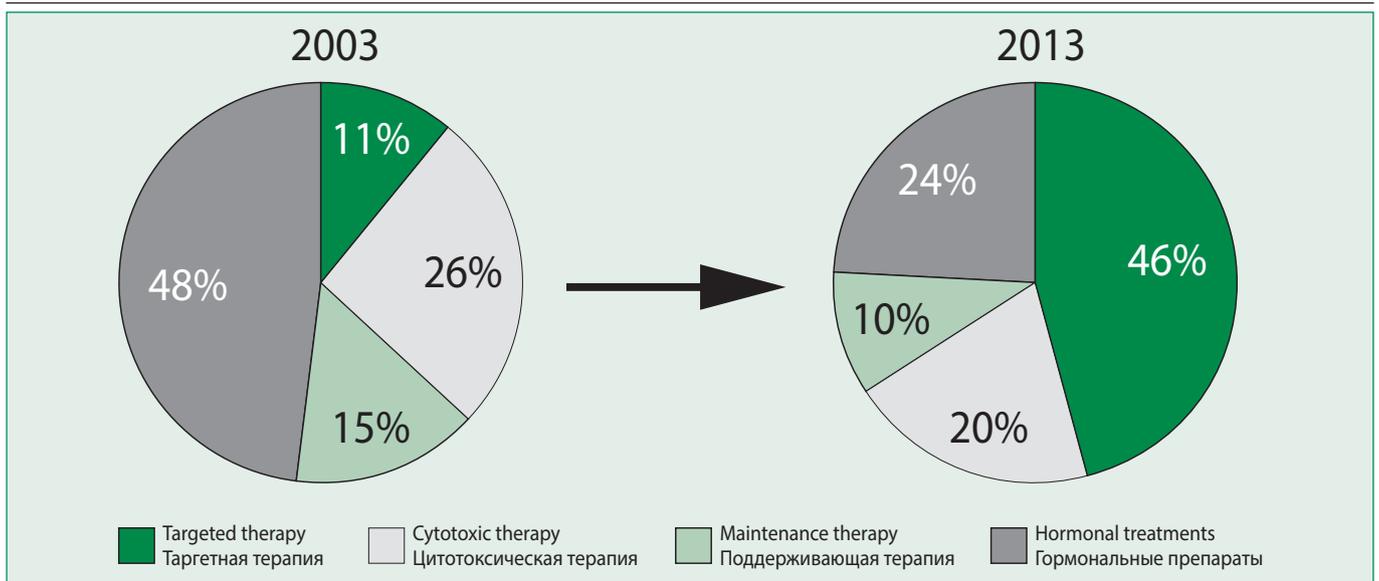


Figure 5. Methods of treatment of cancer patients
Рисунок 5. Методы лечения онкологических больных

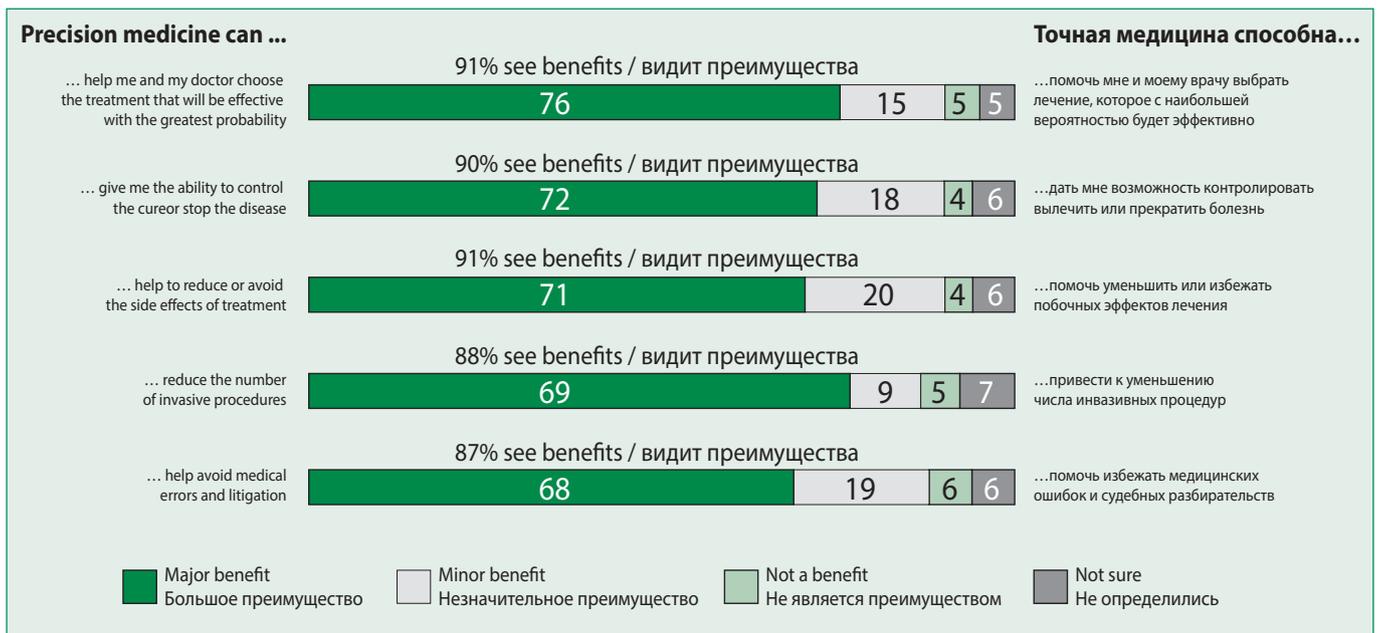


Figure 6. The survey data on the exact capabilities of Medicine (USA, 2014) [adapted from 22]
Рисунок 6. Данные опроса о возможностях точной медицины (США, 2014) [адаптировано из 22]

46% методов, применяемых для лечения онкологических больных, являются точными. Среди онкологов прочно укоренился термин «таргетная терапия» (рис. 5) [20]. И новый подход принес свои плоды, на пример, 5-летняя выживаемость пациентов с хроническим лейкозом увеличилась с 31 до 89% [20].

Проведение фармакогенетического тестирования актуально и в случае назначения препаратов, принадлежащих к числу обязательных при лечении ИБС – статинов. Миопатии признаются наиболее частым побочным эффектом, возникающим на фоне лечения статинами. В Практические рекомендации по применению фармакогенетического тестирования экспертов Евро-

пейского научного фонда (2011) включены указания по определению наличия полиморфизма гена SLCO1B1: SLCO1B1*5 (с.521T>C, rs4149056) – аллельный вариант (полиморфный маркер) гена SLCO1B1, кодирующий полипептид, который транспортирует органические анионы и участвует в выведении статинов печенью. Частота генотипов SLCO1B1*5 в российской популяции неизвестна, в других европейских этнических группах – 8-20%. Носительство аллельного варианта SLCO1B1*5 ассоциируется с высоким риском развития миопатии, вплоть до рабдомиолиза, при применении статинов. При выявлении гетерозиготного (генотип с.521TC) или гомозиготного (генотип с.521CC) носительства аллельного

варианта SLCO1B1*5 (с.521T>C) максимальная доза статинов должна быть ниже по сравнению с носителями генотипа с.521TT («дикий» тип) [21].

В 2014 г. в США был проведен опрос, целью которого было установление уровня осведомленности населения о возможностях точной медицины. Судя по его результатам, можно с определенностью сказать, что большинство людей верит в перспективность точной науки (рис. 6) [22].

По данным Коалиции по персонализированной медицине (PMS, США) в случае своевременного генетического исследования клеток опухоли число женщин с раком молочной железы, которым пришлось бы прибегнуть к химиотерапии, снизилось бы на 34%. Также генетическое тестирование с целью установления индивидуальной чувствительности к антикоагулянтам позволило бы избежать 17000 инсультов ежегодно [23].

Несмотря на присутствие противоречий, в среде клиницистов и ученых превалирует позитивная риторика. Alexander Vinks в своей статье в журнале «Clinical pharmacology & therapeutics» (апрель, 2016), обращает внимание читателей на то, что электронные системы ведения медицинской документации и компьютерные системы поддержки принятия решений дают нам возможности для интеграции всех необходимых данных о пациенте и применения принципов точной медицины уже сейчас. Применение электронных систем облегчает переход от пассивного терапевтического мониторинга 1980-х годов к современной форме проактивного терапевтического воздействия. Таким образом, они вносят существенный вклад в процесс эволюции наших взглядов на лечение и диагностику [6].

Eric Green, директор Национального исследовательского института генома человека при Национальном институте здоровья США в одном из своих выступлений заявил, что новая инициатива может радикально изменить само понятие медицины [24].

Он указал на пять причин, по которым, по его мнению, применение методов точных является поворотной точкой в развитии медицины:

1. Мы знаем о геноме человека больше, чем когда-либо. В 2003 г. завершилась расшифровка генома, но это было лишь предисловием к главному – к пониманию того, как именно следует применять это знание на практике. Помимо этого, первая расшифровка генома заняла 8 лет и стоила около 1 миллиарда долларов. Сейчас же разработаны методы, позволяющие провести этот процесс за 1 день и потратить не более 1 тысячи долларов.

2. Использование электронных систем ведения медицинской документации позволяет ученым анализировать данные миллионов пациентов, что позволяет получить необходимый объем информации

для понимания роли генетических различий в жизни людей.

3. Портативные датчики, крепящиеся к телу пациентов, способны регистрировать изменения состояния пациента и сообщать о них врачу в режиме 24/7. Существуют программы для смартфонов, помогающие пациенту и врачу постоянно обмениваться данными и поддерживать связь. Эти приспособления делают диагностику гораздо более точной.

4. В настоящее время существуют технологии, которые смогут помочь ученым разобраться в огромном объеме информации. Достижения в области компьютерной науки и хранения данных означают, что мы наконец-то имеем возможность обрабатывать информацию в масштабах, которые невозможно было представить в новейшей истории. Каждый геном человека содержит около 3 миллиардов единиц данных, и исследователи из Национальной программы по точной медицине хотят включить в свою работу, по крайней мере, 1 миллион участников. Обработка всей этой информации и сравнение историй болезни было бы невозможно без современных способов анализа и обработки данных.

5. Люди хотят участвовать в исследованиях такого рода. Green отмечает, что в последние годы американцы продемонстрировали готовность быть частью исследований, которые необходимы для сбора информации в рамках государственной инициативы при условии, что к ним будут относиться как к партнерам, то есть, будут полностью и своевременно оповещать о результатах и оставлять за ними возможность в любой момент отказаться от участия в исследовании [24].

«Через 10 лет», – утверждает Green, – «мы оглянемся назад и сможем оценить, насколько грубыми и неточными были прежние методы по сравнению с теми, что будут применяться на тот момент» [24].

Заключение

Итак, по мнению представителей различных областей науки, наступление эры точной медицины неизбежно. Безусловно, геномные исследования сопряжены с целой плеядой сопутствующих вопросов: этических, социальных, экономических, исторических. Однако, несмотря на то, что у точной медицины есть противники, она стремительно развивается: результаты лечения на основании точного медицинского подхода подтверждают значительную эффективность этого метода, а технологии совершенствуются и становятся доступными. Более того, множество людей осведомлено о возможностях точной медицины и готовы ее поддерживать, в том числе – участвуя в исследованиях: курс на предотвращение развития заболеваний представляется более разумным с целью улучшения качества жизни, чем запоздалое устранение последствий. Таким

образом, разработка методик лечения различных заболеваний в рамках парадигмы точной медицины представляется наиболее перспективной в ближайшем будущем.

References / Литература

1. Emmert-Streib F. Personalized medicine: Has it started yet? A reconstruction of the early history. *Front Genet.* 2013;3:1-4.
2. Genetic Science Learning Center. What is Precision Medicine? Available at: <http://learn.genetics.utah.edu/content/precision/intro/>. Checked by Feb 10, 2017.
3. The Precision Medicine Initiative. The White House, Statements & Releases (2016). Available at: <https://www.whitehouse.gov/precision-medicine>. Checked by Feb 10, 2017.
4. Singer D.R.J., Zair Z.M. Clinical Perspectives on Targeting Therapies for Personalized Medicine. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2016;102:79-114.
5. Juengst E., McGowan M.L., Fishman J.R., Settersten R. From "Personalized" to "Precision" Medicine: The Ethical and Social Implications of Rhetorical Reform in Genomic Medicine. *Hastings Cent Rep.* 2016;46(5):21-33.
6. Vinks A. Therapeutic Optimization as Part of the Precision Medicine Paradigm. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;99(4):340-2.
7. Bonham V.L., Callier S.L., Royal C.D. Will Precision Medicine Move Us beyond Race? *N Engl J Med.* 2016;374(21):2003-5.
8. Interlandi J. The Paradox of Precision Medicine. *Sci Am.* 2016;314(4):24-5.
9. Joyner M.J., Paneth N. Seven Questions for Personalized Medicine. *JAMA.* 2015;55905:2015-6.
10. Reardon S. Obama to seek \$215 million for precision-medicine plan. *Nature.* 2015:1-2.
11. Merieux F. Presentation of the French Plan for Genomic Medicine 2025 | Newsroom | Inserm. (2016). Available at: <http://presse.inserm.fr/en/presentation-of-the-french-plan-for-genomic-medicine-2025/24328/>. Checked by Feb 10, 2017.
12. France Plans to Invest €670M in Genomics, Personalized Medicine. *Genome Web* (2016). Available at: <https://www.genomeweb.com/clinical-translational/france-plans-invest-670m-genomics-personalized-medicine>. Checked by Feb 10, 2017.
13. French plans for a genomic healthcare future. *Genomics Educ Program* (2016). Available at: <https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/news/item/266-french-plans-for-a-genomic-healthcare-future>. Checked by Feb 10, 2017.
14. Cullis P., Huntsman D., Mcmanus B., et al. Personalized Medicine Initiative Canada (2016). Available at: <http://personalizedmedicineinitiative.ca/>. Checked by Feb 10, 2017.

About the Authors:

Kira V. Raskina – MD, PhD Student, Chair of Endocrinology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Eugenia Yu. Martynova – MD, PhD Student, Chair of Endocrinology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Andrey V. Perfilov – MD, Chief Executive Officer, Medical Center "Atlas"; Medical Director, Biomedical Group "Atlas"
Dmitry A. Sychev - MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Russian Medical Academy of Postgraduate Education
Grigoriy N. Shuev - MD, PhD Student, Chair of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Russian Medical Academy of Postgraduate Education
Ildus R. Fatkhutdinov - MD, Chief Medical Officer, Medical Center "Atlas"
Sergey V. Musienko - Chief Executive Officer, Biomedical Group "Atlas"
Dmitry A. Nikogosov - MD, Head of Analytics Department, Biomedical Group "Atlas"
Irina O. Zhegulina - MD, Geneticist, Medical Center "Atlas"
Larisa G. Bavykina - MD, Endocrinologist, Geneticist, Medical Center "Atlas"
Yurii E. Poteshkin - MD, PhD, Head of Clinical Research Center for Endocrinology, Medical Center "Atlas"; Associate Professor, Char of Endocrinology, Pirogov Russian National Research Medical University

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. Cullis P., Drohan J., Fraser R. Roadmap for Bringing Personalized Medicine to British Columbians Summit Partners. Available at: <http://www.pwc.com/ca/en/healthcare/publications/pwc-personalized-medicine-summit-green-paper-2015-06-en.pdf>. Checked by Feb 10, 2017.
16. U.S. Food and Drug Administration. Paving the Way for Personalized Medicine Paving the Way for Personalized Medicine. *Per Med.* 2013:5-11.
17. Spear B.B., Heath-Chiozzi M., Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med.* 2001;7(5):201-4.
18. Personalized Medicine Coalition. More than 20 percent of the Novel New Drugs Approved by FDA's Center for Drug Evaluation and Research in 2014 are Personalized Medicines (2014). Available at: http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/fda-approvals-personalized-medicine-2014_adjusted.pdf. Checked by Feb 10, 2017.
19. U.S. Food and Drug Administration. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/Ucm083378.htm>. 2015:1-14. doi:08/18/2014. Checked by Feb 10, 2017.
20. Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S.G., et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2006;355(23):2408-17.
21. Sychev D.A. Recommendations for the use of pharmacogenetic testing in clinical practice. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika.* 2011; 1:3-10. (In Russ.) [Сычев Д.А. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике. *Качественная Клиническая Практика.* 2011;1:3-10].
22. Personalized Medicine Coalition. U.S. Public Opinion about Personalized Medicine Survey Shows Public Optimism about Personalized Medicine (2013). Available at: http://personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/us_public_opinion_about_personalized_medicine.pdf. Checked by Feb 10, 2017.
23. Personalized medicine by the numbers Prominent examples of personalized medicine drugs, treatments and diagnostics products available (2014). Available at: http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/pmc_personalized_medicine_by_the_numbers.pdf. Checked by Feb 10, 2017.
24. Loria K. The history of medicine will seem blunt and random compared with what's coming next. *Bus Insid.* (2015). Available at: <http://www.businessinsider.com/what-the-precision-medicine-initiative-will-do-2015-5>. Checked by Feb 10, 2017.

Сведения об авторах:

Кира Вадимовна Раскина – аспирант кафедры эндокринологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Евгения Юрьевна Мартынова – аспирант кафедры эндокринологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Андрей Валентинович Перфильев – генеральный директор, медицинский центр «Атлас»; медицинский директор, биомедицинский холдинг «Атлас»
Дмитрий Алексеевич Сычев – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии, РМАНПО
Григорий Николаевич Шуев – аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии, РМАНПО
Илдус Рифкатович Фатхутдинов – главный врач, медицинский центр «Атлас»
Сергей Владимирович Мусяенко – генеральный директор биомедицинского холдинга «Атлас»
Дмитрий Аркадьевич Никогосов – руководитель отдела аналитики, биомедицинский холдинг «Атлас»
Ирина Олеговна Жегулина – врач-генетик, медицинский центр «Атлас»
Лариса Геннадьевна Бавыкина – врач эндокринолог-генетик, медицинский центр «Атлас»
Юрий Евгеньевич Потешкин – к.м.н., зав. научно-клиническим центром эндокринологии, медицинский центр «Атлас»; доцент кафедры эндокринологии лечебного факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Эндоваскулярные методы лечения каротидного атеросклероза: вопросы и перспективы

Татьяна Васильевна Творогова¹, Елена Сергеевна Булгакова^{2*},
Фирдавс Баходурович Шукуров², Борис Александрович Руденко²,
Оксана Михайловна Драпкина², Артем Серикович Шаноян²

¹ Клиника «Семья». Россия 141730, Московская обл., Лобня, ул. Текстильная, 16

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

Инсульт является одной из наиболее частых причин смерти и потери трудоспособности среди взрослого населения. Большинство ишемических инсультов обусловлено наличием атеросклеротического поражения внутренней сонной артерии. По сравнению с консервативной медикаментозной терапией каротидная эндартерэктомия является более эффективной в профилактике инсультов у пациентов со стенозом сонной артерии. Стентирование сонной артерии также является широко распространенным методом лечения, однако, оно связано с большим количеством периоперационных осложнений. Знание факторов риска этих осложнений может повлиять на выбор тактики лечения пациента, однако эти факторы недостаточно изучены.

Ключевые слова: инсульт, атеросклероз сонных артерий, ангиопластика со стентированием сонных артерий, осложнения, церебральная микроэмболия

Для цитирования: Творогова Т.В., Булгакова Е.С., Шукуров Ф.Б., Руденко Б.А., Драпкина О.М., Шаноян А.С. Эндоваскулярные методы лечения каротидного атеросклероза: вопросы и перспективы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(1):80-87. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-80-87>

Endovascular Treatment of Carotid Atherosclerosis: Concerns and Perspectives

Tatiana V. Tvorogova¹, Elena S. Bulgakova^{2*}, Firdas B. Shukurov², Boris A. Rudenko², Oksana M. Drapkina², Artem S. Shanoyan²

¹Private Clinic "Family". Textilnaya ul. 16, Lobnya, 141730 Russia

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

Stroke is one of the most frequent causes of death and permanent disability among adults. The majority of ischemic strokes are due to atherosclerotic plaque in the internal carotid artery. Carotid endarterectomy is more effective than medical management in the prevention of stroke in patients with carotid artery stenosis. Carotid artery stenting, a less invasive revascularization strategy than endarterectomy, is also wide-spread but it is associated with more periprocedural complications. Knowledge of risk factors of these complications may impact treatment decisions for the individual patient, but these factors have not been extensively studied.

Keywords: stroke, carotid artery disease, carotid angioplasty with stenting, complications, cerebral microemboli.

For citation: Tvorogova T.V., Bulgakova E.S., Shukurov F.B., Rudenko B.A., Drapkina O.M., Shanoyan A.S. Endovascular Treatment of Carotid Atherosclerosis: Concerns and Perspectives. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(1):80-87 (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-80-87>

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

Received / Поступила: 24.10.2016

Accepted / Принята в печать: 25.11.2016

Введение

Широкое распространение нездорового образа жизни, с одной стороны, и успешная борьба с инфекционными заболеваниями, с другой, привели к тому, что основной задачей медицины начала XXI века стала борьба с неинфекционными заболеваниями (НИЗ), ведущее место среди которых занимают болезни сердечно-сосудистой системы. В большинстве развитых стран мира острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) лидирует среди причин нетрудоспособности взрослого населения и занимает второе или третье место в структуре смертности [1-3]. Несмотря на

активное развитие системы оказания помощи больным с ОНМК, включающей тромболитическую, антикоагулянтную терапию и создание мультидисциплинарных бригад, краткосрочный и долгосрочный прогноз при ОНМК по-прежнему остается неблагоприятным. Это связано как с высокой смертностью в острый период нарушения мозгового кровообращения (в России – 96-119 смертей на 100000 населения), так и с формированием стойкой инвалидизации выживших больных [2, 4]. Таким образом, крайне актуальной остается проблема разработки методов первичной и вторичной профилактики ОНМК.

В структуре ОНМК на долю ишемического инсульта приходится до 80-90% случаев. Выделяют несколько патогенетических подтипов ишемического инсульта (ИИ), определяющих дифференцированный подход к осуществлению мероприятий по первичной и вторичной профилактике [2]. Согласно классификации TOAST (от названия исследования – Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) выделяют следующие подтипы ишемического инсульта: атеротромботический (патология крупных экстра- и интракраниальных сосудов), кардиоэмболический, лакунарный (патология мелких интракраниальных сосудов головного мозга), инсульт другой установленной этиологии и инсульт неустановленной этиологии (криптогенный) [5, 6]. Впоследствии также появились другие классификации: CCS (Causative Classification System) и А-S-C-O (Atherosclerosis, Small-vessel disease, Cardiac source, Other cause), позволившие более точно определять подтипы ишемического инсульта и уменьшить количество криптогенных инсультов [7, 8]. В отечественной литературе распространена классификация, разработанная сотрудниками Научного центра неврологии (НИИ Неврологии РАМН) [2].

Атеросклеротическое поражение экстра- и интракраниальных артерий может служить причиной ишемического инсульта по нескольким механизмам: путем формирования нестабильной бляшки с окклюзией крупного сосуда и развитием обширного полушарного инфаркта; вследствие развития артерио-артериальной эмболии фрагментами нестабильной бляшки с окклюзией дистально расположенного сосуда; по механизму сосудистой мозговой недостаточности при субтотальном и тотальном стенозе и действии гемодинамического фактора, такого как артериальная гипотензия или снижение сердечного выброса [2]. По различным данным, до 9-40% всех случаев ишемического инсульта связаны со стенозирующим атеросклерозом сонных артерий [6, 8]. В последние годы достигнуты значительные успехи в области разработки медикаментозных методов профилактики ишемического инсульта у пациентов с атеросклерозом магистральных артерий головы, включая новые методы антиагрегантной и гиполипидемической терапии. Однако их эффективность, по данным наблюдательных исследований, у больных высокого риска остается недостаточной [9, 10]. Учитывая также высокий риск повторного инсульта, составляющий от 2 до 5% в течение года при бессимптомном течении атеросклероза и до 12% после перенесенного ОНМК, становится несомненной актуальность хирургических методов лечения церебрального атеросклероза [11-13].

Хирургическое лечение атеросклероза каротидных артерий

В связи со значительным ростом количества хирургических вмешательств и превосходными результата-

ми в лечении стенозирующего поражения артерий различной локализации конец XX века можно назвать «веком сосудистой хирургии». Так, согласно рекомендациям FDA (US Food and Drug Administration) и АНА (American Heart Association) количество периоперационных инсультов в центрах, осуществляющих хирургическое лечение каротидных артерий, не должно превышать 6% в группе симптомных пациентов и 3% в группе асимптомных пациентов [14-16]. Такие результаты достигнуты благодаря оттачиванию техники каротидной эндартерэктомии (КЭА), которая, по мнению многих сосудистых хирургов, в настоящий момент достигла совершенства.

Были проведены крупные многоцентровые рандомизированные исследования, NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) и ECST (European Carotid Surgery Trial), в которых группы исследователей по обе стороны Атлантического океана выполнили сравнительный анализ хирургического и консервативного лечения пациентов с симптомным стенозом внутренней сонной артерии более 70%. Было показано полное превосходство оперативного лечения в сочетании с медикаментозной терапией стенозирующего поражения экстракраниальных артерий по сравнению с только медикаментозной терапией и выработаны четкие показания к хирургическому лечению. Оба исследования изначально использовали различные методы измерения степени стеноза и незначительно отличающиеся критерии включения, однако имели похожие результаты. Каротидная эндартерэктомия превосходила медикаментозную терапию в группе пациентов со стенозами более 70% по критериям измерения NASCET [16]. Полученные данные в дальнейшем были подвержены мета-анализу, и получены схожие результаты [17]. При этом доказана наибольшая эффективность хирургического вмешательства на ранних сроках после перенесенного малого инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) [18].

Пациенты со стенозом 50-69% также могут быть кандидатами для хирургического лечения, однако преимущества оперативного лечения у этой категории пациентов выражены в меньшей степени. По данным исследования NASCET у таких больных проведение оперативного вмешательства уменьшает 5-летний риск ОНМК с 22,2% до 15,7%, и для того, чтобы предотвратить один инсульт, необходимо прооперировать не менее 15 пациентов [11, 19].

Каротидная ангиопластика со стентированием (КАС) рассматривалась как возможная альтернатива КЭА у пациентов с высоким хирургическим риском или наличием анатомических препятствий к проведению открытого вмешательства. На сегодняшний день значительная доказательная база свидетельствует о сопоставимой эффективности и безопасности обоих подходов к хирур-

гическому лечению каротидного атеросклероза [16, 20, 21]. В исследование CAVATAS было включено 504 пациента с симптомным стенозом сонной артерии, рандомизированных в группы выполнения эндоваскулярного или открытого вмешательства в период между 1992 и 1997 гг. [22-24]. Результаты исследования продемонстрировали, что осложнения (инсульт, инфаркт, смерть от любой причины) встречаются с сопоставимой частотой после проведения КАС и КЭА с тенденцией к увеличению их числа в группе эндоваскулярного лечения при увеличении срока наблюдения за пациентами. При этом проспективное наблюдение за участниками исследования не показало статистически значимых различий как в частоте любых не периоперационных нарушений мозгового кровообращения (инсульта или ТИА; 36,9% против 30,2%), так и в частоте не периоперационных ипсилатеральных инсультов (19,3% против 17,2%) [23, 24]. В исследовании SAPHIRE, включившем 334 пациента с симптомным стенозом одной из сонных артерий не менее 50% или асимптомным стенозом не менее 80%, показано, что частота достижения первичной конечной точки (совокупная частота инфаркта миокарда, инсульта или смерти в течение месяца и частота ипсилатерального инсульта и смерти в течение первого года) составила 12,2% в группе КЭА и 20,1% в группе стентирования ($p=0,05$), однако при анализе подгруппы пациентов с симптомными стенозами различий выявлено не было (16,5% и 16,8%, соответственно; $p=0,95$) [25]. Отсутствие статистически значимых различий в безопасности и эффективности КЭА и КАС при симптомном поражении сонных артерий было продемонстрировано и в исследовании SPACE. В данное исследование были включены пациенты с симптомным стенозом сонной артерии не менее 70%. Первичная конечная точка (смерть или ипсилатеральный инсульт в течение месяца после вмешательства) была достигнута в 6,84% случаев после КАС и в 6,34% случаев после КЭА ($p=0,09$) с сохранением сопоставимых результатов по частоте послеоперационного ипсилатерального инсульта в течение последующего двухлетнего наблюдения (9,4% против 7,8%; $p=0,31$). Таким образом, результаты этого исследования, а также данные анализа результатов исследования SAPHIRE позволяют считать сопоставимой эффективность и безопасность стентирования и КЭА при симптомном поражении каротидных артерий [26, 27].

В то же время несколько других исследований, в частности EVA-S3 ($n=527$) и ICSS ($n=1713$), показали более благоприятный профиль безопасности при проведении открытого вмешательства [28-31]. В исследовании CREST ($n=2502$), важной особенностью которого было использование системы защиты от церебральной эмболии в 100% случаев, показана сопоставимая частота осложнений в течение первого месяца после вмешательства, составившая в группах КАС и КЭА

5,2% и 4,5%, соответственно ($p=0,38$), а также сопоставимый профиль безопасности и эффективности при длительном наблюдении за пациентами: частота осложнений составила 7,2% в группе стентирования и 6,8% в группе КЭА ($p=0,51$), а частота общей смертности – 11,3% и 12,6%, соответственно ($p=0,45$) [20, 32]. Однако эти исследования имели определенные недостатки в дизайне: отсутствие контроля квалификации операторов в группе каротидного стентирования (зачастую операции проводились хирургами на обучающей стажировке, для которых данная операция была первой в жизни), а также отсутствие обязательного использования устройств церебральной протекции от эмболизации ввиду того, что работа с данным инструментарием представляет определенные сложности для начинающего оператора [25, 33-35].

Сопоставимая эффективность и безопасность стентирования и КЭА были подтверждены результатами нескольких мета-анализов. В двух из них показано отсутствие различий в частоте достижения первичной конечной точки после выполнения стентирования и КЭА [36, 37]. В мета-анализе, выполненном М.Н. Murad и соавт. (2008), выявлено статистически незначимое уменьшение риска смерти и инфаркта миокарда после проведения стентирования [38]. В мета-анализе 11 крупных исследований ($n=4796$) показано, что КЭА характеризуется более низким риском смерти и инсульта в периоперационном периоде по сравнению со стентированием (в основном, за счет более высокой частоты периоперационного неинвалидирующего инсульта после стентирования), при этом отдаленные результаты КАС и КЭА статистически значимо не различаются. В данном мета-анализе подтверждена более высокая частота инфаркта миокарда и повреждения черепных нервов после выполнения эндартерэктомии [39].

Большое внимание направлено на изучение факторов риска, структуры и частоты развития осложнений каротидного стентирования с целью разработки мероприятий по их профилактике [16, 20, 21]. Одним из частых, но недостаточно изученных осложнений стентирования сонных артерий является церебральная эмболия, способная стать причиной ишемического инсульта. По данным регистра Theiss и соавт., в который вошел 5341 пациент, частота послеоперационных инсультов в период госпитализации (в среднем два дня после процедуры) составила 3,5%; при этом авторы обращают внимание на то, что, по данным других источников, около 15-25% периоперационных инсультов возникают позднее, в течение стандартного 30-дневного периода наблюдения [40].

Послеоперационные микроэмболические осложнения

Активно изучается эффективность использования различных средств защиты мозга от эмболии, однако

до настоящего времени их доказательная база достаточно ограничена. Так, в двух рандомизированных исследованиях не установлено преимуществ защищенного стентирования сонных артерий [41, 42]. В другом исследовании показано статистически значимое снижение количества пациентов с появлением ишемических очагов при использовании систем защиты мозга [43]. Систематический обзор литературы также показал улучшение исходов при использовании систем защиты мозга [44]. В некоторых исследованиях получены парадоксальные результаты в виде увеличения числа случаев церебральной эмболии или увеличения госпитальной смертности и инсульта при использовании защитных систем [31, 45].

У значительной части пациентов наблюдаются так называемые микроэмболические изменения, обусловленные повторными эпизодами микроэмболии из нестабильной бляшки во время выполнения вмешательства. Данные эпизоды могут как сопровождаться неврологической симптоматикой, так и протекать бессимптомно [21, 46-48].

Основной способ выявления церебральных микроэмболических изменений – это магнитно-резонансная томография (МРТ) в режиме диффузионно-взвешенного изображения (DWI), позволяющая выявить даже небольшие (менее 10 мм) участки ишемического повреждения мозга в виде очагов с повышенной интенсивностью сигнала и сниженной интенсивностью на картах измеряемого коэффициента диффузии [49]. По данным исследования ICSS микроэмболические изменения после стентирования встречаются в 50% случаев [21], по данным S. Cassese и соавт. (2015) – в 48% случаев [50], а по данным K. Vijklic и соавт. (2013) – в 32,8% случаев [51]. В исследовании Т.П. Евдокимовой (2014) показано, что частота асимптомных микроэмболических осложнений после стентирования сонных артерий составляет 38%, после КЭА – 19% [52]. По данным крупного систематического обзора исследований с использованием МРТ в режиме DWI частота микроэмболических осложнений после стентирования сонных артерий составляет 37%, после КЭА – 21% [53]. Мета-анализ 20 исследований с включением 2104 пациентов показал, что микроэмболические осложнения после стентирования регистрируются в 40,3% (в 12,3% после проведения КЭА) [54]. Таким образом, бессимптомные микроэмболические изменения после проведения стентирования сонных артерий встречаются в 32-50% случаев. Характерными особенностями микроэмболических очагов служит их локализация в корковом и нижележащем белом веществе и небольшой размер [55].

С учетом значительной частоты развития бессимптомных эпизодов микроэмболии после проведения стентирования (до половины случаев) крайне актуальным

представляется изучение факторов риска их развития и влияние на долгосрочный прогноз. В исследование K. Vijklic и соавт. (2013) было включено 728 пациентов, которым выполнялось стентирование сонной артерии и МРТ в режиме DWI в течение первых суток после операции для выявления новых ишемических очагов. Частота микроэмболических осложнений составила 32,8%, а предикторами их развития, по данным цитируемого исследования, являются возраст, артериальная гипертензия, большая протяженность бляшки, эксцентрическая бляшка и III тип строения дуги аорты. Кальцифицированные плотные бляшки снижают риск микроэмболии, в то время как гомогенные и гетерогенные бляшки, напротив, его увеличивают. Важно отметить, что в 25% случаев новые очаги выявляются в контралатеральном полушарии, что, вероятно, связано с активацией коллатерального кровотока [51]. Предикторами развития микроэмболических осложнений, по данным другого исследования, служат возраст ≥ 68 лет, протяженность бляшки ≥ 15 мм, а также толщина комплекса интима-медиа $\geq 1,3$ мм. Сочетание всех трех указанных факторов повышает риск развития эмболических осложнений в 7 раз по сравнению с пациентами, у которых присутствуют два и менее признаков [56]. По данным A. Rostamzadeh и соавт. (2014) послеоперационные микроэмболические осложнения ассоциированы с возрастом, мужским полом, ранее перенесенным инсультом и наличием лейкоареоза [57]. Более высокий риск развития микроэмболических осложнений также отмечался у пациентов с повышенной концентрацией провоспалительных цитокинов, патогенетическая роль которых в развитии атеротромбоза убедительно доказана, что может объясняться более частым выявлением у таких пациентов осложненных атеросклеротических бляшек с высоким эмболическим потенциалом [58]. Кроме того, у пациентов с периперационными ишемическими изменениями при микроскопическом исследовании материала на поверхности дистально установленного фильтра чаще встречаются воспалительные клетки [59]. Данные о влиянии структуры бляшки на частоту эмболии подтверждены в исследовании с использованием анализа состава бляшки *in vitro*, показавшего связь между количеством новых ишемических очагов и наличием таких особенностей морфологии бляшки, как крупное некротическое ядро, большое количество жировой и фиброзной ткани, участки кровоизлияний [60].

По данным литературы частота развития интраоперационных осложнений во время проведения каротидного стентирования и каротидной эндартерэктомии имеет корреляцию с эхоплотностью атеросклеротической бляшки. По данным регистра ICAROS (The Carotid Angioplasty and Risk of Stroke) эхоплотность бляшки, измеренная в режиме оттенков серого цвета (Grey

Scale Median), была индивидуальным предиктором развития периоперационных инсультов, и у пациентов с GSM<25 инсульт развился в 7,1% случаев, тогда как у пациентов с GSM>25 – только лишь в 1,5% ($p=0,005$) [61, 62].

Влияние структуры бляшки и содержания системных маркеров атеросклероза на риск развития осложнений диктует необходимость адекватной медикаментозной подготовки к проведению реконструктивных вмешательств, основная цель которой – стабилизация бляшки. В настоящее время показано, что назначение статинов и антиагрегантов в высоких дозах, в том числе и тройной антиагрегантной терапии до операции, может уменьшить риск развития эмболических осложнений [63, 64].

В качестве возможного фактора риска развития церебральных микроэмболических осложнений может рассматриваться синдром гемодинамической депрессии после стентирования (частота его развития составляет 20-50%). Данный синдром является специфическим осложнением стентирования каротидных артерий и связан с раздражением рецепторов сонного гломуса во время вмешательства. Клиническая картина представлена артериальной гипотензией и брадикардией в ранний послеоперационный период, что требует удлинения сроков госпитализации, проведения инфузионной терапии, инотропной поддержки, введения холиноблокаторов, а в тяжелых случаях – имплантации временного кардиостимулятора. Несмотря на то, что связи транзиторной послеоперационной гипотензии с цереброваскулярными осложнениями в исследованиях не отмечалось, длительное снижение артериального давления может быть ассоциировано с появлением транзиторной или стойкой неврологической симптоматики [65-67].

Вклад нестабильной гемодинамики в развитие ишемических осложнений требует тщательного анализа роли кардиоваскулярных факторов риска. Необходимо подчеркнуть, что атеросклероз представляет собой системный процесс, поэтому у пациентов с каротидным атеросклерозом часто встречается ишемическая болезнь сердца (ИБС) и другие варианты кардиальной патологии. В работе K.L. Huang и соавт. (2014) обращено внимание на кардиоваскулярные факторы риска развития эмболических осложнений стентирования сонных артерий [68]. В исследовании были проанализированы результаты стентирования сонных артерий, выполненного у 126 пациентов; всем пациентам в течение 6 месяцев до операции проводилась коронароангиография, и в течение недели после операции – МРТ в режиме DWI с целью выявления «свежих» ишемических очагов. В этом исследовании впервые было показано, что новые ишемические изменения статистически значимо чаще встречаются у пациентов с ИБС (37% против 13%). Риск развития эмболических

осложнений также увеличивается при развитии периперационной гипотензии, что позволяет обсуждать роль гипоперфузии в увеличении восприимчивости мозга к эмболии и гемодинамическое происхождение ишемических очагов, особенно при их локализации в зонах смежного кровообращения [69]. Ишемические изменения на МРТ в режиме DWI выявляются у 15% пациентов со стабильной и у 32% больных с нестабильной гемодинамикой, что требует рассмотрения вопроса о тактике гипотензивной и инфузионной терапии в периоперационный период [70].

До настоящего времени прогностическое значение церебральных микроэмболических осложнений изучено недостаточно. По данным большинства авторов они имеют бессимптомное течение и не приводят к нарастанию неврологического дефицита [71-73]. В то же время длительное наблюдение за пациентами после проведения стентирования позволяет выявить неблагоприятное прогностическое значение периоперационных микроэмболических очагов. Влияние микроэмболии на долгосрочный кардиоваскулярный риск после стентирования и КЭА изучалось в ветви исследования ICSS, в которую вошли пациенты с выполненной МРТ в DWI режиме до и после вмешательства. Показано, что наличие новых ишемических очагов после проведения вмешательств имеет собственное неблагоприятное прогностическое значение. В подгруппе пациентов с очагами ишемии частота ТИА или инсульта при длительном наблюдении составила 22,8%, а у пациентов без микроэмболических осложнений – 8,8% ($p=0,04$). Также следует обратить внимание, что количество очагов в режиме DWI статистически значимо коррелирует с риском повторного инсульта [74]. До настоящего времени не ясно, являются ли микроэмболические осложнения самостоятельным фактором риска развития инсульта, или отражают более агрессивное течение атеросклеротического процесса, поскольку ассоциированы с наличием нестабильных бляшек.

В литературе также уделяется значительное внимание проблеме возможного ухудшения когнитивных функций в отдаленном послеоперационном периоде при наличии микроэмболических осложнений. Ретроспективный анализ показал, что наличие микроэмболических осложнений приводит к ухудшению когнитивных функций после операции, особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца, в то время как у пациентов без новых ишемических очагов когнитивные функции улучшаются или не изменяются [75]. В небольшом исследовании, выполненном L. Сароссиа и соавт. (2012), также была продемонстрирована статистически значимая связь между наличием микроэмболических осложнений и снижением когнитивных функций в течение года после проведения операции [76]. Сходные данные получены и в исследовании

Т.П. Евдокимовой, однако в данной работе высказано предположение, что решающее влияние на состояние когнитивных функций в отдаленном послеоперационном периоде оказывают исходные факторы сердечно-сосудистого риска и адекватность вторичной профилактики [52]. В то же время в нескольких исследованиях негативного влияния микроэмболических осложнений на состояние когнитивных функций показано не было [77, 78].

Отдаленные результаты стентирования имеют критическое значение у пациентов, особенно молодого возраста. Поэтому еще одной проблемой каротидного стентирования является возникновение рестеноза в стенке. Согласно современным данным частота развития рестеноза после каротидного стентирования по разным источникам варьирует от 2,7% до 33%, и в большинстве случаев обнаруживается в течение первого года после операции [79-83]. На сегодняшний день достоверно известно, что факторами риска развития рестеноза в стенке являются возраст, пол, курение, сахарный диабет и дислипидемия [81, 82]. Однако влияние морфологических критериев бляшки на частоту развития этого осложнения должным образом не освещено. Также не на должном уровне изучен вопрос о влиянии остаточного стеноза после каротидного стентирования. К сожалению, данные о частоте и клиническом значении внутрискелетного рестеноза при длительном наблюдении разнятся и показывают противоречивые результаты, что может быть частично связано с различными критериями определения при проведении ультразвукового исследования. В настоящее время общепризнанными критериями гемодинамически значимого рестеноза в стенке является сужение просвета артерии на 50% по критериям NASCET [79, 84].

Также можно предположить, что немаловажным фактором в улучшении результатов операции и снижении числа периоперационных осложнений и развития рестенозов является правильный выбор инструментария и стентов. Для каротидных вмешательств существует большой выбор приспособлений: стенты с открытой и с закрытой ячейками, комбинированные стенты; дистальные и проксимальные системы церебральной протекции. К сожалению, отсутствуют данные о сравнении приспособлений между собой, и как следствие, отсутствуют четкие критерии использования определенного инструментария в зависимости от анатомических и морфологических особенностей пациента. Существует гипотеза, что стенты с закрытой ячейкой имеют более низкий риск периоперативных осложнений в сравнении со стентами с открытой ячейкой, особенно, в группе симптомных пациентов [15, 84, 85]. В анализе симптомных пациентов исследования SPACE частота развития осложнений при использовании стентов с закрытой и открытой ячейками составила, соответствен-

но, 5,6% и 11,0% ($p=0,029$), однако детального разбора групп пациентов с определением морфологических характеристик атеросклеротического поражения и анатомических особенностей не проводилось.

Заключение

В последние годы каротидная эндартерэктомия и транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием являются одним из приоритетных направлений первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта, эффективность которых показана в значительном количестве крупных клинических исследований и нескольких мета-анализах. Каротидная эндартерэктомия сохраняет лидирующие позиции, оставаясь «золотым стандартом» лечения. Стентирование сонных артерий, появившееся позже каротидной эндартерэктомии, на заре своего развития уступало ей по безопасности, однако повышение квалификации эндоваскулярных хирургов позволило значительно уменьшить частоту технических осложнений процедуры. В настоящее время основной недостаток эндоваскулярного вмешательства по сравнению с открытой операцией заключается в большей частоте развития периоперационных ишемических инсультов, что диктует необходимость дальнейшего поиска факторов, влияющих на риск возникновения перипроцедурных ОНМК.

В ходе проведенных исследований было выявлено, что, помимо ишемических инсультов с наличием клинической симптоматики, в 30-50% случаев после выполнения стентирования сонных артерий в веществе головного мозга выявляются клинически бессимптомные ишемические микроочаги. Актуальным представляется изучение факторов риска и предикторов развития данных микроочагов, оценка их влияния на краткосрочный и долгосрочный прогноз, а также разработка направлений их профилактики. Не менее важным является вопрос предупреждения рестеноза после проведения эндоваскулярного вмешательства путем использования соответствующего инструментария, оптимальной медикаментозной терапии и коррекции факторов риска. Дальнейшее изучение этих проблем поможет оптимизировать тактику ведения пациентов и усовершенствовать критерии отбора на основании более корректного анализа преимуществ и рисков оперативного вмешательства, таким образом, улучшив результативность процедуры каротидного стентирования.

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. Suslina Z.A., Varakin Y.Y. Epidemiological aspects of the study of stroke. Time to take stock. *Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noy Neurologii*. 2007;1(2):22-8. (In Russ.) [Сулина З.А., Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги. *Анналы Клинической и Экспериментальной Неврологии*. 2007;1(2):22-8].
2. Stakhovskaya L.V., Kotov S.V., eds. *Stroke: a guide for physicians*. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2013. (In Russ.) [Стаховская Л.В., Котов С.В., ред. *Инсульт: руководство для врачей*. М.: Медицинское Информационное Агентство; 2013].
3. Feigin V.L., Roth G.A., Naghavi M. et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol*. 2016;15(9):913-24.
4. Stakhovskaya L.V., Klochikhina O.A., Bogatyreva M.D., et al. Epidemiology of stroke in Russia as a result of territorial and population register (2009-2010). *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;5:4-10. (In Russ.) [Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Богатырева М.Д. и др. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009-2010). *Журнал Неврологии и Психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;5:4-10].
5. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke - Definitions for Use in a Multicenter Clinical-Trial. *Stroke*. 1993;24:35-41.
6. Han S.W., Kim S.H., Lee J.Y. et al. A new subtype classification of ischemic stroke based on treatment and etiologic mechanism. *Eur Neurol*. 2007;57(2):96-102.
7. Marnane M., Duggan C.A., Sheehan O.C. et al. Stroke subtype classification to mechanism-specific and undetermined categories by TOAST, A-S-C-O, and causative classification system: direct comparison in the North Dublin population stroke study. *Stroke*. 2010;41(8):1579-86.
8. Amarenco P., Bogousslavsky J., Caplan L.R. et al. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(5):502-8.
9. Morales-Valero S.F., Lanzino G. Asymptomatic carotid artery stenosis: time to rethink our therapeutic options? *Neurosurg Focus*. 2014;36(1):E2.
10. Spence J.D. Management of asymptomatic carotid stenosis. *Neurol Clin*. 2015;33(2):443-57.
11. O'Brien M., Chandra A. Carotid revascularization: risks and benefits. *Vasc Health Risk Manag*. 2014;10:403-16.
12. Morr S., Lin N., Siddiqui A.H. Carotid artery stenting: current and emerging options. *Med Devices (Auckl)*. 2014;7:343-55.
13. Kolkert J.L., Meervaldt R., Geelkerken R.H. et al. Endarterectomy or carotid artery stenting: the quest continues part two. *Am J Surg*. 2015;209(2):403-12.
14. Biller J., Feinberg W.M., Castaldo J.E. et al. Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for health-care professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation*. 1998;97(5):501-9.
15. White C.J., Ramee S.R. et al. Carotid artery stenting: patient, lesion, and procedural characteristics that increase procedural complications. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82(5):715-26.
16. White C.J. Carotid artery stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(7):722-31.
17. Rothwell P.M., Eliasziw M., Gutnikov S.A. et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet*. 2003;361(9352):107-16.
18. Rothwell P.M., Gutnikov S.A. et al. Reanalysis of the final results of the European Carotid Surgery Trial. *Stroke*. 2003;34(2):514-23.
19. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160-236.
20. Gahremanpour A., Perin E.C., Silva G. Carotid artery stenting versus endarterectomy: a systematic review. *Tex Heart Inst J*. 2012;39(4):474-87.
21. Patel R.A. State of the art in carotid artery stenting: trial data, technical aspects, and limitations. *J Cardiovasc Transl Res*. 2014;7(4):446-57.
22. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet*. 2001;357(9270):1729-37.
23. Ederle J., Bonati L.H., Dobson J. et al. Endovascular treatment with angioplasty or stenting versus endarterectomy in patients with carotid artery stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol*. 2009;8(10):898-907.
24. Bonati L.H., Ederle J., McCabe D.J. et al. Long-term risk of carotid restenosis in patients randomly assigned to endovascular treatment or end-arterectomy in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol*. 2009;8(10):908-17.
25. Yadav J.S., Wholey M.H., Kuntz R.E. et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1493-501.
26. SPACE Collaborative Group. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2006;368(9543):1239-47.
27. Eckstein H.H., Ringleb P., Allenberg J.R. et al. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):893-902.
28. Mas J.L., Chatellier G., Beyssens B. et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med*. 2006;355(16):1660-71.
29. Mas J.L., Trinquant L., Leys D. et al. Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):885-92.
30. Mas J.L., Arquizan C., Calvet D. et al. Long-term follow-up study of endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis trial. *Stroke*. 2014;45(9):2750-6.
31. Bonati L.H., Jongen L.M., Haller S. et al. New ischaemic brain lesions on MRI after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS). *Lancet Neurol*. 2010;9:353-62.
32. Brott T.G., Hobson R.W. 2nd, Howard G. et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2010;363(1):11-23.
33. Safian R.D., Bresnahan J.F., Jaff M.R. et al. Protected carotid stenting in high-risk patients with severe carotid artery stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(12):2384-9.
34. Clair D.G., Hopkins L.N. et al. Neuroprotection during carotid artery stenting using the GORE flow reversal system: 30-day outcomes in the EMPIRE Clinical Study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;77(3):420-9.
35. Blackshear J.L., Cutlip D.E. et al. Myocardial infarction after carotid stenting and endarterectomy: results from the carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial. *Circulation*. 2011;123(22):2571-8.
36. Qureshi A.I., Kirmani J.F., Divani A.A. et al. Carotid angioplasty with or without stent placement versus carotid endarterectomy for treatment of carotid stenosis: a meta-analysis. *Neurosurgery*. 2005;56(6):1171-81.
37. Gurm H.S., Nallamothu B.K., Yadav J. Safety of carotid artery stenting for symptomatic carotid artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2008;29(1):113-9.
38. Murad M.H., Flynn D.N., Elamin M.B. et al. Endarterectomy vs stenting for carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg*. 2008;48(2):487-93.
39. Meier P., Knapp G., Tamhane U. et al. Short term and intermediate term comparison of endarterectomy versus stenting for carotid artery stenosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled clinical trials. *BMJ*. 2010;340:467.
40. Theiss W., Hermanek P., Mathias K. et al. Predictors of death and stroke after carotid angioplasty and stenting: a subgroup analysis of the Pro-CAS data. *Stroke*. 2008;39(8):2325-30.
41. Barbato J.E., Dillavou E., Horowitz M.B. A randomized trial of carotid artery stenting with and without cerebral protection. *J Vasc Surg*. 2008;47:760-5.
42. Macdonald S., Evans D.H., Griffiths P.D. et al. Filter-protected versus unprotected carotid artery stenting: a randomised trial. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29:282-9.
43. Kastrup A., Nagele T., Groschel K. et al. Incidence of new brain lesions after carotid stenting with and without cerebral protection. *Stroke*. 2006;37:2312-2316.
44. Garg N., Karagiorgos N., Pismis G.T. et al. Cerebral protection devices reduce periprocedural strokes during carotid angioplasty and stenting: a systematic review of the current literature. *J Endovasc Ther*. 2009;16:412-27.
45. Jansen O., Fiehler J., Hartmann M. et al. Protection or nonprotection in carotid stent angioplasty: the influence of interventional techniques on outcome data from the SPACE Trial. *Stroke*. 2009;40:841-6.
46. Parodi F.E., Schonholz C., Parodi J.C. Minimizing complications of carotid stenting. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*. 2010;22(2):117-22.
47. Rosenkranz M., Gerloff C. New ischemic brain lesions after carotid artery stenting. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2013;54(1):93-9.
48. Knur R. Technique and clinical evidence of neuroprotection in carotid artery stenting. *Vasa*. 2014;43(2):100-12.
49. Engelter S.T., Wetzel S.G., Bonati L.H. et al. The clinical significance of diffusion-weighted MR imaging in stroke and TIA patients. *Swiss Med Wkly*. 2008;138(49-50):729-40.
50. Cassese S., Ndrepepa G., King L.A. et al. Proximal occlusion versus distal filter for cerebral protection during carotid stenting: updated meta-analysis of randomised and observational MRI studies. *Eur Intervent*. 2015;11(2):238-46.
51. Bjuklic K., Wandler A., Warnakov Y. et al. Risk factors for cerebral embolization after carotid artery stenting with embolic protection: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study in 837 consecutive patients. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6(3):311-6.
52. Evdokimova T.P., Rodionova Yu.V., Guryev M.N., et al. The effect of a carotid revascularization on cognitive function in patients with severe stenosis: A prospective, 9 months follow-up study. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2011;12(Suppl. 1):S23.
53. Schnaudigel S., Groschel K., Pilgram S.M. et al. New brain lesions after carotid stenting versus carotid endarterectomy: a systematic review of the literature. *Stroke*. 2008;39(6):1911-9.
54. Gargiulo G., Sannino A., Stabile E. et al. New cerebral lesions at magnetic resonance imaging after carotid artery stenting versus endarterectomy: an updated meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(5):e0129209.
55. Gensicke H., Zumbrunn T., Jongen L.M. et al. Characteristics of ischemic brain lesions after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid artery stenosis: results from the international carotid stenting study-magnetic resonance imaging substudy. *Stroke*. 2013;44(1):80-6.
56. Russjan A., Goebell E., Havemeister S. et al. Predictors of periprocedural brain lesions associated with carotid stenting. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33(1):30-6.
57. Rostamzadeh A., Zumbrunn T., Jongen L.M. et al. Predictors of acute and persisting ischemic brain lesions in patients randomized to carotid stenting or endarterectomy. *Stroke*. 2014;45(2):591-4.
58. Pini R., Faggioli G., Fittipaldi S. et al. Inflammatory mediators and cerebral embolism in carotid stenting: new markers of risk. *J Endovasc Ther*. 2013;20(5):684-94.
59. Matsukawa H., Fujii M., Uemura A. et al. Pathology of embolic debris in carotid artery stenting. *Acta Neurol Scand*. 2015;131(4):197-202.
60. Timaran C.H., Rosero E.B., Martinez A.E. et al. Atherosclerotic plaque composition assessed by virtual histology intravascular ultrasound and cerebral embolization after carotid stenting. *J Vasc Surg*. 2010;52(5):1188-94.

61. Biasi G.M., Froio A., Diethrich E.B. et al. Carotid plaque echolucency increases the risk of stroke in carotid stenting: the Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke (ICAROS) study. *Circulation*. 2004;110(6):756-62.
62. Tanemura H., Maeda M., Ichikawa N. et al. High-risk plaque for carotid artery stenting evaluated with 3-dimensional T1-weighted gradient echo sequence. *Stroke*. 2013;44(1):105-10.
63. Patti G., Tomai F., Melfi R. Strategies of clopidogrel load and atorvastatin reload to prevent ischemic cerebral events in patients undergoing protected carotid stenting. Results of the randomized ARMY-DA-9 CAROTID (Clopidogrel and Atorvastatin Treatment During Carotid Artery Stenting) study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1379-87.
64. Nakagawa I., Wada T., Park H.S. et al. Platelet inhibition by adjunctive cilostazol suppresses the frequency of cerebral ischemic lesions after carotid artery stenting in patients with carotid artery stenosis. *J Vasc Surg*. 2014;59(3):761-7.
65. Cırbian J., Echaniz G., Gené A. et al. Incidence and timing of hypotension after transcervical carotid artery stenting: correlation with postoperative complications. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;84(6):1013-8.
66. Ullery B.W., Nathan D.P., Shang E.K. et al. Incidence, predictors, and outcomes of hemodynamic instability following carotid angioplasty and stenting. *J Vasc Surg*. 2013;58(4):917-25.
67. Wu T.Y., Ham S.W., Katz S.G. et al. Predictors and Consequences of Hemodynamic Instability after Carotid Artery Stenting. *Ann Vasc Surg*. 2015;29(6):128-5.
68. Huang K.L., Chang Y.J., Chang C.H. et al. Impact of coexisting coronary artery disease on the occurrence of cerebral ischemic lesions after carotid stenting. *PLoS One*. 2014;9(4):e94280.
69. Altınbaş A., Algra A., Bonati L.H. et al. Periprocedural hemodynamic depression is associated with a higher number of new ischemic brain lesions after stenting in the International Carotid Stenting Study-MRI Substudy. *Stroke*. 2014;45(1):146-51.
70. Ito Y., Kato N., Matsumura A. et al. Hemodynamic instability increases new ischemic brain lesions on diffusion-weighted imaging after carotid artery stenting. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2013;53(6):375-80.
71. Palombo G., Faraglia V., Stella N. et al. Late evaluation of silent cerebral ischemia detected by diffusion-weighted MR imaging after filter-protected carotid artery stenting. *Am J Neuroradiol*. 2008;29:1340-43.
72. Zhou W., Dinshak D., Lane B. et al. Long-term radiographic outcomes of microemboli following carotid interventions. *J Vasc Surg*. 2009;50:1314-9.
73. Bijuklic K., Wandler A., Tübler T. et al. Impact of asymptomatic cerebral lesions in diffusion-weighted magnetic resonance imaging after carotid artery stenting. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(4):394-8.
74. Gensicke H., van der Worp H.B., Nederkoorn P.J. Ischemic brain lesions after carotid artery stenting increase future cerebrovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(6):521-9.
75. Huang K.L., Ho M.Y., Chang C.H. et al. Impact of silent ischemic lesions on cognition following carotid artery stenting. *Eur Neurol*. 2011;66(6):351-8.
76. Capoccia L., Sbarigia E., Rizzo A. et al. Silent stroke and cognitive decline in asymptomatic carotid stenosis revascularization. *Vascular*. 2012;20(4):181-7.
77. Wasser K., Pilgram-Pastor S.M., Schnaudigel S. New brain lesions after carotid revascularization are not associated with cognitive performance. *J Vasc Surg*. 2011;53:61-70.
78. Akkaya E., Vuruskan E., Gul Z.B. et al. Cerebral microemboli and neurocognitive change after carotid artery stenting with different embolic protection devices. *Int J Cardiol*. 2014;176(2):478-83.
79. Di Gioia G., Campanale C.M. et al. Percutaneous Treatment of Recurrent In-Stent Restenosis of Carotid Artery Stenting: A Case Report and State-of-the-Art Review. *Am J Case Rep*. 2015;16:558-62.
80. Stolker J.M., Mahoney E.M. et al. Health-related quality of life following carotid stenting versus endarterectomy: results from the SAPPHERE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(5):515-23.
81. Daou B., Chalouhi N. et al. Predictors of restenosis after carotid artery stenting in 241 cases. *J Neurointerv Surg*. 2016;8(7):677-9.
82. Lal B.K., Beach K.W., Roubin G.S. et al. Restenosis after carotid artery stenting and endarterectomy: a secondary analysis of CREST, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012;11(9):755-63.
83. Chechetkin A.O., Koshcheev A.Y., Protskii S.V., et al. Comparative evaluation of diagnostic accuracy of angiography and methods for vertebral arteries stenosis treatment. *Meditsinskaya Vizualizatsiya*. 2011;6:109-17. (In Russ.) [Чечеткин А.О., Кошчев А.Ю., Протский С.В., и др. Сравнительная оценка диагностической точности методов ангиовизуализации при стеноокклюзирующем поражении позвоночных артерий. Медицинская визуализация. 2011;6:109-17].
84. Lal B.K., Hobson R.W. 2nd, Tofighi B., et al. Duplex ultrasound velocity criteria for the stented carotid artery. *J Vasc Surg*. 2008;47(1):63-73.
85. Bosiers M., de Donato G., Deloose K., et al. Does free cell area influence the outcome in carotid artery stenting? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33(2): 135-41.

About the Authors:

Tatiana V. Tvorogova – MD, PhD, Chief Physician, Private Clinic "Family"

Elena S. Bulgakova – MD, Fellow, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, State Research Center for Preventive Medicine

Firdavs B. Shukurov – MD, Endovascular Surgeon, Department of Roentgen-Endovascular Diagnostics and Treatment (Interventional Cardiology), State Research Center for Preventive Medicine

Boris A. Rudenko – MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Roentgen-Endovascular Diagnostics and Treatment (Interventional Cardiology), State Research Center for Preventive Medicine

Oxana M. Drapkina – MD, PhD, Professor, Deputy Director for Research and Clinical Work, Head of Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, State Research Center for Preventive Medicine

Artem S. Shanoyan – MD, PhD, Head of Department of Roentgen-Endovascular Diagnostics and Treatment (Interventional Cardiology), State Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Творогова Татьяна Васильевна – к.м.н., главный врач клиники «Семья»

Булгакова Елена Сергеевна – аспирант, отдел клинической кардиологии и молекулярной генетики, ГНИЦ ПМ

Шукуров Фирдавс Баходурович – врач-эндоваскулярный хирург отделения рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ГНИЦ ПМ

Руденко Борис Александрович – д.м.н., в.н.с. лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ГНИЦ ПМ

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, первый зам. директора по научной и лечебной работе, руководитель отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ГНИЦ ПМ

Шаноян Артем Серикович – к.м.н., зав. отделением рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ГНИЦ ПМ

Изменение содержания гликопротеинов на поверхностях клеточной культуры эндотелиоцитов EA.hy 926 и интимы внутренних сонных артерий под влиянием магния оротата

Любовь Васильевна Диденко¹, Елена Арсеновна Улубиева^{2*},
Татьяна Геннадьевна Боровая¹, Александр Георгиевич Автандилов²,
Наталья Владимировна Шевлягина¹, Владимир Григорьевич Жуховицкий¹,
Олеся Михайловна Гринкевич¹, Марина Владимировна Мезенцева¹

¹ Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи. Россия 123098, Москва, ул. Гамалеи, 18

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Россия 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/11

Цель. Изучить изменения содержания гликопротеинов в гликокаликсе эндотелиоцитов под влиянием магния оротата.

Материал и методы. Исследовали эндотелиоциты клеточной культуры EA.hy 926 до и после добавления в среду магния оротата. Кроме того, исследовали эндотелий интимы внутренних сонных артерий, фрагменты которых были получены при последовательно выполненной билатеральной резекции артерий до и после курса лечения магния оротатом. Для выявления гликопротеинов использован метод Энтони (1931), разработанный для исследования гликопротеинов в капсуле бактерий, и адаптированный для эукариот Л.В. Диденко (2013). Применен метод сканирующей электронной микроскопии с одновременным рентгеновским микроанализом.

Результаты. При картировании исследуемых образцов по химическому элементу «медь», как косвенному показателю содержания протеогликанов, в образцах клеточной культуры эндотелиоцитов EA.hy 926 до инкубации с магния оротатом общее количество сигналов меди на одно поле сканирования составило 6928 ± 124 , а в образцах, полученных после инкубации с магния оротатом – 7592 ± 131 . На поверхности интимы внутренних сонных артерий количество сигналов ионов меди до лечения магния оротатом составило в среднем 5015 ± 407 , после лечения – 6100 ± 152 на одно поле сканирования.

Заключение. Выявлено достоверное увеличение содержания гликопротеинов на поверхности клеточной культуры эндотелиоцитов EA.hy 926 (на 10%) и интимы внутренних сонных артерий (на 22%) под влиянием магния оротата.

Ключевые слова: электронная микроскопия, эндотелиоциты, гликопротеины, гликокаликс, сульфат меди, магния оротат.

Для цитирования: Диденко Л.В., Улубиева Е.А., Боровая Т.Г., Автандилов А.Г., Шевлягина Н.В., Жуховицкий В.Г., Гринкевич О.М., Мезенцева М.В. Изменение содержания гликопротеинов на поверхностях клеточной культуры эндотелиоцитов EA.hy 926 и интимы внутренних сонных артерий под влиянием магния оротата. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(1):88-94. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-88-94>

Change in Content of Glycoproteins on the Surface of Endothelial Cell Culture EA.hy 926 and Intima of Internal Carotid Arteries under the Influence of Magnesium Orotate

Lyubov V. Didenko¹, Elena A. Ulubieva^{2*}, Tatiana G. Borovaya¹, Alexander G. Avtandilov², Natalia V. Shevlyagina¹, Vladimir G. Zhukhovitsky¹, Olesya M. Grinkevich¹, Marina V. Mezentseva¹

¹ N. F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology. Gamaleya ul. 18, Moscow, 123098 Russia

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Barrikadnaya ul. 2/11, Moscow, 125993 Russia

Aim. To study changes in the glycoproteins content in the glycocalyx of endothelial cells under the influence of magnesium orotate.

Material and methods. Endotheliocytes of cell culture EA.hy 926 were examined before and after addition of the magnesium orotate to the culture medium. Intimal endothelium of internal carotid arteries, fragments of which were obtained by sequential execution of bilateral resection of the arteries before and after course of treatment with magnesium orotate was also investigated. Anthony' method (1931), designed for the study of glycoproteins in the bacteria capsule and adapted by L.V. Didenko (2013) for eukaryotes was used to detect glycoproteins. The scanning electron microscopy with simultaneous x-ray microanalysis was applied.

Results. Total number of Cu^{2+} -signals per one scanning field in the mapping of samples for Cu^{2+} as the indirect index of proteoglycan content in EA.hy 926 endothelial cell culture before incubation with magnesium orotate was 6928 ± 124 , and after incubation with magnesium orotate – 7592 ± 131 . Number of Cu^{2+} -signals on the surface of the internal carotid artery intima before treatment with magnesium orotate was 5015 ± 407 , and after treatment – 6100 ± 152 per one scanning field.

Conclusion. A significant increase in the content of glycoproteins on the surface of EA.hy926 endothelial cell culture (+10%) and internal carotid artery intima (+22%) under the influence of magnesium orotate was found.

Keywords: electron microscopy, endothelial cells, glycoproteins, glycocalyx, copper sulfate, magnesium orotate.

For citation: Didenko L.V., Ulubieva E.A., Borovaya T.G., Avtandilov A.G., Shevlyagina N.V., Zhukhovitsky V.G., Grinkevich O.M., Mezentsseva M.V. Change in Content of Glycoproteins on the Surface of Endothelial Cell Culture EA.hy 926 and Intima of Internal Carotid Arteries under the Influence of Magnesium Orotate. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(1):88-94 (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-88-94>

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): elena.ulubieva@yandex.ru

Received / Поступила: 01.12.2016

Accepted / Принята в печать: 21.12.2016

Известно, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) является иницирующим фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Исследование механизмов ЭД показало, что одним из первых патогенетических механизмов возникновения болезней системы кровообращения (атеросклероза, гипертонической болезни, инсульта головного мозга) является повреждение эндотелиального гликокаликса (ЭГ) [1, 2]. Впервые на наличие гликокаликса на внутренней поверхности сосудистой стенки указали Danielli J.F. и соавт. в начале 40-х годов XX столетия, однако наблюдать гликокаликс как морфологическую единицу удалось лишь в 1966 г. (на поверхности эндотелия сосудов крысы), когда широкое применение получил метод трансмиссионной электронной микроскопии [3-5]. На основе теоретических моделей и экспериментальных исследований было показано, что гликокаликс эндотелиоцитов представляет собой совокупность протеогликанов, гликопротеинов, гликозаминогликанов и ассоциированных с ними белков плазмы с суммарным отрицательным зарядом [6,7]. Благодаря своему биохимическому составу и расположению на границе с циркулирующей кровью, гликокаликс эндотелия участвует в регуляции сосудистого гомеостаза, тонуса сосудов, поддержании интерстициального жидкостного равновесия, регуляции взаимодействия клеток крови и сигнальных соединений с сосудистой стенкой, сосудистой проницаемости, адгезии лейкоцитов и тромбоцитов, преобразовании напряжения сдвига и модуляции воспалительных процессов [8-10]. Полная или частичная потеря ЭГ приводит к нарушению функции эндотелия с последующим запуском цепочки патологических событий.

В многочисленных исследованиях последних десятилетий показано, что одним из наиболее существенных факторов, способствующих развитию патологии сосудов и сердца, является недостаток в организме магния [11,12]. Тем не менее, влияние магния на гистофизиологию эндотелия и его гликокаликса, как и значение магния в развитии ЭД, остаются мало изученными. Определенную помощь в решении этого вопроса может оказать исследование влияния магния оротата, как одного из наиболее часто применяемых в клинике маг-

ний-содержащих препаратов, на структурные компоненты гликокаликса эндотелия.

Целью исследования явилось изучение изменения содержания гликопротеинов в гликокаликсе эндотелиоцитов под влиянием магния оротата.

Материал и методы

Исследование проведено параллельно на перевиваемой клеточной культуре эндотелиоцитов EA.hy 926 (ATCC CRL-2922; условия *in vitro*) и эндотелии интимы внутренних сонных артерий (условия *in vivo*). В работе были использованы эндотелиальные клетки человека перевиваемой линии EA.hy926, которая была любезно предоставлена отделом иммунологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» Северо-западного отделения РАН (Санкт-Петербург; приобретена в Университете Северной Каролины, США). Культура получена путем гибридизации первичной эндотелиальной линии HUVEC с клетками карциномы легкого A-549 в 1983 г. Dr. Cora-Jean Edgell. Клетки линии EA.hy926 воспроизводят основные морфологические, фенотипические и функциональные характеристики, присущие эндотелиальным клеткам макрососудов человека [13]. Культура выращивалась на покровных стеклах, помещенных в питательную среду DMEM с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (FCS; Биолот, Россия) по стандартной методике [14,15]. Пересев клеточной линии EA.hy926 осуществляли 1 раз в 3 дня по общепринятой методике в лаборатории культур тканей ФГБУ «ФНИЦЭМ им Н.Ф. Гамалеи», в эксперименте клетки использовали между 4-5 пассажами.

После получения монослоя эндотелиальных клеток часть покровных стекол с монослоем были отобраны как опытные образцы: в инкубационную среду с этими образцами добавляли по 30 мкл 0,33% раствора магния оротата и продолжали инкубацию в условиях CO₂ при температурном режиме 37°C в течение 1 сут. Концентрация раствора магния оротата рассчитывалась, исходя из максимальных суточных дозировок на килограмм веса, которые назначают пациентам в клинике. Другую часть покровных стекол с монослоем эндотелиоцитов (контрольные образцы) магния оротатом

не обрабатывали. После инкубации контрольные и опытные образцы фиксировали 10%-ным раствором формалина, отмывали стерильной водой и окрашивали 20%-ным водным раствором сульфата меди (исходное вещество $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, медь (II) сернокислая 5-водная. РЕАХИМ, Россия) в течение 1 мин для детекции гликопротеинов. Метод детекции гликопротеинов сульфатом меди был разработан Энтони (1931) для выявления гликопротеинов капсулы бактерий, и затем модифицирован в лаборатории Л.В.Диденко (ФГБУ НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи) в 2013 г. применительно к гликокаликсу эукариот [16-18]. Далее образцы отмывали стерильной водой, высушивали при комнатной температуре в течение 5 мин, крепили к алюминиевым столикам с помощью карбонового скотча, напыляли золотом (7 нм) 999 пробы и помещали в камеру двулучевого сканирующего ионно-электронного микроскопа Quanta 200 3D (FEI Company, USA) с приставкой Genesis XM2 (EDAX, USA) для рентгеновского микроанализа (PMA).

Параллельно проводили аналогичный анализ интимы внутренних сонных артерий. Образцы сосудов получали в ходе последовательной билатеральной резекции внутренних сонных артерий (ВСА) у 5 пациентов с двусторонней патологической извитостью ВСА, выявленной впервые в ходе скринингового обследования для включения в группу по исследованию сосудов у практически здоровых женщин под влиянием факторов риска (возраста и курения).

Операции по реконструкции ВСА (резекция с редрессацией и реимплантацией артерии в старое устье) проводились в городской клинической больнице им. В.В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы (ГКБ №81) в отделении сосудистой хирургии. Показаниями к хирургическому лечению явились: увеличение линейной скорости кровотока в зоне деформации до 220 см/с, регистрация турбулентного кровотока в просвете ВСА (согласно Национальным рекомендациям по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий, 2013) [19].

Операции проводились в два этапа: на первом этапе удаляли извитой участок ВСА с одной стороны; на втором (через 12 нед после первой операции) – с противоположной. Между первой и второй операциями (в течение 12 нед) пациентки получали магния оротат в суточной дозе 2,0 г (по 2 таблетки 2 р/д). Во время операций были получены фрагменты сосудов 1,5-2 см, включая атеросклеротические бляшки (АБ), обнаруженные на высоте извитости артерий во время цветового дуплексного сканирования у 2 пациенток (гемодинамически незначимые, занимающие около 20% просвета сосуда). Резекция сосудов проводилась в пределах визуально неизмененных (без атеросклеротических бляшек) участков ВСА, и морфологическому исследо-

ванию подвергались именно эти участки артерий, взятые до и после лечения магния оротатом.

Выбор такой тактики для исследования *in vivo* продиктован двумя причинами: невозможностью получения фрагментов сосудов у здоровых пациентов и показаниями к оперативному лечению больных с двусторонней патологической извитостью ВСА. Включение пациентов в исследование проводилось после подписания добровольного информированного согласия. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Полученные фрагменты артерий фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина в течение 1 суток, обрабатывали 20%-ным раствором сульфата меди в течение 1 мин, отмывали от красителя стерильной водой 3 раза по 1 мин [17]. Окрашенные образцы фрагментов артерий просушивали в течение 5 мин при комнатной температуре и крепили интимой вверх к алюминиевым столикам с помощью карбонового клея (SPI Supplies, USA). Образцы напыляли золотом (проба 999), толщина слоя которого составила 7 нм. После обработки в напылительной установке SPI Sputter Coater (SPI Supplies, USA) образцы анализировали в двулучевом сканирующем ионно-электронном микроскопе Quanta 200 3D (FEI Company, USA) с приставкой Genesis XM2 (EDAX, USA) для рентгеновского микроанализа в режиме высокого вакуума. Ниже приводятся спектрограммы данного микроанализа.

В обоих опытах (*in vitro* и *in vivo*) проводили картирование исследуемых образцов по химическому элементу «медь» для уточнения характера распределения ионов меди как косвенного детектора содержания гликопротеинов в составе гликокаликса. В опыте *in vitro* картирование проводили в условиях высокого вакуума, при увеличениях 2500х-7000х, в режимах полной и малой рамки, при ускоряющем напряжении 25 кВ, силе тока 2,4 нА, пятне 5,5, скорости счета 2500-5000. В опыте *in vivo* картирование проводили в условиях высокого вакуума, ускоряющем напряжении 25 кВ, при увеличении 2400х, пятне 6,5, скорости счета 5000-10000. В процессе PMA во всех образцах учитывали пики всех элементов (в том числе – неспецифические пики золота). Подсчет сигнала меди проводили с помощью программы Scandium, используемой при работе со сканирующим ионно-электронным микроскопом Quanta 200 3D.

Картирование заключалось в анализе распределения ионов меди на заданной площади поверхности образца (заданном «поле сканирования»). Площади сканирования составили: 347,5 кв. мкм при увеличении 7000; 2565,4 кв. мкм при увеличении 2500; 669,8 кв. мкм при увеличении 5000; 2803, 7 кв. мкм при увеличении 2400). В каждом образце было проанализировано по 10 полей.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистического пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA) с представлением данных в виде средней величины и стандартного отклонения ($M \pm SD$).

Результаты и обсуждение

Рентгеновский микроанализ образцов клеточной культуры EA.hy 926 до и после инкубации с магния оротатом

Перед рентгеновским микроанализом (РМА) контрольных и опытных образцов клеточной культуры EA.hy 926 было исследовано содержание магния в инкубационных средах без добавления магния оротата (контрольная среда) и с его добавлением (опытная среда). РМА контрольной среды показал, что, помимо химических элементов (углерода, азота, кислорода, натрия, кремния, калия, серы, хлора), входящих в состав среды, весовое процентное содержание (Wt%) магния в ней составляет 0,03%. Зарегистрированный пик золота не является специфичным для данных образцов среды, т.к. золото привнесено в образец в процессе напыления. РМА опытной инкубационной среды показал

увеличение содержания магния до 0,14%, что приблизительно в 4,7 раза выше по сравнению с таковым в контрольной инкубационной среде. Таким образом, условия опыта *in vitro*, требовавшие инкубации образцов клеточной культуры EA.hy 926 при повышенной концентрации магния оротата, были выполнены. В образцах до инкубации с магния оротатом общее количество сигналов меди составило 6928 ± 124 на одно поле сканирования, а в образцах, полученных после инкубации с магния оротатом – 7592 ± 131 на одно поле сканирования (рис. 1, 2).

Таким образом, при картировании распределения ионов меди на поверхности клеточной культуры эндотелиоцитов EA.hy 926 до и после инкубации с магния оротатом выявлено достоверное возрастание интенсивности сигнала на 10% ($p < 0,05$). Следует заметить, что как в контрольных, так и в опытных образцах присутствовали отдельные небольшие участки более интенсивного накопления ионов меди, что, вероятно, связано с разным количеством гликопротеинов на поверхностях клеток.

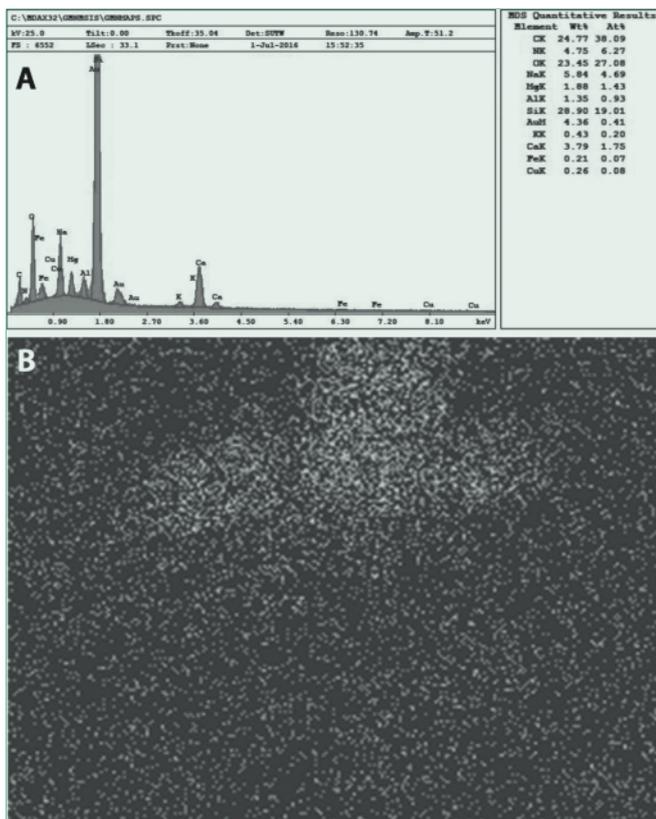


Figure 1. EAhy926 endothelial cell culture before incubation with a solution of magnesium orotate

A. X-ray spectrogram of culture; B. Mapping the Cu^{2+} distribution on the surface of EAhy 926 endothelial cells

Рисунок 1. Культура эндотелиоцитов EAhy 926 до инкубации с раствором магния оротата

A. Рентгеновская спектрограмма культуры; B. Картирование распределения меди на поверхности эндотелиоцитов EAhy 926

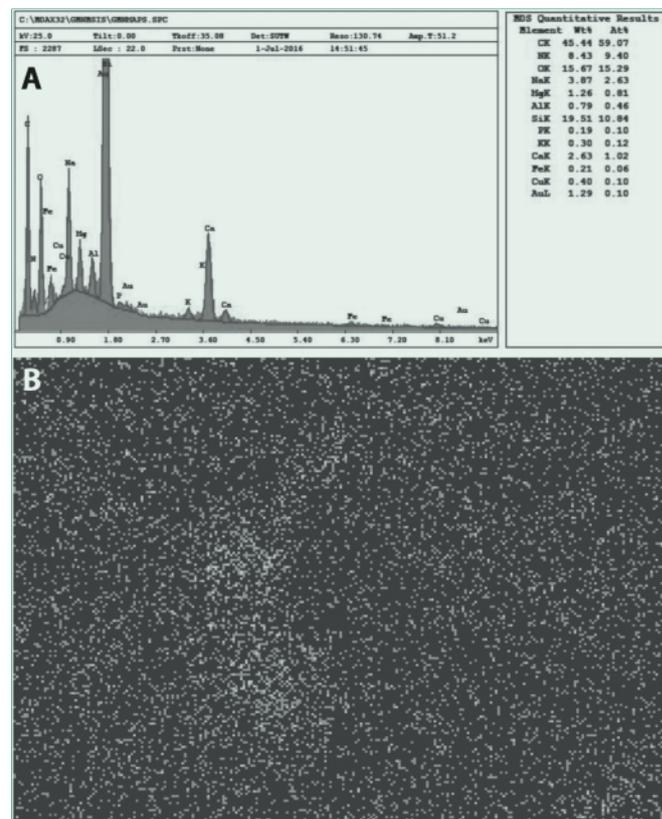


Figure 2. EAhy926 endothelial cell culture after incubation with a solution of magnesium orotate

A. X-ray spectrogram of culture; B. Mapping the Cu^{2+} distribution on the surface of EAhy 926 endothelial cells

Рисунок 2. Культура эндотелиоцитов EAhy 926 после инкубации с раствором магния оротата

A. Рентгеновская спектрограмма культуры; B. Картирование распределения меди на поверхности культуры эндотелиоцитов EAhy 926

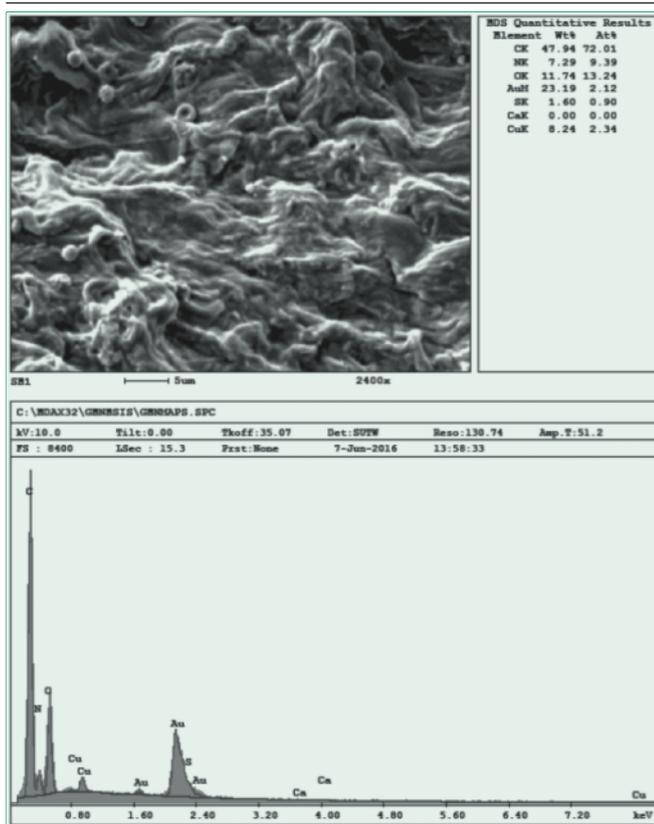


Figure 3. X-ray spectrogram of artery intima before magnesium orotate use

Рисунок 3. Рентгеновская спектрограмма интимы артерии до лечения магния оротатом

Рентгеновский микроанализ образцов интимы внутренних сонных артерий до и после лечения магния оротатом

При РМА образцов ВСА до и после лечения магния оротатом (рис. 3,4) на поверхности интимы были выявлены следующие химические элементы: углерод, азот, кислород, сера, кальций, медь и золото (золото, как указывалось выше, напылялось на поверхность образцов для создания слоя, проводящего электроны).

При картировании количество сигналов ионов меди на поле образца до лечения магния оротатом составило в среднем 5015 ± 407 , после лечения – 6100 ± 152 (рис. 5). Хотя в этой части опыта также была отмечена некоторая неравномерность распределения сигналов меди, однако суммарно интенсивность сигнала меди после лечения магния оротатом значительно возросла на 22% ($p < 0,05$).

Использованный в представленном исследовании метод РМА в дулучевом сканирующем ионно-электронном микроскопе Quanta 200 3D (FEI Company, USA) с приставкой Genesis XM2 (EDAX, USA) характеризуется важным преимуществом перед другими методами исследования (в том числе – трансмиссионной электронной микроскопией), которые используются при анализе гликокаликса и его химических ингредиентов. Существенная особенность примененного нами метода за-

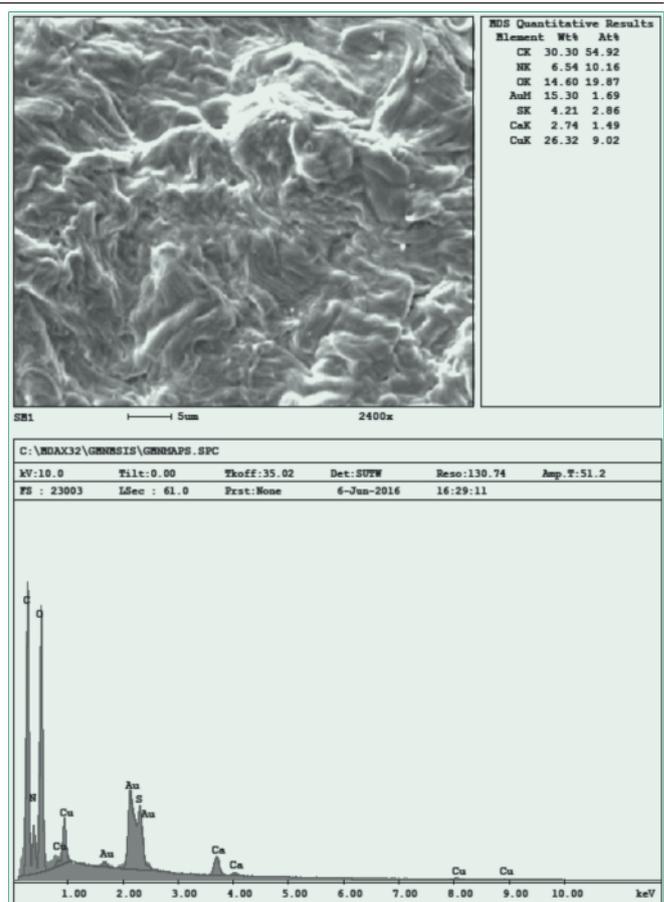


Figure 4. X-ray spectrogram of artery intima after magnesium orotate use

Рисунок 4. Рентгеновская спектрограмма интимы артерии после лечения магния оротатом

ключается в минимальном химическом воздействии на образцы при подготовке к исследованию, в первую очередь, по причине отсутствия этапа дегидратации, вызывающей выраженную деформацию (и в определенной степени – деструкцию) биоматериала, что приводит к искажению результатов. Из воздействий в процессе подготовки образцов была применена лишь химическая фиксация, что позволяет говорить о малой инвазивности метода пробоподготовки и, соответственно, о достаточной степени достоверности полученных фактов. В отечественной и зарубежной литературе мы не встретили каких-либо методических аналогов, которые позволяли бы детально обсуждать полученные нами результаты. Вместе с тем, общепризнанное участие катионов магния в подавляющем большинстве внутриклеточных биохимических реакций, благодаря их свойству формировать обратимые хелатные соединения с органическими молекулами, позволяет характеризовать катионы магния как высокоэффективные факторы клеточного метаболизма [20, 21]. Входящая в состав магния оротата оротовая кислота является химическим предшественником пиримидиновых оснований и, соответственно, служит ключевым

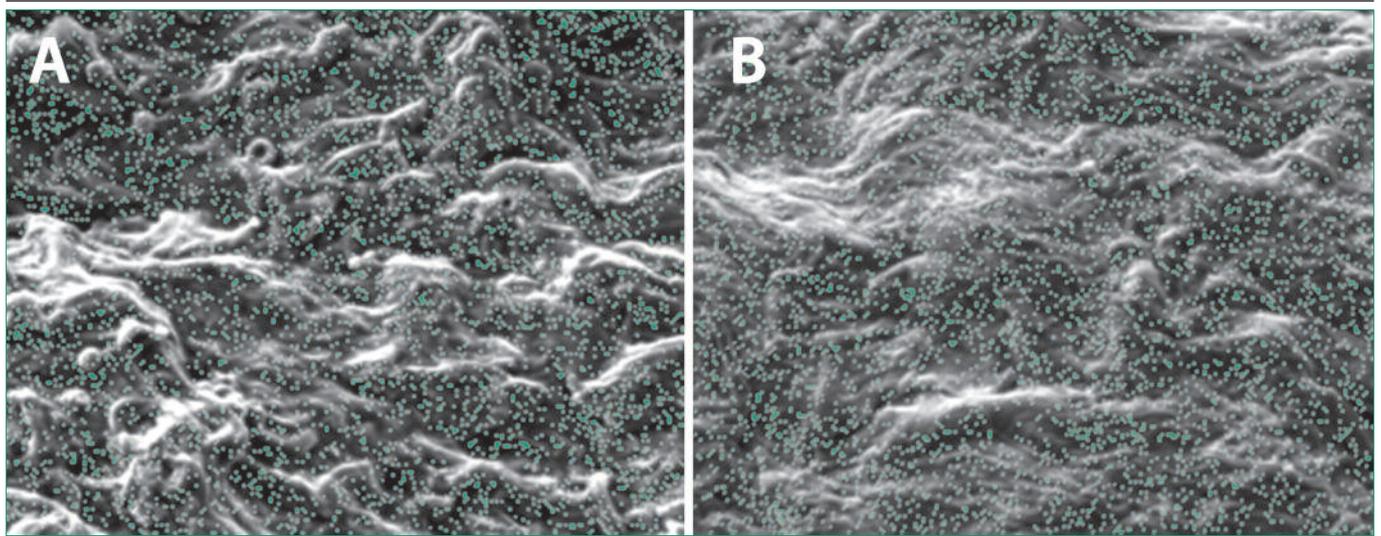


Figure 5. Mapping of Cu^{2+} -distribution (green signal) as a marker of proteoglycans on the surface of the internal carotid artery intima

A. Intimal surface before applying magnesium orotate; B. Surface intima internal carotid artery after using magnesium orotate

Рисунок 5. Картирование распределения меди (зеленый сигнал) как маркера протеогликанов на поверхности интимы внутренней сонной артерии

A. Поверхность интимы до применения магния оротата; B. Поверхность интимы внутренней сонной артерии после применения магния оротата

участником в биосинтезе нуклеиновых кислот и белковых соединений в клетке [22,23]. На этом основании можно предполагать, что обнаруженное увеличение содержания гликопротеинов на поверхности интимы внутренних сонных артерий пациентов, как и увеличение содержания гликопротеинов на поверхности культуры эндотелиоцитов EA.hy 926 под влиянием магния оротата может быть не только результатом активации секреции гликопротеинов эндотелиоцитами, но и следствием увеличения интенсивности их синтеза. Отмеченное увеличение содержания гликопротеинов на поверхности эндотелия после лечения магния оротатом свидетельствует о восстановлении гликокаликса, что позволяет прогнозировать восстановление функции интимы и сосудистой стенки.

Ограничения исследования. Выявление и отбор пациентов с двусторонней извитостью ВСА, практически симметричной по форме с обеих сторон, отсутствием асимметрии диаметра внутренних сонных артерий заняло более года, несмотря на большое количество больных с заболеваниями брахиоцефальных артерий, поступающих в отделение сосудистой хирургии ГKB им. В.В. Вересаева. С помощью тщательно проведенного ультразвукового дуплексного сканирования сосудов были отобраны пациенты с патологической извитостью ВСА с одинаковыми морфо-функциональными изменениями артерий с обеих сторон: минимальным отличием гемодинамических показателей внутрисосудистого кровотока, показателей периферического сопротивления, с одинаковой толщиной комплекса интима-медиа; из них 3 больных были с патологической извитостью ВСА без атеросклеротического поражения

сосудов, а 2 имели на высоте извитости с обеих сторон гемодинамически незначимые АБ, занимающие около 20% просвета сосуда. Тщательность отбора пациентов была продиктована необходимостью исключить влияние других факторов на возможные изменения состояния сосудистой стенки.

Заключение

Проведенный рентгеновский микроанализ клеточной культуры эндотелиоцитов EA.hy 926 и интимы внутренних сонных артерий подтверждает, что воздействие магния оротата приводит к увеличению содержания гликопротеинов в составе гликокаликса эндотелия:

- на поверхности культуры эндотелиоцитов после инкубации с магния оротатом интенсивность сигнала меди (как детектора присутствия гликопротеинов) достоверно возрастает на 10% по сравнению с контрольными образцами (без инкубации с магния оротатом);
- на поверхности эндотелия интимы внутренних сонных артерий пациенток, получивших курс терапии магния оротатом, интенсивность сигнала меди достоверно увеличивается на 22% по сравнению с контрольными образцами (участками внутренних сонных артерий, полученными в ходе первого этапа операции, т.е. до лечения магния оротатом).

Зарегистрированное количественное увеличение интенсивности сигнала меди после воздействия магния оротата свидетельствует о положительном влиянии последнего на содержание гликопротеинов в гликокаликсе эндотелия. Это, предположительно, может быть

связано как с активацией секреции гликопротеинов, так и с повышением активности их синтеза эндотелиальными клетками.

Полученные результаты обосновывают применение магния оротата для коррекции эндотелиальной дисфункции и сосудистой патологии в целом.

References / Литература

1. Noble M.I., Drake-Holland A.J., Vink H. Hypothesis: arterial glycocalyx dysfunction is the first step in the atherothrombotic process. *QJM*. 2008;101(7):513-8.
2. van den Berg B., Vink H. Glycocalyx perturbation: cause or consequence of damage to the vasculature? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290(6):2174-5.
3. Danielli J.F. Capillary permeability and oedema in the perfused frog. *J Physiol*. 1940;98(1):109-29.
4. Chambers R., Zweifach B.W. Intercellular Cement and Capillary Permeability. *Physiol Rev*. 1947;27:436-463.
5. Luft J.H. Fine structures of capillary and endocapillary layer as revealed by ruthenium red. *Fed Proc*. 1966;25:1773-83.
6. Weinbaum S., Tarbell J.M., Damiano E.R. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. *Annu Rev Biomed Eng*. 2007;9:121-67.
7. Satchell S., Anderson K., Mathieson P. Angiopoietin 1 and vascular endothelial growth factor modulate human glomerular endothelial cell barrier properties. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:566-74.
8. Vink H., Duling B.R. Capillary endothelial surface layer selectively reduces plasma solute distribution volume. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278(1):285-289.
9. Firth J.A. Endothelial barriers: from hypothetical pores to membrane proteins. *J Anat*. 2002;200(6):541-8.
10. Maksimenko A.V., Turashev A.D. Visualization, composition and structure of endothelial glycocalyx. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2011;1:28-40. (In Russ.) [Максименко А.В., Турашев А.Д. Визуализация, состав и структура эндотелиального гликокаликса. *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2011;1:28-40].
11. Gromova O.A., Torshin I.Y., Sardaryan I.S. et al. Prospects for the use of drugs based on orotate magnesium in patients with cardiovascular disease. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2013;33:53-62. (In Russ.) [Громова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С. и др. Перспективы применения препаратов на основе оротата магния у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Эффективная Фармакотерапия*. 2013;33:53-62].
12. Torshin I., Gromova O. Magnesium: fundamental studies and clinical practice. NY: Nova Biomedical Publishers; 2011.
13. Edgell C.J., McDonald C.C., Graham J.B. Permanent cell line expressing human factor VIII-related antigen established by hybridization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1983;80:3734-3737.
14. Edgell C.J., Curiel D.T., Hu P.C., Marr H.S. Efficient gene transfer to human endothelial cells using DNA complexed to adenovirus particles. *Biotechniques*. 1998;25:264-8.

About the Authors:

Lyubov V. Didenko – MD, PhD, Head of Laboratory, N. F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology
Elena A. Ulubieva – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy and Adolescent Medicine, Russian Medical Academy of Postgraduate Education
Tatiana G. Borovaya – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Chief Researcher of Laboratory, N. F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology
Alexander G. Avtandilov – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy and Adolescent Medicine, Russian Medical Academy of Postgraduate Education
Natalia V. Shevlyagina – MD, PhD, Senior Researcher of Laboratory, N. F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology
Vladimir G. Zhukhovitsky – MD, PhD, Head of Laboratory, N. F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology
Olesya M. Grinkevich – Researcher of Laboratory of Tissue Culture, N. F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology
Marina V. Mezentseva – PhD, Head of Laboratory of Tissue Culture, N. F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology

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. Bauer J., Margolis M., Schreiner C., et al. In vitro model of angiogenesis using a human endothelium-derived permanent cell line: contributions of induced gene expression G-proteins and integrins. *J Cell Physiol*. 1982;153:437-49.
16. Anthony E.E. A note on capsule staining. *Science*. 1931;73:319-20.
17. Pirs E. *Histochemistry*. Moscow: Lan'; 1962. Russian (Пирс Э. Гистохимия. М.: Лань; 1962).
18. Avtandilov A.G., Dzeranova K.M., Borovaya T.G., Didenko L.V. Effect of magnesium orotate to connective tissue framework and inotropic cardiac function in patients with mitral valve prolapse. *Clinico-morphological study. Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(4):390-7. (In Russ.) (Автандилов А.Г., Дзеранова К.М., Боровая Т.Г., Диденко Л.В. Влияние оротата магния на соединительнотканый каркас и инотропную функцию сердца у пациентов с пролапсом митрального клапана. *Клинико-морфологическое исследование. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2013;9(4):390-7).
19. National references on maintaining patients with diseases the brachiocephalic arteries. *Angiologiya i Sosudistaya Khirurgiya*. 2013;19(2) suppl:2-12. (In Russ.) [Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. *Ангиология и Сосудистая Хирургия*. 2013;19(2) приложение:2-12].
20. Torshin I.Y., Gromova O.A. Displaziya of connecting fabric, cell-like biology and molecular mechanisms of influence of a magnesium. *Russkii Meditsinskiy Zhurnal*. 2008;(4):263-9. (In Russ.) [Торшин И.Ю., Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния. *Русский Медицинский Журнал*. 2008;(4):263-9].
21. Torshin I.Y., Gromova O.A., Fedotov L.E., et al. Hemoinformatsionny orotic acid molecule analysis indicates inflammatory, neuroprotective and cardioprotective properties of the ligand of magnesium. *Farmateka*. 2013;13:95-104. (In Russ.) [Торшин И.Ю., Громова О.А., Федотова Л.Э. и др. Хемоинформационный анализ молекулы оротовой кислоты указывает на противовоспалительные, нейропротекторные и кардиопротекторные свойства лиганда магния. *Фарматека*. 2013;13:95-104].
22. Mierch J., Crancharov K., Krause G.J. et al. Biological activity and mode of action of some dihydroorotic acid and derivatives. *Biomed Biochim Acta*. 1987;46(5):307-15.
23. Yarosh A.K. Magnesium and orotic acid - two of the most important components for regulating the functions of the nervous and muscular systems. *Mezhdunarodnyy Endokrinologicheskiy Zhurnal*. 2010;8(32):64-78. (In Russ.) [Ярош А.К. Магний и оротовая кислота - два из наиболее важных компонентов для регуляции функций нервной и мышечной систем организма. *Международный Эндокринологический Журнал*. 2010;8(32):64-78].

Сведения об авторах:

Диденко Любовь Васильевна – д.м.н., зав. лабораторией ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи
Улубиева Елена Арсеновна – к.м.н., доцент кафедры терапии и подростковой медицины РМАНПО
Боровая Татьяна Геннадьевна – д.м.н., член-корр. РАН, профессор, гл.н.с. лаборатории ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи
Автандилов Александр Георгиевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и подростковой медицины РМАНПО
Шевлягина Наталья Владимировна – к.м.н., с.н.с. лаборатории ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи
Жуховицкий Владимир Григорьевич – к.м.н., зав. лабораторией ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи
Гринкевич Олеся Михайловна – н.с. лаборатории культур тканей ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи
Мезенцева Марина Владимировна – д.б.н., руководитель лаборатории культур тканей ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи

Данные реальной клинической практики как инструмент при выборе прямого перорального антикоагулянта

Дмитрий Александрович Напалков*, Анастасия Андреевна Соколова, Виктор Викторович Фомин

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

В обзоре обсуждается необходимость подкрепления данных, полученных в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), результатами реальной клинической практики (РКП). Оба метода получения информации обладают недостатками. В РКИ включаются пациенты с минимальной сопутствующей патологией и рядом других ограничений, в соответствие со строгими процедурами и протоколом лечения. При анализе баз данных, используемых для РКП, информация менее точная, популяции пациентов могут быть неоднородны, и возможны различные трактовки конечных точек. В то же время, в случае, если данные РКИ подтверждаются ключевыми результатами РКП, это является мощным свидетельством убедительности информации, полученной как с помощью одного, так и другого метода сбора данных. Результаты анализа различных баз данных, опубликованные за последние 2 года, свидетельствуют о том, что у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии применение апиксабана сопровождается наилучшей приверженностью среди всех новых пероральных антикоагулянтов и наименьшей частотой кровотечений, что подтверждает хороший профиль безопасности, показанный в исследовании ARISTOTLE. Ривароксабан, напротив, продемонстрировал наихудший профиль безопасности, чаще всего вызывая кровотечения у пациентов с фибрилляцией предсердий при длительном приеме.

Ключевые слова: новые пероральные антикоагулянты, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, реальная клиническая практика.

Для цитирования: Напалков Д.А., Соколова А.А., Фомин В.В. Данные реальной клинической практики как инструмент при выборе прямого перорального антикоагулянта. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(1):95-99. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-95-99>

Data of Clinical Practice as a Tool for Choice of Direct Oral Anticoagulant

Dmitry A. Napalkov*, Anastasiya A. Sokolova, Viktor V. Fomin

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

The review actualizes the need to validate data obtained in randomized clinical trials (RCT) by the results of routine clinical practice (RCP). Definitely, both methods have some disadvantages. Only patients with minimal comorbidity and a number of other restrictions are included into the RCT in accordance with strict procedures and treatment protocol. On the contrary, the analysis of the RCP shows that data bases of insurance companies and medical records are associated with less exact information about the patients, heterogeneity of comparison groups might be significant, and end points evaluation can be different. At the same time, if the RCT data are confirmed by the key results of the RCP analysis, it is a strong evidence of the credibility of information, obtained by the both methods. The analysis of various RCP data bases published over the past 2 years shows that, among all new oral anticoagulants, apixaban is associated with the best adherence to treatment and lowest bleeding incidence in patients with non-valvular atrial fibrillation. These results confirm good safety profile of apixaban which was previously demonstrated in ARISTOTLE trial. On the contrary, rivaroxaban was associated with the most frequent bleeding in long-term use in patients with atrial fibrillation.

Keywords: new oral anticoagulants, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, routine clinical practice.

For citation: Napalkov D.A., Sokolova A.A., Fomin V.V. Data of Clinical Practice as a Tool for Choice of Direct Oral Anticoagulant. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(1):95-99 (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-95-99>

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): dminap@mail.ru

Рандомизированные клинические исследования против исследований реальной клинической практики

Основой доказательной кардиологии по праву считаются многочисленные рандомизированные клинические исследования (РКИ), в ходе которых из-

учаются эффективность и безопасность различных классов кардиологических препаратов. Кардиология стала фактически тем идеальным научным направлением, в котором рекомендации по лечению пациентов с различными нозологическими формами [артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), фибрилляция предсердий (ФП)] жестко базируются на полученных в ходе РКИ положительных или отрицательных данных. Увлекаясь и жонглируя

Received / Поступила: 30.01.2017

Accepted / Принята в печать: 01.02.2017

данными РКИ, мы периодически забываем о том, что именно с них и могут начинаться ошибки интерпретации, поскольку, как известно, в них пациенты объединяются по принципу генерализации – наличия 1-2 признаков (чаще всего болезни или синдрома), являющихся критериями включения в исследование. В настоящее время можно встретить убедительную критику ряда авторов [1], требующих не останавливаться на популяционно-ориентированных исследованиях (когорты пациентов с АГ 1-2 степени, когорты пациентов с неклапанной формой ФП). Более целесообразным может быть изучение эффективности и безопасности методов лечения, учитывая особенности больных: нарушенная функция почек у пациентов с АГ или ФП, сопутствующие заболевания (например, ИБС или хроническую обструктивную болезнь легких), различный возраст. То есть, не пренебрегать клиническими характеристиками пациентов в рамках одной патологии («все пациенты с АГ 1-2 степени или неклапанной ФП, в принципе, одинаковы, поэтому для них применимы общие подходы»), а развивать пациент-ориентированные исследования, в ходе которых во главу угла выходят заранее определенные и изучаемые подгруппы пациентов с особыми характеристиками. От генерализации результатов – к индивидуализации результатов, от средней эффективности препарата у пациентов с данной патологией – к эффективности препарата у пациентов с данной патологией и теми или иными дополнительными характеристиками, от абсолютной эффективности (например, в сравнении с плацебо) – к сравнительной эффективности. Пока эта парадигма только обсуждается и глобально не является признанной, ее обсуждение уже обнажило уязвимые места РКИ и потребовало на практике подтверждать те факты, которые еще несколько лет назад не требовали доказательств. В настоящее время в дополнении к данным РКИ клини-

цисты хотят знать, как на практике работают те или иные препараты.

Исследования реальной клинической практики (проспективные наблюдательные исследования, анализ баз страховых компаний, ретроспективный анализ медицинской документации) призваны дополнять и подтверждать выводы, полученные в ходе РКИ [2]. Как и у клинических исследований, у исследований реальной клинической практики (РКП) есть свои ограничения (табл. 1). Во-первых, качество сбора информации ниже, чем в РКИ. Во-вторых, выявленные различия между группами пациентов, получающими ту или иную терапию, могут быть связаны с различными характеристиками популяций пациентов, поскольку они не усредняются, а берутся за основу такими, какие они есть. В-третьих, часто отсутствует валидация конечных точек и существует высокий риск потери данных. Но в то же время, в отличие от РКИ, в реальной клинической практике нет четко ограниченных популяций пациентов, жесткой схемы процедур и контроля за ними, ограниченного протоколом размера выборки и длительности наблюдения за пациентами.

В исследованиях реальной практики используют метод «псевдорандомизации» (propensity score matching) – статистический метод устранения влияния вмешивающихся факторов (конфаундеров), искажающих результаты обсервационных исследований при сравнении групп наблюдения. Он основан на использовании значений индекса соответствия – условной вероятности попадания каждого объекта исследования в основную или контрольную группу наблюдения на основании набора его характеристик [3].

Нам представляется, что на этом этапе развития медицинской науки не следует пытаться выяснить, чему же целесообразнее верить: данным РКИ или реальной клинической практике? Скорее, речь идет о появившемся втором инструменте для анализа данных, дополняющем

Table 1. Disadvantages of randomized clinical trials and clinical practice studies

Таблица 1. Недостатки рандомизированных клинических исследований и исследований реальной клинической практики

Рандомизированные клинические исследования	Реальная клиническая практика
• Четко ограниченная популяция пациентов	• Выявленные различия могут быть обусловлены влиянием ряда факторов (например, различий популяций пациентов, которым назначается тот или иной препарат)
• Жесткая схема процедур и контроль за пациентами, отсутствующая в реальной жизни	• Может отсутствовать подробная информация о сопутствующей патологии и проводимой дополнительной терапии
• Ограниченные протоколом число пациентов и продолжительность наблюдения за ними	• В большинстве случаев отсутствует жесткая валидация конечных точек
• Баланс между необходимостью, возможностями бюджета и этическими ограничениями	• Процент потери данных существенно выше, а качество сбора информации существенно ниже, чем в РКИ
РКИ – рандомизированные клинические исследования	

и отчасти устраняющем недостатки доказательной медицины. Это – приближение к лечению наших реальных пациентов.

Зачем нам это «приближение»? Проведенный в 2012 г. анализ базы данных врачебной практики [4] показал, какой процент пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) отвечает критериям включения в основные исследования по прямым пероральным антикоагулянтам (ППОАК). По старой шкале CHA_2DS_2 из 83 898 проанализированных пациентов в исследование RE-LY (с дабигатраном) было бы включено 74% пациентов, в исследование ARISTOTLE (с апиксабаном) – 72% пациентов, а в исследование ROCKETAF (с ривароксабаном) – только лишь 56% пациентов. Таким образом, именно популяции, включенные в исследования RE-LY и ARISOTLE, максимально отражают реальный пул пациентов с ФП.

Различия между «идеальным» и «реальным» лечением антикоагулянтами было хорошо показано на классическом препарате из класса антагонистов витамина К – варфарине. Если в ключевых исследованиях по антикоагулянтам число пациентов, более 70% времени пребывавших в целевом диапазоне МНО (2,0-3,0), составляло около 66% [5], то в реальной клинической практике оно не превышает 40-45% [6,7]. В нашем собственном проспективном наблюдательном исследовании, проведенном на базе кабинета контроля антикоагулянтной терапии, таких пациентов оказалось 41% из общего числа, принимавших варфарин [8].

Приверженность к терапии прямыми пероральными антикоагулянтами в реальной клинической практике

Перед тем, как говорить о безопасности приема различных ППОАК, нужно коснуться темы приверженности. Вне всяких сомнений, на показатель приверженности влияет большое количество факторов, которые довольно сложно проанализировать. Тем не менее, чем больше количество проанализированных случаев прекращения лечения – тем больше понимание потенциального вреда при его прекращении.

Один из самых больших из опубликованных на данный момент анализов приверженности лечению ППОАК был сделан на основе большой коммерческой базы данных США, в который был включен 64661 пациент с ФП, начавших терапию варфарином, дабигатраном, ривароксабаном или апиксабаном в период с ноября 2010 г. по декабрь 2014 г. [9]. Средний возраст пациентов составил 73 года, примерно 90% из них имели 2 и более баллов по шкале CHA_2DS_2 -VASc, и почти половина – 3 и более баллов по шкале HAS-BLED. Средний период наблюдения составил 1,1 года.

Оказалось, что за данный период времени менее 50% пациентов принимали антикоагулянты на постоянной основе. В когорте пациентов, имевших 2 и более баллов по шкале CHA_2DS_2 -VASc, хорошая приверженность лечению сопровождалась более низкой частотой развития ишемического инсульта и достоверным возрастанием числа кровотечений. Интересно, что у пациентов с 0 и 1 баллами по шкале CHA_2DS_2 -VASc хорошая приверженность к лечению не приводила к снижению риска инсульта, однако достоверно увеличивала риск кровотечений. Этот факт в очередной раз ставит вопрос о необходимости обязательной антикоагулянтной терапии для тех, кто имеет всего 1 дополнительный фактор риска помимо наличия ФП.

В связи с этим в последних рекомендациях ESC и EACTS 2016 года указано, что терапия пероральными антикоагулянтами для профилактики тромбозов рекомендуется всем пациентам мужского пола с ФП с 2 и более баллами по шкале CHA_2DS_2 -VASc, а женского – с 3 и более (класс I Уровень А для обоих полов). При наличии 1 балла по шкале CHA_2DS_2 -VASc у мужчин и 2 – у женщин антикоагулянтную терапию следует принимая во внимание индивидуальные особенности и предпочтения пациента (класс IIa Уровень В для обоих полов) [10].

Кроме того, данное исследование показало, что однократный прием ривароксабана не сопровождается большей приверженностью к лечению и, что прекращение приема препаратов двукратного приема (апиксабана и дабигатрана) не происходит чаще.

Table 2. Percentage of patients with adherence to therapy for various direct oral anticoagulants (>80% of the days of taking the drugs), depending on the risk of thromboembolic complications

Таблица 2. Процент приверженных терапии пациентов на различных ППОАК (>80% дней приема препаратов) в зависимости от риска тромбозов и эмболических осложнений

Приверженность	Апиксабан (n=3900)	Дабигатран (n=10235)	Ривароксабан (n=12336)
Общая	61,9%	38,5%	50,5%
CHA_2DS_2 -VASc 0-1	50,1%	24,6%	36,5%
CHA_2DS_2 -VASc 2-3	62,0%	40,3%	52,8%
CHA_2DS_2 -VASc ≥4	64,0%	42,4%	53,2%

Прием любого препарата из класса ППОАК сопровождался достоверно лучшей приверженностью к лечению в сравнении с варфарином (средняя продолжительность наблюдения 1,1 год; всего 87 157 пациенто-лет). При сравнении ППОАК между собой в данной когорте пациентов наилучшую приверженность продемонстрировали пациенты, принимавшие апиксабан, при этом не имело значения, какое число баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc они имели (табл. 2).

Авторы отмечают, что отчасти низкая приверженность к терапии дабигатраном объясняется большим периодом наблюдения за пациентами, принимавшими данный препарат, а, как известно, проблемы с приверженностью нарастают с длительностью терапии. Кроме того, дабигатран чаще (в 18% случаев), чем другие ППОАК (ривароксабан – 15%; апиксабан – 10,8%), назначался пациентам с 0-1 баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc, которые, в принципе, не отличаются хорошей приверженностью к лечению. В то же время апиксабан показал хорошие результаты в группах самого разнообразного риска тромбоэмболических событий, что заслуживает внимания.

Безопасность терапии прямыми пероральными антикоагулянтами в реальной клинической практике

Хороший профиль безопасности апиксабана был доказан в ходе исследования ARISTOTLE, где препарат продемонстрировал безоговорочное преимущество над варфарином как в эффективности, так и в безопасности, особенно в группах высокого риска тромбоэмболических осложнений и у пациентов старше 75 лет. В то же время, регистровые исследования по апиксабану публикуются реже в связи с более поздним выходом препарата на рынок. Поэтому любые публикации, касающиеся сравнительных исследований ППОАК рассматриваются с большим интересом. В нашем собственном небольшом регистре (n=325) за 3 года наблюдения у 26 пациентов на апиксабане не было зафиксировано ни одного большого кровотечения [11].

Ключевой публикацией, затронувшей вопросы безопасности применения апиксабана, дабигатрана и ривароксабана за последние несколько лет стал анализ огромной базы данных Truven Market Scan, проведенный Lip Y.H. et al. [12]. Авторами статьи была проделана большая работа: из 101 138 пациентов, начавших принимать варфарин или любой из ППОАК с января 2013 г. по декабрь 2014 г., были последовательно исключены пациенты без диагноза ФП, перенесшие оперативные вмешательства на сердце, пациенты с венозными тромбоэмболическими осложнениями, клапанными поражениями сердца, после чего оставшиеся 46803 пациента были распределены в зависимости от назначенного препарата в груп-

пы ривароксабана (n=17801), варфарина (n=15461), апиксабана (n=7438) и дабигатрана (n=4661). Применение статистического метода propensity score (так называемая «псевдорандомизация») позволило учесть множество клинических характеристик отдельно взятых пациентов и их потенциальное влияние на те или иные исходы (в данном случае – кровотечения), создавая тем самым равнозначные условия для сравнения (например, пациенты, впервые в качестве антикоагулянта начавшие прием апиксабана, в сравнении с пациентами, впервые в качестве антикоагулянта начавшие прием варфарина; сопоставимость по возрасту, этническим группам и другим клиническим характеристикам). Крайне важно отметить, что с целью нивелирования довольно значимого влияния использования различных доз антикоагулянтов в клинической практике в анализ по ППОАК включались только пациенты, получавшие стандартные (максимально рекомендованные) дозы, т.е. апиксабан 5 мг 2 р/сут, ривароксабан 20 мг/сут, дабигатран 150 мг 2 р/сут. В целом, варфарин, как оказалось, назначается более пожилым пациентам, имеющим сопутствующие заболевания и больший риск инсульта.

Результаты показали, что на апиксабане отмечалась самая низкая частота больших кровотечений (2,38 на 100 пациенто-лет), а на варфарине – наивысшая частота геморрагических событий (5,09 на 100 пациенто-лет). При сравнении рисков больших кровотечений на различных ППОАК с варфарином выяснилось, что риск больших кровотечений достоверно ниже на апиксабане (на 47%) и на дабигатране (на 31%). У пациентов, получавших ривароксабан и варфарин, серьезные геморрагические события возникали с одинаковой частотой (табл. 3).

При сравнении максимальных доз ППОАК между собой достоверно безопасней оказался апиксабан в сравнении с ривароксабаном – на 82%. Все остальные сопоставления (апиксабан против дабигатрана; дабигатран против ривароксабана) не выявили значимых различий (отношение шансов 1,82; 95% доверительный интервал 1,36-2,43).

Таким образом, данные реальной клинической практики подтверждают данные больших клинических исследований (ARISTOTLE, ROCKET AF, RE-LY), демонстрируя очевидный факт: при необходимости выбора стандартных (максимально рекомендованных) доз ППОАК апиксабан (5 мг 2 р/сут) обладает лучшим профилем безопасности в сравнении с дабигатраном (150 мг 2 р/сут) и ривароксабаном (20 мг 1 р/сут) при сохранении эффективности. Как мы полагаем из имеющихся данных на настоящее время, при назначении пациентам с неклапанной ФП (именно данная категория больных включалась и в

РКИ, и в анализы РКП) максимальной, т.е. наиболее эффективной дозы ППОАК, в качестве препарата выбора нужно рассматривать аписабан, затем – дабигатран, и, в последнюю очередь – ривароксабан, не обладающий лучшим профилем безопасности у данной категории больных.

References / Литература

1. Sacristan J.A. Patient-centered medicine and patient-oriented research: improving health outcomes for individual patients. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2013;13:6.
2. Booth C.M., Tannock I.F. Randomised controlled trials and population-based observational research: partners in the evolution of medical evidence. *Br J Cancer*. 2014;110(3):551-5.
3. Grijbovski A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A., Dyusupov A.A. Using pseudorandomizatsii (propensity score matching) to eliminate systematic differences between comparison groups in observational studies with dichotomous outcomes. *Ekologiya Cheloveka*. 2016;5:50-64. (In Russ.) [Грибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А., Дюсупов А.А. Использование псевдорандомизации (propensity score matching) для устранения систематических различий между сравниваемыми группами в обсервационных исследованиях с дихотомическим исходом. *Экология Человека*. 2016;5:50–64].
4. Lee S., Monz B.U., Clemens A., et al. Representativeness of the dabigatran, apixaban and rivaroxaban clinical trial populations to real-world atrial fibrillation patients in the United Kingdom: a cross-sectional analysis using the General Practice Research Database. *BMJ Open*. 2012;2(6):e001768.
5. Kalra L., Yu G., Perez I., et al. Prospective cohort study to determine if trial efficacy of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation translates into clinical effectiveness. *BMJ*. 2000;320(7244):1236-9.
6. Samsa G.P., Matchar D.B., Goldstein L.B., et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. *Arch Intern Med*. 2000;160(7):967-73.
7. Matchar D.B., Samsa G.P., Cohen S.J., et al. Improving the quality of anticoagulation of patients with atrial fibrillation in managed care organizations: results of the managing anticoagulation services trial. *Am J Med*. 2002;113(1):42-51.

About the Authors:

Dmitry A. Napalkov – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №1, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Anastasiya A. Sokolova – MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty Therapy №1, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Viktor V. Fomin – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Faculty Therapy №1, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана компанией “Пфайзер”, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. Help to publish of the article was provided by Pfizer company, but it did not affect own opinion of the authors.

8. Sokolova A.A., Zhilenko A.V., Tsarev I.L., et al. Practical aspects of the use of anticoagulant therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation the etiology: University Hospital data register. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal*. 2015;9(125):32-7. (In Russ.) [Соколова А.А., Жиленко А.В., Царев И.Л., и др. Практические аспекты применения антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии: данные регистра университетской клиники. *Российский Кардиологический Журнал*. 2015;9(125):32-7].
9. Yao X., Abraham N.S., Alexander G.C., et al. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(2):e003074.
10. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18(11):1609-78.
11. Sokolova A.A., Tsarev I.L., Napalkov D.A., Sulimov V.A. Monitoring of patients with non-valvular atrial fibrillation etiology through the work of the office monitoring of anticoagulant therapy: long-term efficient and safe use of anticoagulants. *Farmateka*. 2016;6(319):45-50. (In Russ.) [Соколова А.А., Царев И.Л., Напалков Д.А., Сулимов В.А. Наблюдение за пациентами с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в рамках работы кабинета контроля антикоагулянтной терапии: длительное эффективное и безопасное применение антикоагулянтов. *Фарматека*. 2016;6(319):45-50].
12. Lip G.Y.H., Keshishian A., Kamble S., et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. *Thromb Haemost*. 2016;116(5):975-86.

Сведения об авторах:

Напалков Дмитрий Александрович – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №1, лечебный факультет, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Соколова Анастасия Андреевна – к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии №1 лечебный факультет, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Фомин Виктор Викторович – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой факультетской терапии №1, лечебный факультет, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Связь между дефицитом витамина В₁₂, риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и процессами старения

Оксана Михайловна Драпкина, Руслан Николаевич Шепель*

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

Нарушение образования и дефицит витамина В₁₂, обладающего широким спектром биологических свойств и участвующего в регуляции многих важных физиологических функций, лежит в основе развития целого ряда тяжелых заболеваний. Как правило, дефицит витамина В₁₂ ассоциируется у врача с нарушением процесса кроветворения или поражением центральной нервной системы. Однако недостаточность кобаламина также сказывается и на состоянии органов сердечно-сосудистой системы. Установлена ее связь с повышенной частотой развития инфаркта миокарда, инсульта, застойной сердечной недостаточности, увеличенным риском рестеноза после коронарного шунтирования. Кроме того, имеются данные, которые свидетельствуют об ассоциативных связях между витамином В₁₂ и длиной теломера (маркером старения). В данном обзоре представлены основные причины, ведущие к дефициту кобаламина у лиц пожилого возраста, а также проводится анализ клинических исследований, которые свидетельствуют о связи между дефицитом витамина В₁₂, риском развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и процессами старения.

Ключевые слова: витамин В₁₂, старение, теломеры, сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Связь между дефицитом витамина В₁₂, риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и процессами старения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(1):100-106. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-100-106>

The Link between Vitamin B₁₂ Deficiency, Risk of Cardiovascular Diseases and Aging Process

Oksana M. Drapkina, Ruslan N. Shepel*

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

Disorder of formation of vitamin В₁₂, which has a wide range of biological properties and is involved in the regulation of many important physiological functions, is the basis of a number of serious diseases. Usually internists consider that vitamin В₁₂ deficiency is associated with disturbances of hematopoiesis or central nervous system. However cobalamin deficiency also affects the state of the cardiovascular system. Its connections to the increased incidence of myocardial infarction, stroke, and congestive heart failure were found, as well as the elevated risk of restenosis after coronary artery bypass surgery. Besides, there are data that demonstrate an association between vitamin В₁₂ and telomere length (a marker of aging). This review presents the main reasons of cobalamin deficiency in the elderly, as well as an analysis of clinical studies that show the link between vitamin В₁₂ deficiency and the risk of cardio-vascular diseases and aging process.

Keywords: vitamin В₁₂, aging, telomeres, cardiovascular diseases.

For citation: Drapkina O.M., Shepel R.N. The Link between Vitamin В₁₂ Deficiency, Risk of Cardiovascular Diseases and Aging Process. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(1):100-106 (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-100-106>

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): r.n.shepel@mail.ru

Введение

В 1956 г. Crowfoot-Hodgkin D. методом рентген-структурного анализа удалось расшифровать структуру витамина В₁₂ [1]. Это позволило наладить его промышленное производство и значительно обогатить теоретические и практические данные по лечению пациентов с пернициозной анемией – заболеванием, долгое время считавшимся неизлечимым. В результате дальнейшего изучения свойств и механизмов действия витамина В₁₂ многими учеными отмечена связь между недостатком кобаламина и риском развития возраст-ассоциируемых заболеваний.

Структура витамина В₁₂

Цианокобаламин принадлежит к классу корриноидов и представляет собой органический экваториальный лиганд, состоящий из четырех восстановленных пиррольных колец с атомом кобальта в центре – коррином [1]. Следует отметить, что витамин В₁₂ является первым природным органическим соединением, в составе которого обнаружен кобальт (его содержание в витамине В₁₂ составляет 4,5%) – до открытия этого витамина корриновая структура в органической химии не была известна. Молекула витамина В₁₂ (молекулярный вес=1355,4) состоит из двух почти пленарных циклических структур и линейного участка [2]. Атом кобальта связан с макроциклом и имеет шесть координационных связей, четыре из которых присоединяют пиррольные кольца, пятая – азотистое основание 5,6-ди-

Received / Поступила: 07.11.2016

Accepted / Принята в печать: 24.11.2016

метилбензimidazol (5,6-ДМБ), а шестая связана с верхним лигандом. 5,6-ДМБ является уникальной структурой, которая в природе встречается только в составе кобаламинов. Чаще всего, место лиганда занимают дезоксиаденозилная группа, метильная группа или оксогруппа. В коммерческом варианте витамина B₁₂ (цианокобаламин) место верхнего лиганда занимает CN-группа (рис. 1).

Всасывание и распределение витамина B₁₂

Ни животные, ни растения не способны синтезировать витамин B₁₂, т.к. это единственный витамин, продуцируемый микроорганизмами (бактериями, актиномицетами и сине-зелеными водорослями). Источником витамина B₁₂ для человека служит пища животного происхождения (печень, мясо, яйца, молоко и молочные продукты).

В составе пищи витамин B₁₂ связан с белком, и для того, чтобы быть усвоенным, в желудке под действием соляной кислоты и пепсина происходит его освобождение. Свободный витамин B₁₂ сразу связывается с другими R-связывающими протеинами слюны и желудочного сока (R-протеинами) – гаптокоррином, кобалафилином. Это взаимодействие обеспечивает защиту витамина B₁₂ от кислой среды желудка и деградации. Затем комплекс следует в двенадцатиперстную кишку, где R-протеины расщепляются протеазами, после чего витамин B₁₂ образует комплекс с внутренним фактором Кастла (ВФК). ВФК – это белок, секретируемый париетальными клетками желудка (в ответ на гастрин, гистамин, пентагастрин и наличие пищи в желудке). Витамин B₁₂ в комплексе с ВФК достигает подвздошного отдела тонкой кишки, где расположена группа специфических рецепторов к этому комплексу: кубулин, амнионлес, мегалин и рецептор-ассоциированный протеин. В настоящее время наиболее изученными являются механизмы транспорта витамина B₁₂ посредством кубулина – эти рецепторы располагаются во впадинах микроворсинок слизистой оболочки подвздошной кишки. После взаимодействия с кубулином свободный кобаламин связывается с белком-переносчиком транскобаламином II (ТК II), в результате образуется комплекс холотранскобаламин, который поступает в воротный кровоток печени. Для того чтобы витамин B₁₂ мог метаболизироваться внутри клеток, комплекс ТК II/B₁₂ должен связаться с клеточными рецепторами. Путем эндоцитоза свободный B₁₂ попадает в цитоплазму клеток, в то время, как ТК II разрушается в лизосоме. После этого витамин B₁₂ преобразуется в необходимый кофермент.

Описанный выше механизм транспорта витамина B₁₂ представляет собой достаточно сложный процесс, сбой каждого из этапов которого влечет за собой нарушение всасывания витамина B₁₂ и, как следствие, раз-

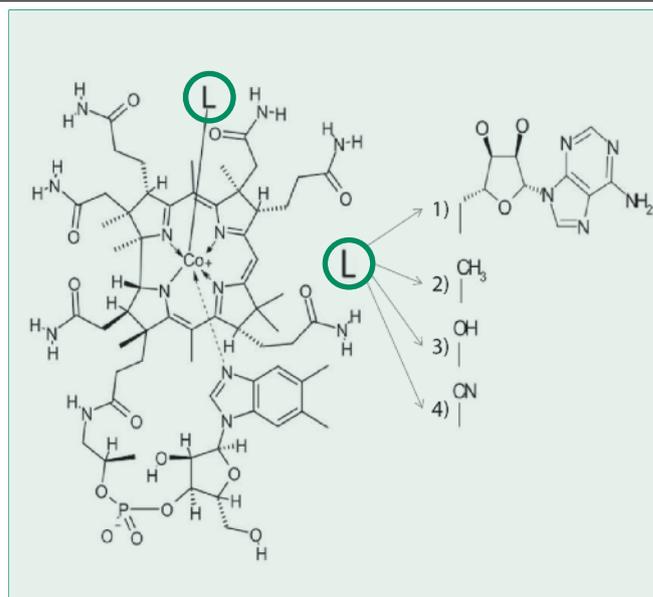


Figure 1. Structure of vitamin B₁₂ and coenzyme forms: 1) deoxyadenosylcobalamin, 2) methylcobalamin, 3) hydroxycobalamin 4) cyanocobalamin [adapted from 2]

Рисунок 1. Структура витамина B₁₂ и его коферментные формы: 1) дезоксиаденозилкобаламин, 2) метилкобаламин, 3) оксикобаламин, 4) цианокобаламин [адаптировано по 2]

витие B₁₂-дефицитных состояний. Особенно остро эта проблема стоит у лиц пожилого возраста.

Причины B₁₂-дефицитного состояния у лиц пожилого возраста

В настоящее время существует множество причин, которые приводят к дефициту витамина B₁₂. В контексте данного обзора остановимся на основных, наиболее распространенных среди пациентов пожилого возраста.

Среднее потребление витамина B₁₂ жителями планеты составляет от 4,0 до 17 мкг/сут. В России этот показатель составляет около 3 мкг/сут [3]. Установленный уровень потребности в витамине B₁₂ в разных странах варьирует от 1,4 до 3,0 мкг/сут, при этом верхний уровень потребления не установлен. В России рекомендованная норма потребления витамина B₁₂ у взрослого населения – 3,0 мкг/сут [3]. У лиц старше 60 лет норма потребления витамина B₁₂ также 3,0 мкг/сут.

В экономически развитых странах недостаточное поступление с пищей витамина B₁₂ – не самая частая причина его дефицита в организме человека. В Великобритании среди лиц старше 65 лет уровень потребления витамина B₁₂ с пищей оказался более чем в три раза выше рекомендуемых норм потребления, установленных в этой стране [4].

Особого внимания заслуживают лица, которые придерживаются вегетарианской диеты или являются сторонниками веганизма (наиболее строгой формы ве-

гетарианства, максимально исключаящей использование продуктов, полученных путем эксплуатации и убийства животных). Исключение из рациона продуктов животного происхождения неизбежно приводит к дефициту витамина B₁₂ и к развитию ассоциированных заболеваний. Вместе с тем остается актуальной другая, не менее важная проблема недостаточного поступления витамина B₁₂ с пищей: невегетарианцы в развивающихся странах, потребляющие продукты животного происхождения нерегулярно и в недостаточном количестве из-за дороговизны, также относятся к группе риска развития дефицита витамина B₁₂.

Пернициозная (злокачественная) анемия служит классической формой дефицита витамина B₁₂. Несмотря на небольшую распространенность среди лиц старше 60 лет (1-2%), заболевание представляет большую проблему как для пациента, так и для врача [5]. Пернициозная анемия (синонимы: B₁₂-дефицитная анемия, мегалобластная анемия, болезнь Аддисона-Бирмера, злокачественное малокровие) – аутоиммунное заболевание, при котором образуются антитела к париетальным клеткам желудка или ВФК. Существуют также B₁₂-дефицитные анемии алиментарного генеза. В результате повреждения париетальных клеток нарушается синтез R-протеинов, необходимых для транспорта витамина B₁₂. В то же время из-за отсутствия ВФК не происходит связывания и дальнейшего всасывания как витамина B₁₂, который поступает с пищей, так и витамина B₁₂, который рециркулирует с желчью.

Нарушение всасывания служит причиной развития дефицита витамина B₁₂ у 87% пациентов пожилого возраста, причем у 53-60% из них – вследствие синдрома мальабсорбции пищевого кобаламина [6]. Атрофический гастрит является возраст-зависимым заболеванием и встречается у 30% людей старше 60 лет [7]. При атрофическом гастрите происходит атрофия слизистой оболочки желудка, что в свою очередь служит причиной снижения секреции соляной кислоты (гипохлоргидрии), и, следовательно, уменьшения поглощения витамина B₁₂, поскольку именно соляная кислота способствует освобождению витамина B₁₂ от белков пищи [5]. Кроме того, гипохлоргидрия может способствовать избыточному бактериальному росту в желудке и тонкой кишке. В этой ситуации бактерии поглощают некоторое количество витамина B₁₂, тем самым уменьшая количество кобаламина, доступного для всасывания [8]. В частности, обнаружена связь между *Helicobacter pylori*, развитием атрофического гастрита и низким уровнем витамина B₁₂ [9].

Причиной неадекватного высвобождения витамина B₁₂ из пищи может служить прием лекарственных препаратов. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) часто применяются при лечении таких заболеваний, как синдром Золлингера-Эллисона, желудочно-пищевод-

ный рефлюкс, пищевод Баретта, при гиперсекреторных расстройствах и в ситуациях, когда пациенты вынуждены длительно принимать нестероидные противовоспалительные препараты. Механизм действия ИПП основан на том, что препараты этой группы блокируют протонную помпу (H⁺/K⁺-АТФазу), что приводит к снижению секреции желудочного сока. В итоге развивается гипохлоргидрия – состояние, клиническая картина которого идентична таковой при атрофическом гастрите. Таким образом, возникла обеспокоенность, что длительная терапия кислотосупрессорами может в конечном счете привести к нарушению всасывания витамина B₁₂. Результаты одного сравнительного ретроспективного исследования позволяют сделать вывод о том, что антисекреторная терапия в течение двух и более лет достоверно дозозависимо ассоциируется с повышением риска B₁₂-дефицитного состояния [10]. Удалось установить, что у пациентов, принимавших ИПП в течение ≥2 лет, риск развития дефицита витамина B₁₂ был выше на 65%, чем в группе контроля. Из 25956 больных с диагнозом недостаточности витамина B₁₂ 12% в течение ≥2 лет принимали ИПП, в контрольной группе частота их использования составляла 7,2%. Аналогичная связь была установлена в отношении H₂-блокаторов: продолжительно использовали H₂-блокаторы 4,2% больных с дефицитом витамина B₁₂, и 3,2% пациентов из группы контроля. В России ИПП и H₂-блокаторы доступны в свободной продаже без рецепта, и нередко пациенты без рекомендаций врача злоупотребляют ими для облегчения изжоги и болей в желудке. Тем не менее вопрос о необходимости профилактического назначения витамина B₁₂ пациентам, принимающим указанные препараты, остается открытым; необходимо проведение дополнительных исследований, т.к. ИПП и H₂-блокаторы являются одними из наиболее используемых препаратов, особенно среди лиц пожилого возраста.

Стоит отметить, что B₁₂-дефицитные состояния достаточно часто ассоциируются с длительным приемом метформина (бигуанида). Показательным служит многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, проведенное в Нидерландах, в котором приняли участие 390 пациентов с сахарным диабетом 2 типа [11]. Участники наряду с инсулином получали 850 мг метформина или плацебо 3 р/д на протяжении 4,3 лет. Было установлено, что в среднем снижение концентрации витамина B₁₂ в группе метформина по сравнению с плацебо было -19% [95% доверительный интервал (ДИ) – от -24% до -14%; p<0,001], среднее снижение концентрации фолатов -15% (95% ДИ -10% до -0,4; p=0,033), среднее повышение концентрации гомоцистеина 5% (95% ДИ -1% до 11%; p=0,091). После учета индекса массы тела и табачокурения значимого эффекта метформина на концент-

рацию фолата выявлено не было. Авторы исследования предлагают проведение регулярного измерения концентрации витамина B₁₂ при длительной терапии метформином.

Развитие дефицита витамина B₁₂ может стать следствием хронического алкоголизма, сопровождающегося атрофическим гастритом и ахлоргидрией [12]. Причиной дефицита витамина B₁₂ может также служить химическое повреждение слизистой оболочки желудка. В случае поражения области дна и тела желудка происходит нарушение выработки ВФК и, как следствие, нарушение транспорта и всасывания кобаламина.

Крайне редко встречаются B₁₂-дефицитные состояния, причиной которых стали хирургические операции на желудке – вследствие утраты значительного количества париетальных клеток, находящихся в теле и дне желудка, наблюдается значительное уменьшение или полная невозможность образования ВФК, влекущая за собой нарушения в обмене витамина B₁₂ [13]. Кроме того, последующая гипохлоргидрия способствует бактериальному росту в желудке и тонком кишечнике, что дополнительно препятствует всасыванию кобаламина [8].

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы служит причиной нарушения расщепления в двенадцатиперстной кишке комплекса R-протеин/витамин B₁₂ [13]. Панкреатические протеазы могут инактивироваться вследствие желудочной гиперсекреции, наблюдаемой при синдроме Золлингера-Эллисона (ульцерогенной аденоме поджелудочной железы, гастриноме), который представляет собой опухоль островкового аппарата поджелудочной железы, характеризующуюся повышением секреции гастрин, активирующего продуцирование желудком больших количеств соляной кислоты. По мере прогрессирования заболевания происходит снижение pH кишечного содержимого. В результате нарушаются механизмы взаимодействия витамина B₁₂ с кубулиновыми рецепторами. Ситуация усугубляется необходимостью длительно принимать ингибиторы H₂-рецепторов и ИПП, что может быть еще одной причиной развития дефицита витамина B₁₂ при этом заболевании.

В контексте причин внутрикишечного нарушения всасывания витамина B₁₂ следует еще раз упомянуть о конкурентном потреблении кобаламина бактериями в условиях гипохлоргидрии и атрофии кишечника. Кроме бактерий причиной дефицита витамина B₁₂ может стать инвазия широкого лентеца (дифиллоботриоз) [14].

Витамин B₁₂ и кардиоваскулярные заболевания

При обсуждении вопроса о связи уровня витамина B₁₂ и риска развития сердечно-сосудистых заболева-

ний (ССЗ) необходимо упомянуть о гомоцистеине. Гомоцистеин представляет собой серосодержащую аминокислоту, которая служит промежуточным продуктом обмена аминокислот метионина и цистеина. Именно метионин представляется единственным источником гомоцистеина в организме человека. Нормальным считают уровень гомоцистеина от 5 до 15 мкмоль/л в крови натощак. Гомоцистеин оказывает прямое повреждающее действие на эндотелий с последующим развитием эндотелиальной дисфункции, активированием системы свертывания крови и агрегацией тромбоцитов, повышением митотической активности гладкомышечных клеток сосудов [15].

По некоторым данным гипергомоцистеинемия встречается более чем у 60% больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [16]. Результаты двух крупных мета-анализов свидетельствуют о том, что снижение уровня гомоцистеина в плазме крови на 3 мкмоль/л (или примерно на 25% от общего уровня гомоцистеина у взрослого человека) сопряжено со снижением риска развития ИБС на 11-16%, а инсульта – на 19-25% [17,18]. В другом исследовании было показано, что риск развития сердечно-сосудистых катастроф увеличивается на 16% при каждом повышении уровня гомоцистеина на 5 мкмоль/мл [19]. Аналогичная ассоциативная связь гипергомоцистеинемии была установлена с риском развития инфаркта миокарда (ИМ) [19], застойной сердечной недостаточностью (ЗСН) [20], с риском рестеноза после коронарного шунтирования [21], выраженностью и тяжестью поражения коронарных сосудов [22,23].

Полученные результаты вдохновили ученых на поиск механизмов воздействия на новый фактор риска развития сердечно-сосудистых катастроф. Одним из путей метаболизма гомоцистеина является перенос сульфатной группы (реметилирования) в присутствии витамина B₁₂ и фолиевой кислоты [24]. Справедливо было бы предположить, что добавление высоких доз этих витаминов может способствовать снижению риска развития сердечно-сосудистых катастроф. Однако результаты ряда исследований имеют достаточно противоречивые данные о целесообразности добавления витамина B₁₂ с целью снижения риска развития ССЗ.

В исследовании Norwegian Vitamin Trial 3749 пациентов, которые в течение 7 дней до включения в исследование перенесли ИМ, были включены в одну из групп в зависимости от вида дополнительных назначений к стандартной терапии [25]. Пациентам первой группы было предложено принимать фолиевую кислоту (0,8 мг/сут)+витамин B₁₂ (0,4 мг/сут)+витамин B₆ (40 мг/сут), второй группе – фолиевую кислоту (0,8 мг/сут)+витамин B₁₂ (0,4 мг/сут), третьей – витамин B₆ (40 мг/сут). Четвертая группа пациентов принимала плацебо. Удалось установить, что в течение 40 мес на-

блюдения средний уровень гомоцистеина снизился на 27% при приеме фолиевой кислоты и витамина B₁₂, однако это не повлияло на первичные конечные точки исследования. Интересно, что в первой группе риск развития сердечно-сосудистых событий увеличился в 1,22 раза.

Аналогичные результаты были получены в исследовании HOPE 2 – у пациентов с атеросклерозом применение фолиевой кислоты и витаминов B₁₂ и B₆ не уменьшало частоту ИМ, инсульта, сердечно-сосудистой смертности [26]. Однако в исследовании VISP в подгруппе из 2155 пациентов (37% женщин), средний возраст которых составил 66±10,7 лет, терапия витамином B₁₂ в высоких дозах по сравнению с применением его в низких дозах достоверно влияла на конечные точки исследования (ишемический инсульт, ИБС, смерть), снижая их частоту на 21% [27].

Целью норвежского исследования стал анализ эффективности добавления витамина B₁₂ на улучшение коронарного кровотока и функцию сосудов у пациентов с установленной ИБС [28]. 40 пациентов (средний возраст 57,8 лет) были рандомизированы в группы: 0,8 мг/сут фолиевой кислоты и 0,4 мг/сут витамина B₁₂ или плацебо и 40 мг/сут витамина B₆ или плацебо. Функцию сосудов контролировали путем проведения коронарной ангиографии и дилпелографии в начале исследования, через 9 и 24 мес. Установлено, что у участников, которые получали фолиевую кислоту/витамины B₁₂ в течение 24 мес, регистрировалось значительное повышение уровня базального кровотока по сравнению с пациентами, которые получали плацебо или витамин B₆.

Группой ученых во главе с профессором З.С. Баркаганом выполнено клиническое исследование, в ходе которого пациентам с ангиографически подтвержденной ИБС и гипергомоцистеинемией было предложено принимать витаминный комплекс, состоящий из фолиевой кислоты (5 мг), витамина B₆ (4 мг) и витамина B₁₂ (0,006 мг) [16]. Спустя 2 мес в 89% случаев уровень гомоцистеина в крови снизился в среднем на 28%. Снижение уровня гомоцистеина сопровождалось улучшением перфузии миокарда у 83% больных.

Таким образом, вопрос о целесообразности добавления витамина B₁₂ с целью снижения риска развития ССЗ и их осложнений остается открытым и требует дальнейшего изучения. В настоящее время не вызывает сомнений, что дефицит витамина B₁₂ служит одной из причин формирования гипергомоцистеинемии, которая способствует возникновению и неблагоприятному клиническому течению ССЗ. Гипергомоцистеинемия поддается фармакологической коррекции с помощью витаминов группы В – в частности, витамина B₁₂, что подтверждают отдельные (к сожалению, единичные) клинические исследования.

Витамин B₁₂ и старение

Теломеры представляют собой концевые участки линейной хромосомной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), состоящей из многократно повторяющихся гексануклеотидов 5'-TTAGGG-3' (Т – тимин, А – аденин, G – гуанин), которые связаны с комплексом ассоциированных белков [29]. Несмотря на то, что теломеры имеют достаточно сложную структурную организацию, никаких белков они не кодируют. Тем не менее, теломеры выполняют ряд важных функций, среди которых – сохранение целостности генома эукариотической клетки [30], обеспечение фиксации хромосом к ядерной оболочке [31], обеспечение стабилизации поврежденных и разорванных концов хромосом [32] влияние на экспрессию генов [33], определение репликационного потенциала клетки [34] и многие другие. В соматических клетках длина теломер уменьшается с каждым делением клетки, что в конечном итоге приводит к клеточному старению или апоптозу. В этой связи длина теломер в настоящее время используется в качестве маркера биологического старения [35]. Кроме этого, результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о наличии ассоциативной связи между короткой длиной теломер и возраст-зависимыми заболеваниями, к числу которых относят и заболевания сердечно-сосудистой системы. Так установлена связь между короткими теломерами и артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью, атеросклерозом, ИБС и ИМ [36-40].

Окислительный стресс служит общим патофизиологическим механизмом, ответственным за развитие возраст-ассоциированных заболеваний и прогрессирование старения [41]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что окислительный стресс и хроническое воспаление способствуют истощению теломер [42]. Высокое содержание гуанина в теломерах делает их особенно чувствительными к повреждениям, вызванным окислительным стрессом, т.к. АФК избирательно взаимодействуют с GGG-участками и способствуют увеличению скорости укорочения теломер при митозе. Можно предположить, что витамины, обладающие антиоксидантными свойствами, способны уменьшить окислительный стресс и хроническое воспаление и, следовательно, влиять на длину теломер и процесс старения в целом [43].

Витамин B₁₂ обладает выраженными антиоксидантными свойствами – благодаря ему увеличивается накопление в эритроцитах сульфгидрильных групп, главным образом, глутатиона, который защищает сульфгидрильные группы гемоглобина и мембрану эритроцитов от воздействия активных форм кислорода (тем самым снижая оксидативный стресс) [43]. Кроме того, витамин B₁₂ подавляет активность NO-синтазы, что уменьшает выраженность воспаления [44].

В рамках исследования The Sister Study Qun Xu и соавт. провели перекрестный анализ 586 здоровых женщин в возрасте от 35–74 лет, в котором определяли наличие связи между приемом витаминов/микроэлементов и длиной теломер [45]. 65% женщин принимали поливитамины, по крайней мере, один раз в мес; 74% – употребляли поливитамины ежедневно; 21% – антиоксидантные комбинации; 17% – стресс-табсы или витамины группы В. Было отмечено, что использование поливитаминовых добавок связано с большей длиной теломер – у женщин, которые ежедневно принимали поливитаминовые добавки, длина теломер в среднем была на 5,1% больше ($p=0,002$), чем у тех, кто не принимал поливитамины. Эта разница (273 пары оснований) соответствовала $\approx 9,8$ годам возраст-зависимой потери длины теломер среди исследуемых лиц.

После определения длины теломер у женщин, которые принимали добавки, содержащие определенный вид витамина/микроэлемента, связи между длиной теломер и приемом добавок установлено не было. Исключением стали только витамин B₁₂ и железо: у женщин, которые принимали витамин B₁₂, длина теломер была на 5,9% больше ($n=52$; 5505 ± 89 пар оснований; $p=0,03$), чем у женщин, которые его не принимали ($n=518$; 5505 ± 89 пар оснований); у женщин, которые принимали железо-содержащие препараты, длина теломер была на 9% меньше ($n=41$; 5121 ± 183 пар оснований; $p=0,007$), чем у женщин, которые не принимали эти препараты ($n=527$; 5583 ± 87 пар оснований).

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что прием препаратов, содержащих

витамин B₁₂, положительно сказывается на длине теломер.

Необходимо проведение дополнительных исследований в этой области, т.к. изучение данных механизмов позволит разработать новые алгоритмы диагностики, лечения и профилактики многих возраст-ассоциированных заболеваний и процесса старения в целом.

Заключение

Ввиду глобального старения населения становится актуальным поиск новых способов ранней профилактики и высокоэффективной диагностики и лечения возраст-зависимых заболеваний. Нарушение образования и дефицит витамина B₁₂, обладающего широким спектром биологических свойств и участвующего в регуляции многих важных физиологических функций, лежит в основе развития целого ряда тяжелых заболеваний. Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что дефицит кобаламина ассоциируется с повышением риска заболеваний органов сердечно-сосудистой системы. Дальнейшее изучение этих связей, возможно, поможет в борьбе с эпидемией сердечно-сосудистых заболеваний и старением в целом.

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

- Hodgkin D.C., Kamper J., Mackay M., et al. Structure of vitamin B₁₂. Nature. 1956;178:64-6.
- Watanabe F., Yabuta Y., Bito T., Teng F. Vitamin B₁₂-Containing Plant Food Sources for Vegetarians. Nutrients. 2014;6(5):1861-73.
- The norms of physiological requirements in energy and nutrients for different groups of the Russian population. Methodical recommendations MR 2.3.1.2432-08. Available at: http://rosпотреbnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4583. Checked by 09/25/2016. (In Russ.) [Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08. Доступно на: http://rosпотреbnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4583. Проверено 25.09.2016].
- Finch S., Doyle W., Lowe C., et al. National Diet and Nutrition Survey: people aged 65 years and over. Volume 1: Report of the diet and nutrition survey. London: TSO; 1998.
- Carmel R. Cobalamin, the stomach, and aging. Am J Clin Nutr. 1997;66:750-9.
- Andres E., Affenberger S., Vinzio S., et al. Food-cobalamin malabsorption in elderly patients: clinical manifestations and treatment. Am J Med. 2005;118:1154-9.
- van Asselt D.Z., de Groot L.C., van Staveren W.A., et al. Role of cobalamin intake and atrophic gastritis in mild cobalamin deficiency in older Dutch subjects. Am J Clin Nutr. 1998;68:328-34.
- Fried M., Siegrist H., Frei R., et al. Duodenal bacterial overgrowth during treatment in outpatients with omeprazole. Gut. 1994;35:23-6.
- Carmel R., Perez-Oerez G., Blaser M. Helicobacter pylori infection and food-cobalamin malabsorption. Dig Dis Sci. 1994;39:309-14.
- Lam J.R., Schneider J.L., Zhao W., Corley D.A. Proton Pump Inhibitor and Histamine 2 Receptor Antagonist Use and Vitamin B12 Deficiency. JAMA. 2013;310(22):2435-42.
- de Jager J., Kooy A., Lehert P., et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B₁₂ deficiency: randomised placebo controlled trial. BMJ 2010;340:c2181.
- Katikova O., Shikh E. Especially vitamin status in patients with liver disease of various etiologies. Possibilities of vitamin therapy. Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii. 2009; 19(3):21-31. (In Russ.) [Катикова О.Ю., Ших Е.В. Особенности витаминного статуса у больных с заболеваниями печени различной этиологии. Возможности витаминотерапии. Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2009; 19(3):21-31].
- Hughes C.F., Ward M., Hoey L., McNulty H. Vitamin B₁₂ and ageing: current issues and interaction with folate. Annals of Clinical Biochemistry. 2012;50(4):315-29.
- Perekatova T., Ostroumova M. Once again on the deficiency of vitamin B₁₂. Klinicheskaya Onkologematologiya. 2009;2(2):185-95. (In Russ.) [Перекатова Т.Н., Остроумова М.Н. Еще раз о дефиците витамина B12. Клиническая Онкогематология. 2009;2(2):185-95].
- Ciaccio M., Bivona G., and Bellia C. Therapeutic approach to plasma homocysteine and cardiovascular risk reduction. Ther Clin Risk Manag. 2008;4(1):219-24.
- Kostyuchenko G., Barkagan Z. Diagnosis and correction methods of hyperhomocysteinemia in cardiology practice: A guide for doctors. Moscow: GNC RAMN; 2003. (In Russ.) [Костюченко Г.И., Баркаган З.С. Диагностика и методы коррекции гипергомоцистеинемии в кардиологической практике: Пособие для врачей. М.: ГНЦ РАМН; 2003].
- Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. J Am Med Assoc. 2002;288:2015-22.
- Wald D.S., Law M., Morris J.K. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. BMJ 2002;325:1202-8.
- Noichri Y., Chalhoun A., Chkioua L., et al. Low erythrocyte catalase enzyme activity is correlated with high serum total homocysteine levels in tunisian patients with acute myocardial infarction. Diagn Pathol. 2013; 8: 68.
- Vasan R.S., Beiser A., D'Agostino R.B., et al. Plasma homocysteine and risk for congestive heart failure in adults without prior myocardial infarction. JAMA. 2003;289:1251-7.

21. Kojouharian S.A., Jorgensen M.B., Wolde-Tsadik G., et al. Restenosis in Intervened Coronaries with Hyperhomocysteinemia (RICH). *Am Heart J.* 2003;146(6):1077-81.
22. Faria-Neto J.R., Chagas A.C., Bydlowski S.P., et al. Hyperhomocysteinemia in patients with coronary artery disease. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(4):455-63.
23. Kazemi M.B., Eshraghian K., Omrani G.R., et al. Homocysteine level and coronary artery disease. *Angiology.* 2006;57(1):9-14.
24. O'Leary F., Samman S. Vitamin B₁₂ in Health and Disease. *Nutrients.* 2010;2(3):299-316.
25. Bona K.H., Njolstad I., Ueland P.M., et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006;354(15):1578-88.
26. Lonn E., Yusuf S., Arnold M.J., et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med.* 2006;354(15):1567-77.
27. Spence J.D., Bang H., Chambless L.E., Stampfer M.J. Vitamin Intervention For Stroke Prevention trial: an efficacy analysis. *Stroke* 2005;36(11):2404-9.
28. Bleie O., Strand E., Ueland P.M., et al. Coronary blood flow in patients with stable coronary artery disease treated long term with folic acid and vitamin B₁₂. *Coron Artery Dis.* 2011;22(4):270-8.
29. Drapkina O., Shepel R. Telomeres and telomerase complex. The main clinical manifestation of genetic malfunctioning. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika.* 2015;14(1):70-7. (In Russ.) [Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Теломеры и теломеразный комплекс. Основные клинические проявления генетического сбоя. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* 2015;14(1):70-7].
30. Blackburn E.H. Switching and signaling at the telomere. *Cell.* 2001;106(6):661-73.
31. Rose A., Patel S., Meier I. The plant nuclear envelope. *Planta.* 2004;218:327-36.
32. Pennaneach V., Putnam C.D., Kolodner R.D. Chromosome healing by de novo telomere addition in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Microbiol.* 2006;59:1357-68.
33. Pedram M., Sprung C.N., Gao Q., et al. Telomere position effect and silencing of transgenes near telomeres in the mouse. *Mol Cell Biol.* 2006;26(5):1865-78.
34. Olovnik A.I. A theory of marginotomy: the incomplete copying of template margin in enzymatic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. *J Theor Biol.* 1973;41:181-90.
35. von Zglinicki T., Martin-Ruiz C.M. Telomeres as biomarkers for ageing and age-related diseases. *Curr Mol Med.* 2005;5:197-203.
36. Drapkina O., Shepel R. The modern conception of the proper role of telomeres and telomerase in pathogenesis of hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya.* 2013;19(4):290-8. (In Russ.) [Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Современные представления о роли теломер и теломеразы в патогенезе гипертонической болезни. *Артериальная Гипертензия.* 2013;19(4):290-8].
37. Drapkina O., Shepel R. Telomeres and chronic heart failure. *Kardiologiya.* 2014;54(4):60-7. (In Russ.) [Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Теломеры и хроническая сердечная недостаточность. *Кардиология.* 2014;54(4):60-7].
38. Ogami M., Ikura Y., Ohsawa M., et al. Telomere shortening in human coronary artery diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(3):546-50.
39. Samani N.J., Boulton R., Butler R., et al. Telomere shortening in atherosclerosis. *Lancet.* 2001;358(9280):472-3.
40. Olivieri F., Mazzanti I., Abbatecola A.M., et al. Telomere/Telomerase system: a new target of statins pleiotropic effect? *Curr Vasc Pharmacol.* 2012;10(2):216-24.
41. Drapkina O.M., Shepel R.N. Pleiotropic effects of vitamin D. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(2):227-33 (In Russ.). [Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Плейотропные эффекты витамина D. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2016;12(2):227-33].
42. Drapkina O.M., Shepel R.N. Telomere light and atherosclerosis. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal* 2016;9(9):84-9 (In Russ.). [Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Длина теломер и атеросклероз. *Российский Кардиологический Журнал.* 2016;9(137):84-9].
43. Lee Y.J., Wang M.Y., Lin M.C., Lin P.T. Associations between Vitamin B₁₂ Status and Oxidative Stress and Inflammation in Diabetic Vegetarians and Omnivores. *Nutrients* 2016;8(3):118.
44. Weinberg J.B., Chen Y., Jiang N., et al. Inhibition of nitric oxide synthase by cobalamins and cobinamides. *Free Radic Biol Med.* 2009;46(12):1626-32.
45. Xu Q., Parks C.G., DeRoo L.A., et al. Multivitamin use and telomere length in women. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(6):1857-63.

About the Authors:

Oxana M. Drapkina – MD, PhD, Professor, Deputy Director for Research and Clinical Work, Head of Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, State Research Center for Preventive Medicine

Ruslan N. Shepel – MD, Junior Researcher, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, State Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, первый зам. директора по научной и лечебной работе, руководитель отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ГНИЦ ПМ

Шепель Руслан Николаевич – м.н.с. отдела функциональных и прикладных аспектов ожирения ГНИЦ ПМ

Проблема контроля эффективности антитромбоцитарной терапии в кардиологической практике

Никита Филиппович Пучиньян*, Николай Викторович Фурман,
Лидия Игоревна Малинова, Полина Владимировна Долотовская

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского
Россия 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Контроль эффективности лекарственной терапии является одной из наиболее обсуждаемых проблем в повседневной клинической работе. Появление новых препаратов, методов анализа, стандартов, протоколов ведения, и клинических рекомендаций повышает информационную нагрузку на практикующих врачей, требует существенных затрат сил и времени для самообразования. Цель обзора – в краткой форме помочь практикующим врачам получить необходимые сведения по проблеме контроля антитромбоцитарной терапии. В обзоре воедино сведены данные современных клинических рекомендаций по антитромбоцитарной терапии у больных ишемической болезнью сердца, приведены сведения о существующих подходах к контролю антитромбоцитарной терапии, изложенные в клинических рекомендациях и консенсусах специалистов. Представлены сведения о наиболее распространенных современных методах контроля эффективности антитромбоцитарной терапии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, антитромбоцитарная терапия, аспирин, клопидогрел, резистентность, контроль.

Для цитирования: Пучиньян Н.Ф., Фурман Н.В., Малинова Л.И., Долотовская П.В. Проблема контроля эффективности антитромбоцитарной терапии в кардиологической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(1): 107-115. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-107-115>

Monitoring of the Effectiveness of Antiplatelet Therapy in Cardiology Practice

Nikita F. Puchinian*, Nikolai V. Furman, Lidiya I. Malinova, Polina V. Dolotovskaya
Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky. Bolshaya Kazachia ul. 112, Saratov, 410012 Russia

Monitoring of the effectiveness of drug therapy is one of the most debated issues in everyday clinical practice. The emergence of new drugs, methods of analysis, standards, management protocols, and clinical guidelines increases the information load on practitioners and requires a significant investment of time and efforts for self-education. The purpose of the review is to help practitioners in summary form to obtain the necessary information on the issue of control of antiplatelet therapy. The review brings together data from current clinical recommendations on antiplatelet therapy in patients with ischemic heart disease, gives information of existing approaches to control of antiplatelet therapy specified in the guidelines and the consensus of experts. It presents information on the most common modern methods of monitoring of the antiplatelet therapy effectiveness.

Keywords: ischemic heart disease, antiplatelet therapy, aspirin, clopidogrel, resistance, control.

For citation: Puchinian N.F., Furman N.V., Malinova L.I., Dolotovskaya P.V. Monitoring of the Effectiveness of Antiplatelet Therapy in Cardiology Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(1):107-115 (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-107-115>

*Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): puchin@yandex.ru

Введение

Активация тромбоцитов – ключевое звено атеротромбоза и, следовательно, целого ряда угрожающих жизни состояний, им обусловленных, в том числе, острого коронарного синдрома (ОКС), включающего инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом или без подъема ST и нестабильную стенокардию. Поэтому подавление/снижение агрегационной активности тромбоцитов является «краеугольным камнем» терапии и профилактики атеротромбоза, а антитромбоцитарные (антиагрегантные) препараты (ААП) – обязательный компонент терапии и профилактики целого ряда сер-

дечно-сосудистых заболеваний, в основе патогенеза которых лежит атеротромбоз [1, 2].

Как показано в большом количестве исследований, мета-анализов и систематизированных обзоров, назначение ААП больным ОКС способствует улучшению прогноза пациента независимо от выбранной стратегии лечения (инвазивной или консервативной). Применение ААП должно начинаться в как можно более ранние сроки развития ОКС на догоспитальном или стационарном этапах оказания помощи, и должно продолжаться на протяжении всей госпитализации и после выписки из стационара.

Received / Поступила: 02.12.2016

Accepted / Принята в печать: 09.12.2016

Основные антитромбоцитарные средства

Препаратами с доказанной эффективностью в плане улучшения исходов и прогноза больных с разными формами ишемической болезни сердца (ИБС) на данный момент являются ацетилсалициловая кислота (АСК), ингибирующая метаболизм арахидоновой кислоты (табл. 1), и блокаторы (ингибиторы) P2Y₁₂ аденозиновых рецепторов тромбоцитов (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор) [3,4]. Наиболее часто применяемыми в настоящее время ААП являются АСК и клопидогрел (рис. 1).

По современным представлениям с целью профилактики развития атеротромботических осложнений больным со стабильной ИБС без ИМ в анамнезе рекомендовано применение АСК, при непереносимости допускается применение клопидогрела [6], а у больных ОКС (независимо выбранной стратегии – консервативной или инвазивной) и после проведения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) обязательным

считается назначение АСК в сочетании с одним из блокаторов P2Y₁₂ рецепторов (табл. 2), т. е. «двойной антитромбоцитарной терапии» (ДАТ) [2-4].

По данным современных регистров различия в эффективности применения ДАТ и частоте осложнений у пациентов с ОКС без подъема ST и у пациентов с подъемом ST отсутствуют. В реальной клинической практике частота летальных исходов, ишемических событий, а также частота кровотечений были такими же или даже превышали данные, полученные в ходе рандомизированных клинических исследований блокаторов P2Y₁₂ рецепторов. Эти различия объясняются принципами отбора пациентов в рандомизированные клинические исследования [4].

Клопидогрел используется в терапии пациентов с ЧКВ на протяжении 15 лет, поэтому основной массив данных накоплен относительно опыта применения клопидогрела, в то время как накопленных данных об использовании прасугрела пока еще недостаточно для метаанализа. Данные об использовании тикагрелора,

Table 1. Main classes of antiplatelet drugs

Таблица 1. Основные классы применяемых антиагрегантных (антитромбоцитарных) препаратов

Препарат	Механизм действия	Применяемые дозы	Исследования
Ацетилсалициловая кислота	Необратимо ингибирует фермент ЦОГ-1	75-325 мг/сут	Мета анализ 195 исследований
Тиенопиридины	Необратимо блокируют P2Y ₁₂ рецепторы тромбоцитов, конкурируя с АДФ	Клопидогрел 75 мг/сут (нагрузочная доза 300-600 мг) Прасугрел 10 мг/сут (нагрузочная доза 60 мг)	CURE (клопидогрел+АСК) TRITON-TIMI 38 (прасугрел + АСК) TRILOGY ACS (прасугрел vs клопидогрел)
Тикагрелор	Обратно связывается с P2Y ₁₂ рецепторами тромбоцитов, блокируя их	90 мг 2 раза в день (нагрузочная доза 180 мг)	PLATO (тикагрелор+АСК)

ЦОГ – циклооксигеназа, АСК – ацетилсалициловая кислота

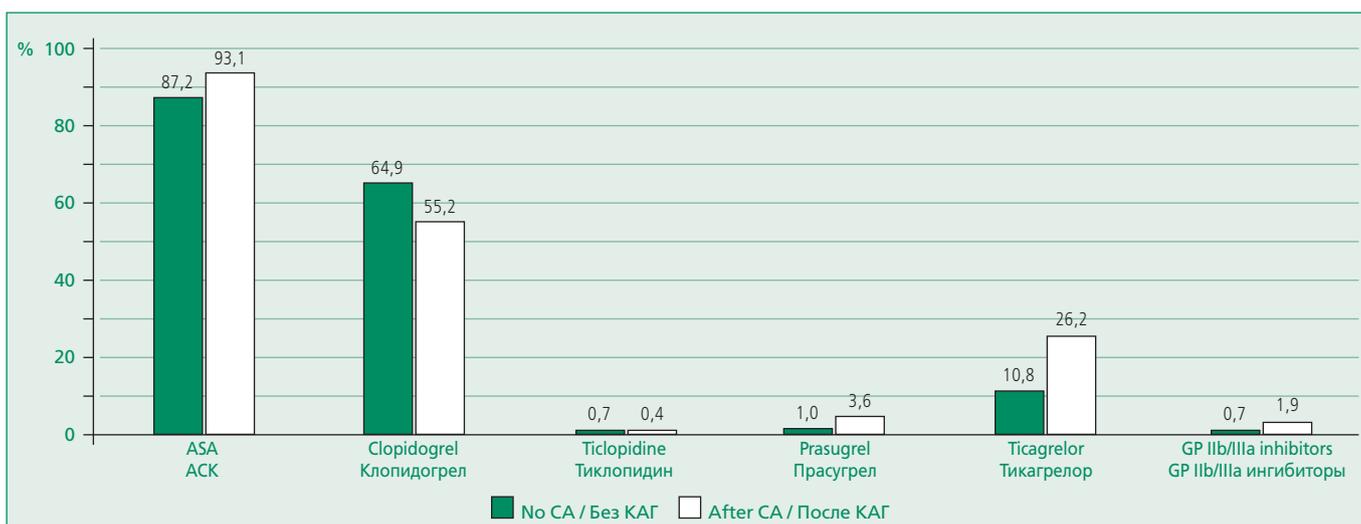


Figure 1. Antithrombotic therapies in patients (%) not undergoing revascularization during hospitalization for ACS [Adapted from 5]

CAG - coronary angiography

Рисунок 1. Частота (%) назначения антиагрегантов у пациентов, не подвергавшихся реваскуляризации миокарда во время госпитализации по поводу ОКС [адаптировано по 5]

КАГ – коронароангиография

Table 2. Principles of use of antiplatelet drugs in patients according to international guidelines
Таблица 2. Принципы назначения антиагрегантных препаратов у пациентов согласно международным рекомендациям

Показание	Рекомендации		
		ESC, 2013	
Стабильная ИБС		АСК 75-150 мг/сут; ИЛИ клопидогрел 75 мг/сут при непереносимости АСК	
	ACCP, 2012	ESC, 2015	ACC/ANA, 2014
НС/ИМбпST Без ЧКВ	В течение 12 мес: АСК 75-100 мг/сут; клопидогрел 75 мг/сут либо тикагрелор 90 мг 2 р/д После 12 мес: АСК 75-100 мг/сут или клопидогрел 75 мг/сут	АСК нагрузочная доза 150-300 мг, затем 75-100 мг/сут длительное время; ПЛЮС один из блокаторов рецепторов P2Y ₁₂ в течение 12 мес: - тикагрелор – 180 мг однократно, затем 90 мг 2 р/д для всех пациентов среднего и высокого риска ишемических событий, независимо от планируемой стратегии лечения, даже в случае предшествующей терапии клопидогрелем (который следует отменить сразу после назначения тикагрелора); - прасугрел – 60 мг однократно, затем 10 мг/сут рекомендуется пациентам, которым планируется ЧКВ при отсутствии противопоказаний; - клопидогрел – нагрузочная доза 300-600 мг, затем 75 мг/сут рекомендовано для пациентов, которые не могут получить тикагрелор и прасугрел или для тех кому рекомендована терапия оральными антикоагулянтами	АСК незамедлительно нагрузочная доза 162-325 мг, затем пожизненно 81-162 мг/сут; ПЛЮС один из блокаторов рецепторов P2Y ₁₂ в течение 12 мес: - клопидогрел – нагрузочная доза 300-600 мг, затем 75 мг/сут; - тикагрелор – 180 мг однократно, затем 90 мг 2 р/д
НС/ИМбпST Непокрытый стент (Bare-metal stent)	АСК 75-100 мг/сут; клопидогрел 75 мг/сут, или тикагрелор 90 мг 2 р/д, или prasugrel 10 мг/сут. Рекомендованная продолжительность до 12 мес, минимум в течение 1 мес. После 12 мес: АСК 75-100 мг/сут или клопидогрел 75 мг/сут	Назначение блокаторов рецепторов P2Y ₁₂ на более длительный срок допустимо после соотнесения рисков ишемических событий и кровотечений	АСК незамедлительно нагрузочная доза 162-325 мг, затем пожизненно 81-162 мг/сут; ПЛЮС один из блокаторов рецепторов P2Y ₁₂ в течение НЕ МЕНЕЕ 12 мес: - клопидогрел – нагрузочная доза 300-600 мг, затем 75 мг/сут; - прасугрел – 60 мг однократно, затем 10 мг/сут; - тикагрелор – 180 мг однократно, затем 90 мг 2 р/д
НС/ИМбпST Лекарственно-покрытые стенты	АСК 75-100 мг/сут; клопидогрел 75 мг/сут, или тикагрелор 90 мг 2 р/д, или prasugrel 10 мг/сут. Рекомендованная продолжительность до 12 мес, минимум в течение 3-6 мес. После 12 мес: АСК 75-100 мг/сут или клопидогрел 75 мг/сут	Лекарственно-покрытые стенты: назначение P2Y ₁₂ ингибиторов на короткий период 3-6 мес может быть рассмотрено в случае пациентов с высоким риском кровотечений.	
	ACCP, 2012	ESC, 2012	ACC/ANA, 2013
ИМпST Без ЧКВ	Как при НС/ИМбпST	Пациенты, не получавшие реперфузионную терапию: АСК нагрузочная доза 150-500 мг, затем 75-100 мг/сут неопределенно долго; ПЛЮС клопидогрел 75 мг/сут не менее 1 мес и до 12 мес. Пациенты, которым проводился тромболитиз: АСК нагрузочная доза 150-500 мг, затем 75-100 мг/сут неопределенно долго; ПЛЮС клопидогрел нагрузочная доза 300 мг, затем 75 мг/сут до 12 мес. Пациенты, которым выполнялась ЧКВ без установки стентов: АСК нагрузочная доза 150-500 мг, затем 75-100 мг/сут неопределенно долго; ПЛЮС один из блокаторов рецепторов P2Y ₁₂ в течение 12 мес: - клопидогрел – нагрузочная доза 600 мг, затем 75 мг/сут;	Пациенты, которым проводился тромболитиз: АСК нагрузочная доза 162-325 мг, затем 81-325 мг/сут неопределенно долго; ПЛЮС клопидогрел нагрузочная доза 300 мг, затем 75 мг/сут не менее 14 дней и до 12 мес Пациенты, которым выполнялась ЧКВ без установки стентов: рекомендации те же, что и пациентам, которым установлены непокрытые стенты

	<p>- прасугрел – 60 мг однократно, затем 10 мг/сут; - тикагрелор – 180 мг однократно, затем 90 мг 2 р/д</p> <p>Для некоторых пациентов, уже получавших АСК и клопидогрел, может рассматриваться возможность применения низких доз ривароксабана (2,5 мг 2 р/д) при условии низкого риска кровотечений</p>	
<p>ИМнST Непокрытый стент (Bare-metal stent)</p>	<p>Соответствуют рекомендациям пациентам, подвергшимся ЧКВ без установки стента – двойная антиагрегантная терапия (АСК+ блокатор рецепторов P2Y₁₂) в течение 12 мес, со строгим минимумом 1 мес</p>	<p>АСК нагрузочная доза 162-325 мг, затем 81-325 мг/сут неопределенно долго; ПЛЮС блокатор рецепторов P2Y₁₂ в течение 12 мес: - клопидогрел – нагрузочная доза 600 мг, затем 75 мг/сут; - прасугрел – 60 мг однократно, затем 10 мг/сут; - тикагрелор – 180 мг однократно, затем 90 мг 2 р/д</p>
<p>ИМпST Лекарственно-покрытые стенты</p>	<p>Соответствуют рекомендациям пациентам, подвергшимся ЧКВ без установки стента – двойная антиагрегантная терапия (АСК+ блокатор рецепторов P2Y₁₂) в течение 12 мес, со строгим минимумом 6 мес</p>	
<p>НС – нестабильная стенокардия, ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, АСК – ацетилсалициловая кислота, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство</p>		

вошедшего в клиническую практику не так давно, представлены всего в нескольких регистрах (AAPCI, AMIS-Plus, and SCAAR) [4].

Оценка эффективности антитромбоцитарных препаратов

Несмотря на многолетний опыт применения ААП в клинической практике, сведения об особенностях антитромбоцитарной терапии в тех или иных клинических ситуациях, эффективности и безопасности ААП в реальной клинической практике продолжают накапливаться.

Например, выяснилось, что ААП обеспечивают подавление агрегации тромбоцитов не у всех больных [7-11]. Стало известно, что эффективность и безопасность ААП зависит от многих факторов: генетических особенностей пациентов, взаимодействия с другими лекарственными препаратами, меняющейся абсорбции препаратов, диеты, возраста, коморбидности, приверженности лечению, стиля жизни и состояния тромбоцитов.

Обнаружена вариабельность изменений функциональной активности тромбоцитов (ФАТ) на фоне терапии АСК и/или клопидогрелом, а так же разнообразие факторов, способных повлиять на результат анализа ФАТ (агрегационной активности тромбоцитов, реактивности тромбоцитов). Среди них генетические, сопутствующая терапия, метод определения ФАТ (метаболиты, разные приборы, цельная кровь и т.п.): от выбора антикоагулянта, использованного для забора образца крови, до использованного агониста агрегации и его концентрации [9, 11].

Накоплены данные, что высокая остаточная реактивность тромбоцитов (ВОРТ) на фоне антитромбоцитарной терапии является одним из важнейших прогностических факторов развития атеротромботических осложнений, повышенного риска тромбоза (рентромбоза) коронарной артерии (интракоронарного стента). Она сопровождается повышенным в 2,5-3,5 раза риском тромботических событий (повторных инфарктов миокарда, эпизодов нестабильной стенокардии, ишемического инсульта) по сравнению с пациентами, чувствительными к терапии [7-14].

ВОРТ на фоне применения ААП встречается у 5-48% пациентов, получающих АСК [7-12], у 10-25% пациентов, получающих клопидогрел [7-9, 14, 15], и в 6-8% случаев – ДАТ АСК+клопидогрел [16, 17]. На сегодняшний день также показана возможность ВОРТ на фоне терапии прасугрелом и тикагрелором [7].

Теоретически оценка ФАТ на фоне антиагрегантной терапии (ААТ) может позволить выделить пациентов, нуждающихся в модификации терапии, и свести к минимуму риск как ишемических, так и геморрагических осложнений, т.е. персонализировать лечение [2, 3, 7, 14, 15, 17, 18]. Однако некоторые авторы указывают на отсутствие серьезной доказательной базы для персонализации ААТ [8, 15], считая ее внедрение в клиническую практику преждевременным, ограничивая целесообразность ее применения по определенным показаниями, в частности, у больных ИБС с высоким риском тромботических осложнений [7, 8, 13].

Согласно современным клиническим рекомендациям и консенсусам специалистов тестирование ФАТ (агрегационной способности тромбоцитов) может быть ре-

комендовано у пациентов, получающих ДАТ в ряде клинических ситуаций (табл. 3) [7,8,19]. Однако вопрос о возможности, необходимости и эффективности контроля ФАТ у всех без исключения лиц, получающих ААП, остается предметом изучения.

С целью оценки эффективности и безопасности проводимой ААТ предлагается использование различных методик (табл. 4), наиболее распространены следующие [7-9,12,15,17]:

- определение агрегации тромбоцитов оптическим методом по Борну в присутствии агонистов – АДФ и арахидоновой кислоты;
- прикроватные «быстрые» тесты: система PFA-100 (Platelet Function Analyzer), VerifyNow, Plateletworks;
- определение стабильного метаболита ТХА₂ - 11-дегидротромбоксана В₂ в моче.

Оптическая агрегометрия (ОА) – по-прежнему «золотой стандарт» оценки ФАТ, несмотря на трудоемкость, затратность и недостаточную воспроизводимость между разными операторами и реагентами [12,20-23]. Данный метод используется для оценки эффекта применяемых АСК, блокаторов P2Y₁₂ рецепторов и ингибиторов GP IIb/IIIa рецепторов.

В основе метода ОА лежит стимуляция *in vitro* активации тромбоцитов в присутствии агонистов агрегации (АДФ, арахидоновая кислота, коллаген, адреналин). Активация тромбоцитов ведет к формированию агрегатов тромбоцитов и к увеличению светопропускаемости образца плазмы, которая оценивается фотоспектрометром.

Создатели современных коммерческих агрегометров делают попытки преодолеть недостатки, присущие данному методу. Например, создано компьютерное до-

зирование образцов плазмы и реагентов, многоканальность выводов результатов, делаются попытки по автоматической интерпретации результатов и сохранению результатов исследования. Однако высокая стоимость проведения пробы, относительная длительность и сложная техническая подготовка образцов затрудняют введение данного метода оценки ФАТ в повседневную (рутинную) практику [12,24].

Разработан и доступен для применения ряд «прикроватных» устройств «быстрой» (экспресс) оценки ФАТ [21,25,26], сопоставимых по своим возможностям как с ОА (например, уровень ингибирования тромбоцитов, определенный с использованием ОА, коррелировал с результатами, полученными с помощью VerifyNow P2Y₁₂ и поточной цитометрией [27], так и между собой [27].

PFA-100 (Siemens) – прикроватный анализатор, использующий картриджи, что делает процедуру измерения ФАТ быстрой и относительно легкой в применении [21,28]. ФАТ определяется количественно, путем измерения времени, необходимого для формирования тромбоцитарной пробки мембраны, в образце цельной крови в условиях высокого напряжения сдвига. Этот метод может использоваться для оценки эффективности терапии АСК и ингибиторами GP IIb/IIIa, а также блокаторов P2Y₁₂, и обнаружения нарушений в системе свертывания характерных для болезни Виллебранда и тромбоцитопений. Главный недостаток – относительная нечувствительность для оценки эффективности терапии тиенопиридинами. Время закрытия <193 сек связано с низкой чувствительностью пациента к АСК [27].

Table 3. Current recommendations to control the functional activity of platelets in the application of antiplatelet agents
Таблица 3. Современные рекомендации по контролю функциональной активности тромбоцитов при применении антиагрегантной терапии

Рекомендации	Kuliczkowski W., Witkowski A., Polonski L. et al. (2009) [17]	Tantry U.S., Bonello L., Aradi D. et al. (2013) [14]	Комаров А.Л., Панченко Е.П. (2015) [8]	Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов, Российское научное общество специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, Национальная ассоциация по борьбе с инсультами, Национальное научное общество воспаления (2014) [7]
Препарат	АСК, клопидогрел	P2Y ₁₂ ингибиторы	Клопидогрел	АСК+клопидогрел
Методы	Оптическая агрегометрия, Verify Now, PFA-100, VASP, определение метаболитов ТхА ₂ в моче	Verify Now, оптическая агрегометрия, VASP, тромбоэластограф	Verify Now, Multiplate, VASP	Прикроватные
Возможные ситуации применения	Возможная персонализация антиагрегантной терапии у пациентов с высоким риском осложнений в научных исследованиях, контроль приверженности лечению	Выявление лиц с высоким риском атеротромботических осложнений, контроль сильных ингибиторов P2Y ₁₂ , персонализация терапии	Выявление лиц с высоким риском атеротромботических осложнений, контроль сильных ингибиторов P2Y ₁₂	Высокий риск атеротромботических осложнений, кровотечений, возможная резистентность к антиагрегантам, подготовка к коронарной ангиопластике, назначение дженериков
АСК – ацетилсалициловая кислота, VASP-vasodilator-stimulated phosphoprotein –стимулируемый вазодилатором фосфопротеин				

Table 4. The methods used for evaluate the efficacy and safety of antiplatelet therapy
Таблица 4. Методы, используемые для оценки эффективности и безопасности проводимой антиагрегантной терапии

Метод	Область применения	Достоинства	Недостатки	Мониторирование терапии:		
				АСК	P2Y ₁₂	GP IIb/IIIa
Методы, основанные на изучении агрегации тромбоцитов						
Оптическая агрегометрия	Лабораторный	Исторически «золотой» стандарт	Неустойчивая воспроизводимость результата, большой объем образца, предварительная подготовка, временные затраты, необходимость квалифицированного персонала	Да	Да	Нет
Импедансная агрегометрия	Лабораторный	Исследование цельной крови	Дорогой, большой объем образца, предварительная подготовка образца, временные затраты	Да	Да	Да
VerifyNow®	Прикроватный	Простой, быстрый, малый объем образца, исследование цельной крови, возможность проведения у постели больного	Невозможность калибровки инструмента	Да	Да	Да
Plateletworks	Лабораторный	Незначительная подготовка образца, исследование цельной крови	Недостаточно изучен	Да	Да	Да
Методы основанные на прекращении тока крови в условиях высокого напряжения сдвига						
PFA-100	Прикроватный	Быстрый, простой, не требующий предварительной подготовки исследуемого образца крови	Невозможность настройки прибора, зависимость от уровня фактора Виллебрандта, гематокрита	Да	Нет	Нет
Методы, связанные с изучением маркеров активации тромбоцитов						
Исследование экспрессии на поверхности тромбоцитов P-селектин, активности GP IIb/IIIa рецепторов, коагрегатов лейкоцитов-тромбоцитов	Лабораторный	Малый объем исследуемого образца, исследование в цельной крови	Необходимость предварительной подготовки образца, необходимость высококвалифицированного персонала, затратный	Да	Да	Да
VASP	Лабораторный	Малый объем исследуемого образца, исследование в цельной крови, P2Y ₁₂ специфичный	Необходимость предварительной подготовки образца, необходимость высококвалифицированного персонала, затратный	Нет	Да	Нет
АСК – ацетилсалициловая кислота, VASP - vasodilator-stimulated phosphoprotein - Стимулируемый вазодилатором фосфопротеин						

Система VerifyNow (Accumetrics Inc) – другая быстрая прикроватная методика, которая является относительно простой в использовании [21, 28]. Эта система имеет три картридж-основанных пробирных анализа, которые разработаны для измерения ингибции тромбоцитов, достигнутой при применении АСК, блокаторов P2Y₁₂ или ингибиторов GP IIb/IIIa (картриджи маркируются как «Aspirin», «P2Y₁₂», и «IIb/IIIa», соответственно). Метод основан на ОА, каждый картридж содержит специфичный для данного метода агонист, фотоспектрометр измеряет изменение светопропускающей способности образца цельной крови после взаимодействия с агонистом. Для оценки эффективности терапии АСК используется картридж, содержащий арахидоновую кислоту, для оценки эффекта блокаторов P2Y₁₂ – содержащий АДФ, и для ингибиторов GP IIb/IIIa

используется картридж с активатором тромбоцитарных рецепторов. В методике применен ряд запатентованных разработок, в частности, реализована возможность практически максимальной активации тромбоцитов перед началом тестирования, несмотря на получаемую терапию. Значение, полученное при использовании модуля «Aspirin», ARU ≥ 550 указывает на устойчивость пациента к АСК, в то время как значение, полученное с применением модуль-ответа P2Y₁₂ (PRU) > 235, или ингибирование тромбоцитов < 30% – показатели, характерные для случаев низкой эффективности ААП [27].

Поточная цитометрия позволяет выявлять наличие фосфорилированного VASP (vasodilator-stimulated phosphoprotein – стимулируемый вазодилатором фосфопротеин) на поверхности тромбоцитов [29]. В случае активации P2Y₁₂ АДФ-рецепторов молекулы VASP

дефосфорилированы, в присутствии клопидогрела молекулы более фосфорилируются. Результат в данном методе представляется в виде индекса реактивности тромбоцитов (PRI), представляющий собой отношение уровня фосфорилирования молекул VASP после АДФ-индуцированной активации тромбоцитов по сравнению с исходным [30]. Предложено определять резистентность к клопидогрелу как значение PRI >50% после нагрузочной дозы 600 мг [31].

Устройство Plateletworks (Helena Laboratories) может быть использовано для мониторинга эффектов АСК, тиаенопиридинов и GP IIb/IIIa ингибиторов [11]. Образцы цельной крови забираются в специализированные пробирки, содержащие антикоагулянт ЭДТА или агонисты агрегации тромбоцитов (АДФ или коллаген). Тромбоциты, не вступившие в реакцию агрегации, подсчитываются встроенным счетчиком, который не учитывает более крупные тромбоцитарные агрегаты. Данная методика предлагается к использованию в кардиохирургии из-за быстроты, полной автоматизированности и простоты в использовании. В то же время повседневное использование данной методики ограничено недостаточной корреляцией ее результатов с хирургическими осложнениями [32].

ChronoLog Aggregometer (Chronolog Corp) имеет возможность помимо оптической/турбидиметрической агрегометрии выполнять импедансную агрегометрию в цельной крови и люминисцентную агрегометрию. В ходе импедансной агрегометрии оценивается изменение электрического сопротивления в образце цельной крови (формирование агрегатов тромбоцитов сопровождается повышением сопротивления). Считается, что импеданс $\geq 3 \Omega$ характеризует недостаточный ответ на терапию АТТ [27]. Преимущество данной методики – в ее простоте, быстроте и отсутствии необходимости предварительной подготовки образцов крови по сравнению с оптической агрегацией. Люминисцентная агрегометрия позволяет фиксировать процесс дегрануляции плотных α -гранул тромбоцитов и выброс внутриклеточного АДФ, характерный для неингибированных тромбоцитов.

Выявление определение стабильных метаболитов индуктора агрегации тромбоцитов TxA_2 в плазме крови и моче данных на фоне терапии АСК было описано как «истинная резистентность» к АСК [33,34]. В то же время описан ряд состояний, для которых так же характерно повышение концентраций данных метаболитов. В частности, высказывается мнение, что уровень метаболитов TxA_2 зависит от выраженности атеросклероза [21,35].

Методы исследования ФАТ могут быть использованы для выявления пациентов с высоким риском, но их использование для персонализации антиагрегантной терапии требует дальнейшего изучения, в том числе, в крупномасштабных исследованиях.

В целом низкий уровень частоты событий, наблюдаемый в рандомизированных клинических исследованиях, требует охвата большого числа пациентов, чтобы окончательно оценить применимость методов исследования ФАТ для персонализированной терапии пациентов.

Не следует забывать, что в реальной (рутинной) клинической практике ДАТ приходится назначать пациентам, отличающимся по ряду показателей от наблюдавшихся в рандомизированных клинических исследованиях, тем, кто не был бы включен в исследование из-за несоответствия критериям включения/исключения в том или ином исследовании (например, тем, у кого не проводилась по тем или иным причинам коронарография/стентирование при ОКС), что приводит к существенным различиям между больными, лечившихся в рамках того или иного исследования, и больными в реальной клинической практике, которые не были бы включены в данные исследования, т.е. практически являющихся «неизученными» [5]. В отличие от пациентов, включенных в программу проспективных клинических исследований, риск клинических событий может быть выше в рутинной практике, и персонализированная антиагрегантная терапия может играть большую роль. При этом не стоит рассматривать повышенную ФАТ в качестве единственного неблагоприятного прогностического маркера, скорее, ее выявление стоит рассматривать в комплексе с остальными факторами риска [7,8,10].

Имеющиеся данные о значительной вариабельности активного вещества в воспроизведенных препаратах клопидогрела по сравнению с оригинальным [36], очевидно, допускают еще одну область применения методов исследования ФАТ – персонализацию терапии с использованием дженериков клопидогрела, что, в случае доказанной эффективности воспроизведенного препарата может быть экономически оправданным по сравнению с использованием оригинального препарата или новых антагонистов $P2Y_{12}$ рецепторов (тикагрелора и прасугрела) [37].

Заключение

Персонализация антитромбоцитарной терапии с учетом «терапевтического окна» может улучшить баланс между лучшей эффективностью и разумной безопасностью [14].

За последнее десятилетие по мере накопления данных наблюдается эволюция позиции экспертов от признания чисто академического интереса проблемы контроля эффективности ААТ до признания ВОРТ одним из факторов риска атеротромботических осложнений и возможных преимуществ индивидуальной (персонифицированной, персонализированной) ААТ пациентов (табл. 3).

Тестирование ФАТ может быть рекомендовано пациентам, находящимся на ДАТ в следующих клинических ситуациях [7,8]:

1. При высоком риске тромбоза стента в следующих случаях: повторные ОКС, некардиоэмболические инсульты, эпизоды острой ишемии нижних конечностей; тромбоз стента в анамнезе; пациент перенес множественное стентирование; диагностировано поражение ствола ЛКА или поражение единственного оставшегося сосуда, кровоснабжающего миокард;

2. При высоком риске развития кровотечения;

3. При подозрении на резистентность к одному из компонентов ДАТ (включая выявление генотипов, носительство которых ассоциировано с резистентностью к клопидогрелу);

4. Подозрение на наличие проблем с приверженностью к лечению;

5. При подготовке к проведению коронарного шунтирования или другого, в том числе внекардиального оперативного вмешательства;

6. При назначении воспроизведенного (дженерического) клопидогрела, замене клопидогрела одного производителя на клопидогрел другого производителя, замене тикагрелора или просугрела на клопидогрел для оценки эффекта отмены препарата.

В качестве критериев недостаточного ингибирования тромбоцитов на фоне терапии антиагрегантами возможно использовать следующие показатели [7,8]:

1. Терапия АСК:

- оптическая агрегометрия с агонистом АА (арахидиновой кислотой) – уровень агрегации 10-20%

- оптическая агрегометрия с низкими концентрациями АДФ (до 5 мкмоль/л) – наличие второй волны агрегации

- Verify Now® ARU ≥550

2. Терапия P2Y₁₂ ингибиторами:

- оптическая агрегометрия с 5 мкмоль/л АДФ – уровень агрегации ≥50%

- Verify Now® - PRU ≥235

References / Литература

1. Patrono C., Andreotti F., Arnesen H. et al. Antiplatelet Agents for the Treatment and Prevention of Atherothrombosis. *Eur Heart J.* 2011;32(23):2922-32.
2. Eikelboom J.W., Hirsh J., Spencer F.A., et al. Antiplatelet Drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e895-e1195.
3. Sabouret P., Rushton-Smith S.K., Kerneis M. et al. Dual antiplatelet therapy: optimal timing, management, and duration. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2015;1:198-204.
4. Zeymer U., Widimsky P., Danchin N. et al. P2Y₁₂ receptor inhibitors in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome in the real world: use, patient selection, and outcomes from contemporary European registries. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2016;2(4):229-43.
5. De Luca L., Leonardi S., Smecca I. M. et al. on behalf of the EYESHOT Investigators. Contemporary antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes managed without revascularization: insights from the EYESHOT study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2015;1:168-78.
6. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34:2949-3003.
7. The significance of platelet functional activity testing in the prevention of cardiovascular complications in patients receiving antiplatelet therapy. Conclusion of Interdisciplinary Expert Council of Russian Association of Angiologists and Vascular Surgeons, Russian Scientific Society of Endovascular Surgeons and Interventional Radiologists, National Stroke Association, National Scientific Inflammation Society. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(6):679-87. (In Russ.) [Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих антитромбоцитарную терапию. Заключение междисциплинарного Совета Экспертов Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, Российского научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, Национальной ассоциации по борьбе с инсультами, Национального научного общества воспаления. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(6):679-87].
8. Komarov A.L., Panchenko E.P. platelet function test for the assessment of thrombosis and bleeding risk in CHD patients taking antiplatelet medications. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal.* 2015;(3):25-34. (In Russ.) [Комаров А.Л., Панченко Е.П. Тестирование функции тромбоцитов для оценки риска тромбозов и кровотечений у больных ИБС, получающих антиагреганты. Российский Кардиологический Журнал. 2015;3(119):25-34].
9. Grinshtein Yu.I., Kosinova A.A., Grinshtein I.Yu. Antiplatelet therapy control: credibility gap or search for new decisions? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2013;9(6):682-9. Russian (Гринштейн Ю.И., Косинова А.А., Гринштейн И.Ю. Контроль антитромбоцитарной терапии: кризис доверия или поиск новых решений? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(6):682-9].
10. Gum P.A., Kottke-Marchant K., Welsh P.A. et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:961-5.
11. Gurbel P.A., Becker R.C., Mann K.G. et al. Platelet Function Monitoring in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1822-34.
12. Michelson A.D., Frelinger A.L., Furman M.I. Resistance to antiplatelet drugs. *Eur Heart J.* 2006;8:G53-G58.
13. 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;36:1762-71.
14. Tantry U.S., Bonello L., Aradi D. et al. Consensus and Update on the Definition of On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate Associated With Ischemia and Bleeding. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:2261-73.
15. Aradi D., Storey R.F., Komócsi A. et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2014;35:209-15.
16. Sulimov V.A., Moroz E.V. Resistance to antiplatelet drugs (aspirin, clopidogrel) in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2012;8(1):23-30. (In Russ.) [Сулимов В.А., Мороз Е.В. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам (аспирину, клопидогрелу) у пациентов, подвергающихся элективному стентированию коронарных артерий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2012;8(1):23-30].
17. Kuliczowski W., Witkowski A., Polonski L. et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2009;30:426-35.
18. Bonello L., Tantry U.S., Marcucci R. et al. Consensus and future directions on the definition of high on treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(12):919-33.
19. Yavelov I.S. The role of determining the functional activity of platelets in the application in practice of clopidogrel treatment in patients with coronary heart disease. *Aterotromboz.* 2014;(1):22-32. (In Russ.) [Явелов И.С. Роль определения функциональной активности тромбоцитов при применении клопидогрела в практике лечения больных с коронарной болезнью сердца. Атеротромбоз. 2014;(1):22-32].
20. Michelson A.D., Cattaneo M., Eikelboom J.W. et al. Aspirin Resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. on behalf of the Platelet Physiology Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1309-11.
21. Harrison P., Frelinger III A.L., Furman M.I., Michelson A.D. Measuring antiplatelet drug effects in the laboratory. *Thrombosis Research.* 2007;120:323-36.
22. Gratsiansky N.A. Antiplatelet Therapy in Coronary Heart Disease. Some Problems and Achievements. *Kardiologia.* 2010;6:4-21. (In Russ.) [Грацианский Н.А. Антитромбоцитарная терапия при коронарной болезни сердца. Некоторые проблемы и достижения. Кардиология. 2010;6:4-21].
23. Linnemann B., Schwonberg J., Mani H. et al. Standardization of light transmittance aggregometry for monitoring antiplatelet therapy: an adjustment for platelet count is not necessary. *J Thromb Haemost.* 2008;6:677-83.
24. Angiolillo D.J., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E., et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes.* 2005;54:2430-5.
25. Ang L., Mahmud E. Monitoring Oral Antiplatelet Therapy: Is It Justified? *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease.* 2008;2(6):485-96.
26. Martin C.P., Talbert R.L. Aspirin Resistance: An Evaluation of Current Evidence and Measurement Methods. *Pharmacotherapy.* 2005;25(7):942-53.

27. Lordkipanidze M., Pharand C., Schampaert E. et al. A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2007;28:1702-8.
28. Michelson A.D. Platelet Function Testing in Cardiovascular Diseases. *Circulation.* 2004;110:e489-e493.
29. Tantry U.S., Bliden K.P., Gurbel P.A. Overestimation of Platelet Aspirin Resistance Detection by Thrombelastograph Platelet Mapping and Validation by Conventional Aggregometry Using Arachidonic Acid Stimulation. *J. Am Coll Cardiol.* 2005;46:1705-9.
30. Aleil B., Meyer N., Cazenave J.P. et al. High stability of blood samples for flow cytometric analysis of VASP phosphorylation to measure the clopidogrel responsiveness in patients with coronary artery disease. *Thromb Haemost.* 2005;94:886-7.
31. Bonello L., Camoin-Jau L., Arques S. et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1404-11.
32. Craft R.M., Chavez J.J., Snider C.C. Comparison of modified Thrombelastograph and Plateletworks whole blood assays to optical platelet aggregation for monitoring reversal of clopidogrel inhibition in elective surgery patients. *J Lab Clin Med.* 2005;145:309-15.
33. Cattaneo M. Laboratory detection of 'aspirin resistance': what test should we use (if any)? *Eur Heart J.* 2007;28:1673-5.
34. Cattaneo M. Resistance to antiplatelet drugs: molecular mechanisms and laboratory detection. *Thromb Haemost.* 2007;5(Suppl. 1):230-7.
35. Mason P.J., Jacobs A.K., Freedman J.E. Aspirin Resistance and Atherothrombotic Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:986-93.
36. Gomez Y., Adams E., Hoogmartens J. Analysis of purity in 19 drug product tablets containing clopidogrel: 18 copies versus the original brand. *J Pharm Biomed Anal.* 2004;34(2):341-8.
37. Aradi D, Tornyo A., Pintér T. et al. Optimizing P2Y12 Receptor Inhibition in Patients With Acute Coronary Syndrome on the Basis of Platelet Function Testing. Impact of Prasugrel and High-Dose Clopidogrel. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1061-70.

About the Authors:

Nikita F. Puchinian – MD, PhD, Researcher, Department of Atherosclerosis and Chronic Ischemic Heart Disease, Research Institute of Cardiology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky

Nikolai V. Furman – MD, PhD, Head of Department of Emergency Cardiology, Research Institute of Cardiology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky

Lidiya I. Malinova – MD, PhD, Head of Department of Atherosclerosis and Chronic Ischemic Heart Disease, Research Institute of Cardiology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky

Polina V. Dolotovskaya – MD, PhD, Researcher, Department of Emergency Cardiology, Research Institute of Cardiology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky

Сведения об авторах:

Пучиньян Никита Филиппович – к.м.н., н.с. отдела атеросклероза и ХИБС, НИИ кардиологии, СГМУ им. В.И. Разумовского

Фурман Николай Викторович – к.м.н., зав. отделом неотложной кардиологии, НИИ кардиологии, СГМУ им. В.И. Разумовского

Малинова Лидия Игоревна – д.м.н., зав. отделом атеросклероза и ХИБС, НИИ кардиологии, СГМУ им. В.И. Разумовского

Долотовская Полина Владимировна – к.м.н., н.с. отдела неотложной кардиологии, НИИ кардиологии, СГМУ им. В.И. Разумовского

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Место агомелатина в терапии тревожно-депрессивных расстройств у больных ишемической болезнью сердца

Наталья Юрьевна Шимохина^{1,3*}, Марина Михайловна Петрова¹,
Андрей Анатольевич Савченко^{1,2}, Марина Сергеевна Черняева¹

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

² Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, Сибирское отделение Российской
академии наук. Россия 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3Г

³ Красноярская краевая межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи
им. Н. С. Карповича. Россия 660062, Красноярск, ул. Курчатова, 17

По данным Всемирной организации здравоохранения тревожно-депрессивные расстройства будут второй по значимости причиной инвалидности к 2020 г. Обзор посвящен современным представлениям о патофизиологии депрессии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и возможностям антидепрессивной терапии. Дан анализ зарубежных и отечественных исследований, посвященных эффективности и безопасности применения агомелатина у больных, как с хронической ишемической болезнью сердца, так и у пациентов с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда. Рассмотрены различные точки зрения, свидетельствующие о необходимости дальнейших исследований для оценки краткосрочных и долгосрочных эффектов антидепрессантов у пациентов с ИБС в сочетании с тревожно-депрессивными расстройствами.

Ключевые слова: тревога, депрессия, ишемическая болезнь сердца, антидепрессанты, агомелатин.

Для цитирования: Шимохина Н.Ю., Петрова М.М., Савченко А.А., Черняева М.С. Место агомелатина в терапии тревожно-депрессивных расстройств у больных ишемической болезнью сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(1):116-123. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-116-123>

Agomelatine in the Treatment of Anxiety and Depressive Disorders in Patients with Ischemic Heart Disease

Natalia Yu. Shimohina^{1,3*}, Marina M. Petrova¹, Andrey A. Savchenko^{1,2}, Marina S. Chernyaeva¹

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

² Research Institute of Medical Problems of the North, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
Partizana Zheleznyaka ul. 3G, Krasnoyarsk, 660022 Russia

³ Krasnoyarsk Regional Inter-District Clinical Emergency Hospital named after N.S. Karpovich
Kurchatova ul. 17, Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660062 Russia

According to the World Health Organization, anxiety and depressive disorders will be the second leading cause of disability by 2020. The review is devoted to the modern concepts of the pathophysiology of depression in patients with ischemic heart disease (IHD) and to the possibilities of antidepressant therapy. The paper presents analysis of international and domestic researches devoted to efficiency and safety of agomelatine in patients both with chronic IHD and with unstable angina and acute myocardial infarction. The review also discusses different points of view, indicating the need for further studies to evaluate the short and long term effects of antidepressants in patients with IHD in combination with anxiety and depressive disorders.

Keywords: anxiety, depression, ischemic heart disease, antidepressants, agomelatine.

For citation: Shimohina N.Yu., Petrova M.M., Savchenko A.A., Chernyaeva M.S. Agomelatine in the Treatment of Anxiety and Depressive Disorders in Patients with Ischemic Heart Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(1):116-123 (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-116-123>

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): doctorkardiolog99@rambler.ru.

Received / Поступила: 19.09.2016

Accepted / Принята в печать: 16.12.2016

Введение

Недавние исследования предлагают специалистам убедительные доказательства значительного вклада в патогенез и тяжесть ишемической болезни сердца (ИБС) психоэмоциональных факторов, в первую очередь таких, как депрессия, тревога, личностные факторы и черты характера, социальная изоляция и хронический стресс [1,2]. Патологические механизмы, лежащие в основе отношений между этими факторами и сердечно-сосудистыми заболеваниями, можно разделить на поведенческие механизмы, в результате чего психосоциальные условия способствуют более высокой частоте неблагоприятных для здоровья поведенческих стереотипов, таких как плохое питание и курение, и прямых патологических механизмов, таких как нейроэндокринные нарушения и активация системы гемостаза [3]. Множество исследований, проведенных на животных, показали, что хронический психологический стресс может привести, вероятно, посредством гиперактивации симпатической нервной системы, к дестабилизации течения атеросклероза коронарных артерий (преимущественно за счет эндотелиальной дисфункции) и даже возникновению инфаркта миокарда. Психологический стресс вызывает стойкую дисфункцию яичников, гиперкортизолемию и чрезмерную активацию симпатoadrenalовой системы в пременопаузе у женщин, что приводит к ускоренному развитию атеросклероза [4].

Острый психологический стресс может вызывать ишемию миокарда, способствовать развитию аритмии, а также приводить к гиперкоагуляции крови, стимулируя активацию тромбоцитов. У больных с атеросклерозом коронарных артерий острый стресс может провоцировать возникновение внезапного сужения (спазма) коронарных артерий, наиболее вероятно – посредством дисфункции эндотелия [5].

Гиперреактивность симпатической нервной системы, вызванная психоэмоциональными нарушениями, проявляется в повышении частоты сердечных сокращений, возникновении аритмий, подъеме артериального давления. Имеются данные, указывающие на участие гиперреактивности симпатической нервной системы в ускорении процессов развития коронарного и церебрального атеросклероза [6].

Депрессия и сердечно-сосудистые заболевания

Учитывая, что распространенность депрессии среди населения достигает 17%, неудивительно, что заболевания сердечно-сосудистой системы и аффективные нарушения часто встречаются совместно. Эти состояния вызывают значительное снижение качества жизни пациента и ложатся тяжелым экономическим бременем на общество. Ассоциация депрессии и ИБС от-

мечалась много лет назад. В 1910 г. сэр Уильям Ослер описал своего типичного пациента со стенокардией как «человека, двигатель которого всегда включен на полный вперед» [7].

Для диагностики депрессии используются психометрические шкалы и стандартизованные клинические опросники. В типичных ответах присутствует подавленное настроение и заметное снижение интереса во всех видах деятельности, продолжающиеся, по крайней мере в течение двух нед, и сопровождающиеся четырьмя из дополнительных симптомов: изменение аппетита, нарушения сна, утомляемость, психомоторная заторможенность или возбуждение, чувство вины или бесполезности, проблемы с концентрацией внимания и мыслями суицидального характера [8]. Важно использовать эти простые, но вместе с тем достоверные анкеты для диагностики депрессии в учреждениях первичного звена здравоохранения.

Повышенный риск неблагоприятного течения ИБС был описан не только у больных с депрессией, но и у пациентов с незначительно выраженными симптомами депрессии и тревогой [9]. Так, в когорте из 2832 пациентов, участвовавших в Национальной медицинской экспертизе (средняя продолжительность наблюдения составила 12,4 лет), не имевших сердечно-сосудистых заболеваний в начале исследования, у 11% была выявлена клинически выраженная депрессия, у 10,8% – умеренно выраженная и у 2,9% – тяжелая депрессия. Наибольшее распространение депрессивные симптомы имели среди женщин, чернокожих, менее образованных лиц, не состоящих в браке, курильщиков или физически неактивных. По итогам наблюдения относительный риск фатальной сердечно-сосудистой катастрофы у пациентов с незначительно, умеренно и значительно выраженными симптомами депрессии составил 1,5 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,0-2,3]; 1,6 [95% ДИ 1,0-2,5] и 2,1 [95% ДИ 1,1-3,9], соответственно. Тревожно-депрессивные симптомы также ассоциировались с повышенным риском нефатального сердечно-сосудистого события [9].

Ford D.E. с соавторами провели проспективное исследование, включившее 1190 мужчин студентов-медиков (наблюдение продолжалось в течение 40 лет), среди которых кумулятивная частота клинически выраженной депрессии составила 12% [10]. Мужчины, имевшие клинически выраженную депрессию, в итоге имели значительно более высокий риск последующего инфаркта миокарда, чем мужчины без депрессии, отношение рисков было 2,2 [95% ДИ 1,2-3,8] и 0,8 [95% ДИ 0,2-3,5], соответственно. Следует отметить, что повышенный риск, связанный с клинически выраженной депрессией для развития инфаркта миокарда сохранялся даже через 10 лет после возникновения пер-

вого депрессивного эпизода. Авторы заключили, что клинически выраженная депрессия оказалась независимым фактором риска для развития острого сердечно-сосудистого события в течение нескольких десятилетий после начала клинических проявлений депрессии. Авторы другого исследования, включавшего 5201 человека с продолжительностью наблюдения в течение 6 лет, утверждают, что высокие уровни симптомов депрессии были независимым фактором риска смертности среди пожилых людей. Авторы предположили, что истощение мотивации вместе с жизненной усталостью, а также снижение эмоциональности может быть ключевым моментом для реализации механизма повышенной смертности у пациентов с депрессией.

В исследовании, проведенном Carney R.M. с соавт. среди больных с ангиографически доказанным атеросклерозом коронарных артерий, но без признаков инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии, распространенность депрессии была примерно 18% [11]. В других работах установлено, что 25% пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, имели тяжелую, часто рецидивирующую депрессию [4]. В последнее время растет число исследований, доказывающих негативное влияние депрессии на прогноз у пациентов с ИБС, особенно у больных после инфаркта миокарда. Следует отметить, что не только клинически выраженная депрессия оказывает влияние на пациентов с ИБС, но и повышенная тревога имеет влияние на исход сердечно-сосудистого заболевания, независимо от сопутствующей депрессии. Это открытие было подтверждено в исследованиях у пациентов, перенесших инфаркта миокарда, у которых смертность увеличилась в зависимости от степени выраженности аффективных нарушений [12-14].

Влияние депрессии на прогноз заболевания было установлено у пациентов с дисфункцией левого желудочка и перенесенным инфарктом миокарда и оказалось значимым предиктором сердечно-сосудистой смертности в течение первого года среди женщин, а также мужчин, перенесших инфаркт миокарда, независимо от других факторов риска [15]. Одно объяснение повышенного риска сердечно-сосудистой смертности у пациентов с депрессией обнаружено в исследовании, проведенном Carney R.M. и Freedland K.E. Показана повышенная распространенность желудочковой тахикардии во время 24-часового мониторинга электрокардиограммы у данной группы больных в сравнении с больными ИБС без депрессии [16]. Было показано, что постановка диагноза депрессии до операции у пациентов, перенесших коронарное шунтирование, является независимым фактором риска, связанным с более высокой частотой госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых событий после операции.

Психэмоциональные механизмы, посредством которых депрессия оказывает негативное влияние на течение сердечно-сосудистых заболеваний, связаны с несоблюдением таких модифицируемых факторов, как отказ от курения, соблюдение пациентом врачебных рекомендаций, отсутствие контроля гипергликемии у пациентов с сахарным диабетом. Кроме того, депрессия оказывает воздействие на функциональную активность тромбоцитов, вызывая их гиперактивацию, вызванную повышенными уровнями фактора тромбоцитов 4 и β -тромбоглобулина, увеличением содержания серотонина в тромбоцитах и снижением реактивности тромбоцитов в ответ на аденозиндифосфат [17,18]. Было высказано предположение, что гиперкортизолемиа и повышенные уровни кортикотропин-рилизинг фактора могут быть дополнительными патофизиологическими механизмами, связанными с негативным влиянием депрессии на исход ИБС. Кроме того, у пациентов с сопутствующей депрессией при отсутствии других факторов риска установлена дисфункция эндотелия, обычно связанная с обострением ИБС. Данные ряда исследований показали, что связь между депрессией и ИБС может быть обусловлена изменениями в иммунной системе и активацией маркеров воспаления: так, пациенты с депрессией имеют более высокие уровни С-реактивного белка (СРБ) и цитокинов, которые играют важную роль в процессах атерогенеза. Недавние исследования показали прямые ассоциации между уровнем депрессии и концентрации СРБ у пациентов, которые перенесли инфаркт миокарда [2,17,19]. Таким образом, можно утверждать, что гиперактивация тромбоцитов, эндотелиальная дисфункция, активация воспалительных маркеров, а также нарушение сердечного ритма могут рассматриваться в качестве возможных связей между депрессией и ИБС [6].

Лечение депрессии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Когнитивно-поведенческая терапия благоприятно влияет на симптомы тревоги и депрессии у пациентов с ИБС, снижая, таким образом, степень неблагоприятного сердечно-сосудистого риска [20]. Вместе с тем, не установлено никакого существенного различия в выживаемости пациентов (частоте смертности и рецидива инфаркта) по итогам наблюдения, составившего 29 мес, между обычным лечением и когнитивно-поведенческой терапией [21]. Это не значит, конечно, что пациентам с ИБС и депрессией не следует обеспечивать эмоциональную поддержку путем проведения специализированных реабилитационных программ.

Открытие трициклических антидепрессантов (ТЦА) стало вехой в лечении депрессии. Тем не менее, не-

смотря на несомненную эффективность ТЦА, вскоре стало очевидно, что их антихолинергические и антигистаминные побочные эффекты неприемлемы у больных с ИБС. В течение многих лет фармакологическое лечение пациентов с депрессией и стабильным течением ИБС было основано на применении трициклических антидепрессантов (ТЦА), таких как amitриптилин, имипрамин, нортриптилин, дезипрамин и доксепин [22,23]. Однако применение ТЦА может иметь ряд негативных осложнений, не позволяющих назначать их больным с ИБС и сопутствующими тревожно-депрессивными расстройствами. В частности, трициклические антидепрессанты могут вызывать ортостатический коллапс, также у ТЦА наблюдаются нежелательные антихолинергические эффекты, кроме того, данная группа препаратов обладает проаритмогенным действием [3,24].

С целью нивелирования этих побочных эффектов были разработаны новые антидепрессанты с более селективным механизмом действия. В отличие от трициклических антидепрессантов селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) имеют минимальные побочные эффекты в отношении сердечно-сосудистой системы и не оказывают существенного влияния на сердечную проводимость. В исследовании, проведенном Nelson J. C. с соавт., сравнивали действие пароксетина и нортриптилина (ТЦА). Оба препарата были одинаково эффективны в снижении симптомов тревоги и депрессии, но пароксетин имел лучшую переносимость и меньшую частоту побочных сердечно-сосудистых эффектов [25]. В работе, проведенной Glassman A.H. с соавт., изучали терапию сертралином у пациентов, перенесших недавно инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию, и было показано, что данный препарат был безопасным и эффективным для лечения рецидивирующих тревожно-депрессивных расстройств [7]. Еще в одном исследовании было показано, что прием сертралина пациентами, перенесшими инфаркт миокарда с сопутствующей депрессией, способствует восстановлению вариабельности сердечного ритма (снижение которого является одним из предикторов неблагоприятного клинического исхода у больных ИБС) [6].

В исследовании Cohen H.W. с соавт. проведено сравнение 2247 пациентов с ИБС и получавших хотя бы один антидепрессант любой группы и 52750 пациентов, не получавших медикаментозной терапии депрессии [22]. По итогам наблюдения через 4,5 года пациенты, принимавшие антидепрессанты, имели более чем двукратный риск развития инфаркта миокарда (отношение рисков составило 2,2 [95% ДИ 1,3-3,7]), по сравнению с пациентами, не принимавшими медикаменты для лечения депрессии. У пациентов, принимавших ТЦА и СИОЗС, относительные риски были 2,2 [95% ДИ 1,2-3,8] и 0,8 [95% ДИ 0,2-3,5], соот-

ветственно. Результаты этого мета-анализа не выявили никакой связи между использованием СИОЗС и риском возникновения ИБС. В случае приема ТЦА связь с повышенным риском развития ишемической болезни сердца наблюдалась только в исследованиях случай-контроль, а не в когортных исследованиях. Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований для оценки краткосрочных и долгосрочных эффектов антидепрессантов у пациентов с ИБС [26]. В группе пациентов, принимавших СИОЗС, такой корреляции не было обнаружено. Вместе с тем, в исследовании, проведенном Meier C.R. с соавт., применение СИОЗС существенно не влияло на риск развития первичного инфаркта миокарда у пациентов, не имеющих других факторов сердечно-сосудистого риска, кроме депрессии [27].

Больные ИБС и сопутствующими тревожно-депрессивными расстройствами имеют более низкое качество жизни, им необходимы скрининг на психосоциальные факторы риска и терапия антидепрессантами [24,27]. На сегодняшний день есть только ограниченные данные рандомизированных исследований, указывающие на эффективное снижение сердечно-сосудистого риска, заболеваемости и смертности на фоне терапии антидепрессантами, в целом же из-за малого количества исследований эффективность лечения антидепрессантами больных ИБС остается неопределенной [28-30]. Необходимы большие клинические исследования, посвященные определению оптимальной терапии пациентов с ИБС и тревожно-депрессивными расстройствами. Таким образом, в настоящее время есть серьезная потребность в дальнейшем поиске и изучении новых антидепрессантов у больных ИБС.

Так называемая катехоламин- и серотонин дефицитная гипотеза, постулирующая дефицит 12 моноаминов (в частности, норадреналина и серотонина) в пределах синаптической щели, играет важную роль в понимании патофизиологии депрессии. Кроме того, важную роль в патофизиологических основах развития депрессии играет дезорганизация циркадных ритмов [31,32].

Агомелатин при лечении депрессии

В последние годы синтезировано и изучено множество агонистов мелатонина. Но только у агомелатина, синтетического агониста мелатониновых MT1 и MT2 рецепторов серотонина, имеются дополнительные активирующие свойства, что, несомненно, представляет собой новый подход к лечению депрессии. Кроме того, агомелатин не обладает способностью вмешиваться в обратный захват серотонина, норадреналина или дофамина в центральной нервной системе (ЦНС). Выше перечис-

ленные свойства делают его фармакологию уникальной среди лицензированных антидепрессантов [33-36].

В клинических испытаниях агомелатин показал высокую эффективность по сравнению с плацебо и хорошую эффективность по сравнению со стандартными антидепрессантами при лечении острой депрессии [37-40]. Клиническая эффективность агомелатина в лечении депрессивных расстройств была впервые изучена в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, выполненном Lbo H. с соавт. [41]. 711 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет, страдавших выраженным депрессивным расстройством (n=698) и биполярной депрессией (n=13), принимали агомелатин, пароксетин либо плацебо. После обязательного 1-недельного приема плацебо-периода пациенты были рандомизированы на: прием агомелатина – 1 мг или 5 мг или 25 мг 1 р/д в вечернее время, или прием пароксетина 20 мг/д утром или прием плацебо в течение 8 нед исследования. В результате агомелатин показал статистически значимое превосходство в лечении всех пациентов по сравнению с группой плацебо. Последующие анализы в лечебных группах агомелатина показали четкую эффективность терапии только в группе пациентов, получавшей 25 мг/сут, в то время как эффективность дозы 1 и 5 мг/д не отличалась от плацебо. Время первого ответа на терапию было значительно короче в группе пациентов, принимавших агомелатин в дозе 25 мг/д (уже через 2 нед лечения) в отличие от пароксетина, эффективность которого наблюдалась только после 4 нед лечения.

Исходя из уникальной фармакологии агомелатина можно было предположить, что он будет превосходить СИОЗС по безопасности и переносимости, однако результаты выполненных исследований неоднозначны. Вместе с тем, в мета-анализе выполненном Singh S.P. с соавт., включавшем девять двойных слепых рандомизированных исследований с участием 3943 пациентов с тяжелой депрессией, агомелатин в дозе ≥ 25 мг/сут был эффективнее плацебо, а в сравнении с другими антидепрессантами (пароксетин, флуоксетин, сертралин, венлафаксин) он показал небольшое превосходство. Однако полученные результаты являются клинически значимыми [42]. Эффективность и переносимость агомелатина при лечении тяжелой депрессии в сравнении с плацебо была изучена в мета-анализе, проведенном Koesters M. с соавт., включавшем 13 исследований. Терапия агомелатином была значимо эффективнее плацебо в девяти исследованиях [99% ДИ 2,29-0,73], в трех – не получено значимого превосходства агомелатина в сравнении с плацебо [99% ДИ 0,41-1,48]. Однако в последних наблюдались противоречивые результаты, и они так и не были опубликованы [43]. Высокую эффективность и безопасность в

сравнении с СИОЗС и ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН) агомелатин продемонстрировал у пациентов с тяжелой депрессией в мета-анализе, выполненном Huang K.L. с соавт., включавшем шесть исследований с участием 1871 пациента. Агомелатин превосходил СИОЗС как при лечении острой депрессии, так и в период ремиссии ([95% ДИ 1,02-1,15] и [95% ДИ 1,01-1,24] соответственно). Частота отказа от терапии агомелатином из-за неэффективности не отличалась от таковой при лечении СИОЗС и СИОЗСиН [95% ДИ 0,42-1,28]. В сравнении с СИОЗС и СИОЗСиН реже наблюдалось прекращение терапии агомелатином вследствие побочных эффектов [95% ДИ 0,25-0,57] [44]. В мета-анализе, выполненном Taylor D. с соавт., включавшем 20 исследований с участием 7460 пациентов, агомелатин был значительно эффективнее в сравнении с плацебо [95% ДИ 0,12-0,35], и показал одинаковую эффективность в сравнении с другими стандартными антидепрессантами [45].

Секреция мелатонина имеет строгий циркадный ритм и регулируется посредством каскада реакций с участием цАМФ. Некоторые исследования показали положительные эффекты мелатонина для лечения нарушений сна [46-48], но применение мелатонина ограничено его низкой биодоступностью. На сегодняшний день агомелатин имеют самую большую клиническую базу из всех синтетических агонистов МТ1 и МТ2 мелатониновых рецепторов. В отличие от мелатонина агомелатин обладает способностью к антагонизму к рецепторам серотонина (5-НТ2С) в центральной нервной системе [49,50].

Клиническая эффективность агомелатина при большой депрессии была подтверждена в дальнейших рандомизированных двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях. Так, в исследовании, опубликованном Kennedy S.H., Emsley R., 37212 амбулаторных пациентов получали агомелатин в дозе 25 мг/д с возможностью увеличения дозы до 50 мг/д в случае недостаточного эффекта после 2 нед терапии [45,51]. После 6 нед наблюдения агомелатин был значительно эффективнее по сравнению с плацебо. Кроме того, было отмечено значительное уменьшение тяжести заболевания среди пациентов, получавших агомелатин.

В другом двойном слепом исследовании 238 пациентов с умеренной и тяжелой депрессией получали агомелатин в течение 6 нед. Так же допускалось увеличение дозы агомелатина с 25 до 50 мг/д через 2 нед терапии. В итоге – агомелатин был значительно более эффективен по сравнению с плацебо, значительно снижая тяжесть заболевания [52].

Тревожными расстройствами страдают до 20% пациентов с ИБС, у 50% госпитализированных с ин-

фарктом миокарда выявляются тревожные симптомы, что ассоциируется с увеличением числа осложнений в 2,5-5 раза. Наиболее часто встречается генерализованное тревожное расстройство (ГТР), наблюдаемое у 5-12% обследованных лиц [53]. Изучению тревоги уделено несколько меньше внимания по сравнению с количеством исследований, посвященных депрессии. СИОЗС по-прежнему являются препаратами первой линии в терапии ГТР, однако, если проводимое лечение не является эффективным, необходимо рассмотреть возможность назначения другого медикаментозного препарата. В таком случае агомелатин может являться альтернативным препаратом в лечении резистентного тревожного расстройства [54]. В работе, выполненной отечественными исследователями Попониной Т.М. с соавт., агомелатин в сравнении с плацебо способствовал достоверному регрессу не только депрессивной, но и тревожной симптоматики у больных острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией. Кроме того, за период наблюдения у пациентов не были зафиксированы такие побочные явления, как ортостатическая гипотензия, удлинение интервала QT, проаритмогенное действие, увеличение частоты сердечных сокращений, что позволило авторам говорить о безопасности назначения агомелатина не только пациентам со стабильной стенокардией, но и при обострении ИБС [55]. В другой отечественной работе, выполненной Гайфуллиной Р.Ф. с соавт., показано, что применение агомелатина оптимизировало психоэмоциональный статус пациентов как с острым инфарктом миокарда, так и у больных с хронической ИБС: частота тревожных расстройств к 14-му дню лечения снизилась с 76,9 до 2,63%, депрессий – с 50 до 7,89% (причем, все оставшиеся случаи были легкой выраженности) [56]. Ограничивает полученные результаты только малый объем выборки выше упомянутых работ, что требует обязательного продолжения исследований в данном направлении.

Эффективность агомелатина была установлена в многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании агомелатина в сравнении с пароксетином [37, 57]. В первой части исследования 335 амбулаторных больных с депрессией получали агомелатин в дозе 25 мг/д либо пароксетин 20 мг 1 р/д в течение 12 нед. 192 пациента достигли стойкой ремиссии, частота эффективного ответа на терапию наблюдалась у 52,7% в группе агомелатина и у 61,9% в группе пароксетина, не было выявлено статистически значимых различий между двумя группами.

В исследовании, выполненном Quera-Salva M.A. с соавт., у пациентов с депрессией, получавших агомелатин в дозе 25 мг/сут, полисомнография показала увеличение продолжительности медленного сна и нормализацию его распределения в течение ночи после 6 нед лечения [48]. Кроме того, соматические жалобы и

симптомы, связанные с нарушением сна, существенно снизились на протяжении всего исследования, что свидетельствует о благотворном влиянии агомелатина при лечении депрессии, связанной с нарушением сна. Результаты приведенных выше исследований также показали, что агомелатин может способствовать нормализации нарушенных циркадных ритмов при депрессии без непосредственного седативного эффекта и, следовательно, не нарушая нормального ритма сна [58].

Во всех клинических исследованиях, опубликованных на сегодняшний день, агомелатин имеет лучший профиль безопасности и переносимости среди антидепрессантов, в том числе препаратов группы СИОЗС. Примечательно, что не установлено существенных различий между агомелатином и плацебо по таким сердечно-сосудистым параметрам, как снижение артериального давления, нарушение сердечного ритма, изменение электрокардиограммы [16, 34, 59, 60].

В результате исследования, проведенного Стаценко М., включившего 60 больных в восстановительном периоде инфаркта миокарда, страдавших также сахарным диабетом 2 типа и хронической сердечной недостаточностью, установлено, что прием агомелатина в дозе 25 мг на ночь в течение 3-х мес наблюдения эффективно устраняет аффективные расстройства и улучшает сон у данных пациентов. Кроме того, на фоне комбинированной терапии с включением агомелатина у пациентов достоверно снизилась частота приступов стенокардии, увеличилась толерантность к физическим нагрузкам, уменьшились проявления вегетативной дисфункции, отмечены благоприятные изменения морфофункциональных параметров сердца, и значимо повысилось качество жизни [61].

В исследовании, проведенном В.Э. Медведевым и А.В. Епифановым, изучалась эффективность терапии агомелатином в дозе 25-50 мг/сут у 30 пациентов с ИБС и сопутствующими тревожно-депрессивными расстройствами легкой и средней тяжести. Статистически значимая редукция психопатологических нарушений, наряду с улучшением самочувствия пациентов, наблюдалась авторами с 14-го дня терапии [62].

В исследовании Neun R. с соавт., включавшем 222 пациента старше 65 лет (в том числе 69 больных в возрасте от 75 лет и старше) с впервые диагностированной умеренной или тяжелой депрессией и назначался агомелатин в дозе 25-50 мг/сут в течение 8 нед наблюдения. Отмечено, что агомелатин, по мнению авторов, имеет хорошую клиническую эффективность и уникальный фармакологический профиль, что позволяет применять его в лечении умеренно выраженной и тяжелой депрессии без серьезных побочных эффектов. Это особенно важно в психогериатрии, где полиморбидность пожилых пациентов часто сочетается с высокой частотой неблагоприятных эффектов терапии [63].

Заключение

Таким образом, тревожно-депрессивные расстройства у больных ИБС ассоциируются с более низким качеством жизни пациентов, требуют частых обращений за медицинской помощью, более высоких социальных расходов, способствуют возникновению неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, что в конечном итоге приводит к укорочению жизни данных пациентов. Вместе с тем, тревожно-депрессивные расстройства у больных ИБС могут

быть успешно излечены, и агомелатин представляется нам весьма перспективным препаратом и достойной альтернативой широко известным антидепрессантам.

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. Kop W.J., Synowski S.J., Gottlieb S.S. Depression in heart failure: biobehavioral mechanisms. *Heart Fail Clin.* 2011;7(1):23-38.
2. Pizzi C., Santarella L., Manfrini O., et al. Ischemic heart disease and depression: an underestimated clinical association. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2013;14(7-8):526-37.
3. Hare D.L., Toukhsati S.R., Johansson P., Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J.* 2014;35(21):1365-72.
4. Saran R.K., Puri A., Agarwal M. Depression and the heart. *Indian Heart J.* 2012;64(4):397-401.
5. Garganeeva N.P., Petrova M.M., Evsjukov A.A., et al. The impact of depression on the course of coronary artery disease and quality of life of patients. *Klinicheskaja Medicina*. 2014;92(12):30-7. (In Russ.) [Гарганеева Н.П., Петрова М.М., Евсюков А.А., Штарик С.Ю., Каскаева Д.С. Влияние депрессии на особенности течения ишемической болезни и качество жизни пациентов. *Клиническая Медицина*. 2014;92(12):30-7].
6. Chalmers J.A., Quintana D.S., Abbott M.J., Kemp A.H. Anxiety Disorders are Associated with Reduced Heart Rate Variability: A Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 2014;5:80.
7. Smith P.J., Blumenthal J.A. Psychiatric and behavioral aspects of cardiovascular disease: epidemiology, mechanisms, and treatment. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(10):924-33.
8. Celano C.M., Huffman J.C. Depression and cardiac disease: a review. *Cardiol Rev.* 2011;19(3):130-42.
9. Smulevich A.B. Depression in cardiovascular diseases. *Pshicheskije Rasstrojstva v Obshej Medicine*. 2013;4:4-9. (In Russ.) [Смулевич А.Б. Депрессии при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Психические Расстройства в Общей Медицине*. 2013;4:4-9].
10. Ford D.E., Mead L.A., Chang P.P., et al. Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: the precursors study. *Arch Intern Med.* 1998;158(13):1422-6.
11. Freedland K.E., Carney R.M., Rich M.W. Effect of depression on prognosis in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2011;7(1):11-21.
12. Smeijers L., Mostofsky E., Toffler G.H., et al. Association between high levels of physical exertion, anger, and anxiety immediately before myocardial infarction with mortality during 10-year follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(9):1083-4.
13. Wrenn K.C., Mostofsky E., Toffler G.H., et al. Anxiety, anger, and mortality risk among survivors of myocardial infarction. *Am J Med.* 2013;126(12):1107-13.
14. Roest A.M., Zuidersma M., de Jonge P. Myocardial infarction and generalised anxiety disorder: 10-year follow-up. *Br J Psychiatry.* 2012;200(4):324-9.
15. Huffman J.C. Review: depression after myocardial infarction is associated with increased risk of all-cause mortality and cardiovascular events. *Evid Based Ment Health.* 2013;16(4):110.
16. Carney R.M., Freedland K.E. Depression and heart rate variability in patients with coronary heart disease. *Cleve Clin J Med.* 2009;76(Suppl 2):S13-7.
17. Mazereeuw G., Herrmann N., Bennett S.A., et al. Platelet activating factors in depression and coronary artery disease: a potential biomarker related to inflammatory mechanisms and neurodegeneration. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(8):1611-21.
18. Sanner J.E., Frazier L. The role of serotonin in depression and clotting in the coronary artery disease population. *J Cardiovasc Nurs.* 2011;26(5):423-9.
19. Serrano C.V. Jr, Setani K.T., Sakamoto E., et al. Association between depression and development of coronary artery disease: pathophysiologic and diagnostic implications. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:159-64.
20. Blumenthal J.A. New frontiers in cardiovascular behavioral medicine: comparative effectiveness of exercise and medication in treating depression. *Cleve Clin J Med.* 2011;78(Suppl 1):S35-S43.
21. Mavrides N., Nemeroff C. Treatment of depression in cardiovascular disease. *Depress Anxiety.* 2013;30(4):328-41.
22. Cohen H.W., Gibson G., Alderman M.H. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. *Am J Med.* 2000;108:2-8.
23. Ha J.H., Wong C.K. Pharmacologic treatment of depression in patients with myocardial infarction. *J Geriatr Cardiol.* 2011;8(2):121-6.
24. Rejai S., Giardino N.D., Krishnan S., et al. Quality of life and baseline characteristics associated with depressive symptoms among patients with heart disease. *Clin Epidemiol.* 2012;4:181-6.
25. Lange-Asschenfeldt C., Lederbogen F. Antidepressant therapy in coronary artery disease. *Nervenarzt.* 2011;82(5):657-64.
26. Oh S.W., Kim J., Myung S.K., et al. Antidepressant use and risk of coronary heart disease: meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(4):727-37.
27. Kimmel S.E., Schelleman H., Berlin J.A., et al. The effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of myocardial infarction in a cohort of patients with depression. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72(3):514-7.
28. Taylor C.B., Youngblood M.E., Catellier D., et al. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(7):792-8.
29. Von Ruden A.E., Adson D.E., Kotlyar M. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on cardiovascular morbidity and mortality. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2008;13(1):32-40.
30. Davidson K.W., Rieckmann N., Clemow L., et al. Enhanced depression care for patients with acute coronary syndrome and persistent depressive symptoms: coronary psychosocial evaluation studies randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2010;170(7):600-8.
31. Elderon L., Whooley M.A. Depression and cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2013;55(6):511-23.
32. Kasper S., Hamon M. Beyond the monoaminergic hypothesis: agomelatine, a new antidepressant with an innovative mechanism of action. *World J Biol Psychiatry.* 2009;10(2):117-26.
33. Smeraldi E., Delmonte D. Agomelatine in depression. *Expert Opin Drug Saf.* 2013;12(6):873-80.
34. Manikandan S. Agomelatine: A novel melatonergic antidepressant. *J Pharmacol Pharmacother.* 2010;1(2):122-3.
35. Ushkalova A., Ushkalova E. Agomelatine (agomelatine) - antidepressant with a novel mechanism of action. *Vrach.* 2011;5:41-4. (In Russ.) [Ушкалова А., Ушкалова Е. Агомелатин (вальдоксан) - антидепрессант с новым механизмом действия. *Врач*. 2011;5:41-4].
36. Srinivasan V., De Berardis D., Shilcutt S.D., Brzezinski A. Role of melatonin in mood disorders and the antidepressant effects of agomelatine. *Expert Opin Investig Drugs.* 2012;21(10):1503-22.
37. Green B. Focus on agomelatine. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(4):745-9.
38. Stein D.J., Picarel-Blanchot F., Kennedy S.H. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine for anxiety symptoms in major depression. *Hum Psychopharmacol.* 2013;28(2):151-9.
39. Pribytkov A.A., Panova N.B., Popova Ju.V., Emcov K.G. The efficacy of agomelatine in depressive disorders with anxiety. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. C.C. Korsakova.* 2013;113(11-2):53-8. (In Russ.) [Прибытков А.А., Панова Н.Б., Попова Ю.В., Емцов К.Г. Эффективность агомелатина при депрессивных расстройствах с тревогой. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(11-2):53-8].
40. Gavrilova S.I., Kolyhalov I.V., Ponomareva E.V., Selezneva N.D. Experience of clinical application of agomelatine for the treatment of depression in elderly patients in outpatient practice. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. C.C. Korsakova.* 2014;114(9):43-8. (In Russ.) [Гаврилова С.И., Кольхалов И.В., Пonomарева Е.В., Селезнева Н.Д. Опыт клинического применения агомелатина для лечения депрессии у пожилых больных в амбулаторной практике. *Журнал Неврологии и Психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(9):43-8].
41. L6o H., Dal6ry J., Macher J.P., Payen A. Pilot study comparing in blind the therapeutic effect of two doses of agomelatine, melatonin-agonist and selective 5HT2c receptors antagonist, in the treatment of major depressive disorders. *Encephale.* 2003;29(2):165-71.
42. Singh S.P., Singh V., Kar N. Efficacy of agomelatine in major depressive disorder: meta-analysis and appraisal. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012;15(3):417-28.
43. Koesters M., Guaiana G., Cipriani A., et al. Agomelatine efficacy and acceptability revisited: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomised trials. *British Journal of Psychiatry.* 2013;203:179-87.
44. Huang K.L., Lu W.C., Wang Y.Y., et al. Comparison of agomelatine and selective serotonin reuptake inhibitors/serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head randomized clinical trials. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry.* 2014;48(7):663-71.
45. Taylor D., Sparshatt A., Varma S., Olofinjana O. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. *BMJ.* 2014;348:g2496.
46. Srinivasan V., Zakaria R., Othman Z., et al. Agomelatine in depressive disorders: its novel mechanisms of action. *Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2012;24(3):290-308.
47. Orudzhev N.J., Poplavskaja O.V. Melatonergic antidepressant agomelatine (agomelatine) in the treatment of depressive disorders. *Lekarstvenny Vestnik.* 2014;8(2):33-6. (In Russ.) [Оруджев Н.Я., Поплавская О.В. Мелатонинергический антидепрессант агомелатин (вальдоксан) в терапии депрессивных расстройств. *Лекарственный Вестник*. 2014;8(2):33-6].
48. Laudon M., Frydman-Marom A. Therapeutic effects of melatonin receptor agonists on sleep and comorbid disorders. *Int J Mol Sci.* 2014;15(9):15924-50.

49. De Berardis D., Di Iorio G., Acciavatti T., et al. The emerging role of melatonin agonists in the treatment of major depression: focus on agomelatine. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2011;10(1):119-32.
50. Racagni G., Riva M.A., Molteni R., et al. Mode of action of agomelatine: synergy between melatonin and 5-HT_{2C} receptors. *World J Biol Psychiatry*. 2011;12(8):574-87.
51. De Bodinat C., Guardiola-Lemaitre B., Mocaer E., et al. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(8):628-42.
52. Demyttenaere K. Agomelatine in treating generalized anxiety disorder. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014;23(6):857-64.
53. Chutko L.S., Rozhkova A.V., Sidorenko V.A., et al. Generalized anxiety disorder: psychosomatic aspects and approaches to treatment. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.C. Korsakova*. 2012;112(1):40-4. (In Russ.) [Чутко Л.С., Рожкова А.В., Сидоренко В.А., Сурушкина С.Ю., Турсунова К.Б. Генерализованное тревожное расстройство: психосоматические аспекты и подходы к лечению. *Журнал Неврологии и Психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(1):40-4].
54. Abejuela H.R., Osser D.N. The psychopharmacology algorithm project at the Harvard south shore program: an algorithm for generalized anxiety disorder. *Harv Rev Psychiatry*. 2016;24(4):243-56.
55. Poponina T.M., Poponina Yu.S., Gunderina K.I., Markov V.A. Status of mental status and the possibility of its correction in patients with acute coronary syndrome associated with anxiety and depressive disorders. *Kompleksnye Problemy Serdечно-sosudistyh Zabolevanij*. 2013;3:81-2. (In Russ.) [Попонина Т.М., Попонина Ю.С., Гундерина К.И., Марков В.А. Состояние психического статуса и возможности его коррекции у больных с острым коронарным синдромом, ассоциированным с тревожно-депрессивными расстройствами. *Комплексные Проблемы Сердечно-сосудистых Заболеваний*. 2013;3:81-2].
56. Gajfullina R., Kim Z., Strel'cova L., et al. Agomelatine in the complex treatment of patients with coronary artery disease. *Vrach*. 2012;9:78-82. (In Russ.) [Гайфуллина Р., Ким З., Стрельцова Л., Мустафина Э., Хаятова Э., Павлова М. Вальдоксан в комплексном лечении больных ИБС. *Врач*. 2012;9:78-82].
57. Goodwin G.M., Boyer P., Emsley R., et al. Is it time to shift to better characterization of patients in trials assessing novel antidepressants? An example of two relapse prevention studies with agomelatine. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013;28(1):20-8.
58. Mihajlovičeva A.I., Januško P.S. Applications of agomelatine in the treatment of anxiety and depressive disorders in patients with unstable angina. *Bjulleten' Medicinskih Internet-konferencij*. 2014;4(4):401-4. (In Russ.) [Михайловичева А.И., Янушко П.С. Возможности применения агомелатина в терапии тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с нестабильной стенокардией. *Бюллетень Медицинских Интернет-конференций*. 2014;4(4):401-4].
59. Smeraldi E., Delmonte D. Agomelatine in depression. *Expert Opin Drug Saf*. 2013;12(6):873-80.
60. Kirpichenko A.A. The newest antidepressant agomelatine in the treatment of affective spectrum disorders. *Psihiatrija, Psihoterapija i Kliničeskaja Psihologija*. 2014;2(16):87-91. (In Russ.) [Кирпиченко А.А. Новейший антидепрессант агомелатин в лечении расстройств аффективного спектра. *Психиатрия, Психотерапия и Клиническая Психология*. 2014;2(16):87-91].
61. Stacenko M.E., Shilina N.N., Turkina S.V. Efficacy of agomelatine in the recovery phase of myocardial infarction in patients with type 2 diabetes, and anxiety and depressive disorders. *Psihiatrija i Psihofarmakoterapija*. 2012;14(6):8-13. (In Russ.) [Стаценко М.Е., Шилина Н.Н., Туркина С.В. Эффективность применения вальдоксана в восстановительном периоде инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и тревожно-депрессивными расстройствами. *Психиатрия и Психофармакотерапия*. 2012;14(6):8-13].
62. Medvedev V.E., Epifanov A.V. An innovative method of treatment of depression in patients with coronary heart disease. *Obozrenie Psihiatrii i Medicinskoj Psihologii im. V.M. Behtereva*. 2010;3:31-6. (In Russ.) [Медведев В.Э., Епифанов А.В. Инновационный метод терапии депрессий у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Обозрение Психиатрии и Медицинской Психологии им. В.М. Бехтерева*. 2010;3:31-6].
63. Heun R., Ahokas A., Boyer P., et al; Agomelatine Study Group. The efficacy of agomelatine in elderly patients with recurrent major depressive disorder: a placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(6):587-94.

About the Authors:

Natalia Yu. Shimohina – MD, PhD, Assistant, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases and Therapy, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky; Cardiologist, Krasnoyarsk Regional Inter-District Clinical Emergency Hospital named after N.S. Karpovich

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

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

Marina S. Chernyaeva – Assistant, 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

Сведения об авторах:

Шимохина Наталья Юрьевна – к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; врач-кардиолог КМКБСМП им. Н.С. Карповича

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

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

Черняева Марина Сергеевна – ассистент кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом последипломного образования, КрасГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

Антиагреганты в терапии фибрилляции предсердий: фокус на пожилых

Елена Андреевна Ушкалова*, Сергей Кенсаринович Зырянов,
Екатерина Владимировна Думченко

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

В современных руководствах по лечению фибрилляции предсердий (ФП) в качестве препаратов выбора для профилактики инсульта рекомендуют антикоагулянты, однако в реальной медицинской практике пожилым пациентам часто назначают антиагреганты. Обзор клинических и фармакоэпидемиологических исследований позволяет прийти к заключению, что риск, связанный с применением ацетилсалициловой кислоты (АСК) у пациентов в возрасте ≥ 75 лет, может превышать потенциальную пользу. Другие антиагреганты плохо изучены у больных ФП. Вопрос о назначении двойной антиагрегантной терапии (АСК+клопидогрел) может быть рассмотрен у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые не подходят для антикоагулянтной терапии по каким-либо другим причинам, помимо риска кровотечений, или у пациентов, отказывающихся принимать антикоагулянты. Комбинации антиагрегантов с варфарином или новыми пероральными антикоагулянтами не приводят к снижению риска развития инсульта по сравнению с монотерапией антикоагулянтами, но ассоциируются с более высоким риском кровотечений, поэтому не могут быть рекомендованы.

Ключевые слова: антиагреганты, пожилые пациенты, фибрилляция предсердий.

Для цитирования: Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Думченко Е.В. Антиагреганты в терапии фибрилляции предсердий: фокус на пожилых. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(1):124-128. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-124-128>

Antiplatelet Therapy of Atrial Fibrillation: Focus on the Elderly

Elena A. Ushkalova*, Sergei K. Zyryanov, Ekaterina V. Dumchenko

People's Friendship University of Russia. Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia

Current guidelines for the management of atrial fibrillation (AF) recommend using anticoagulants as first-line drugs for stroke prevention, but in real medical practice antiplatelet drugs are often prescribed to elderly patients. Review of clinical and pharmacoepidemiological studies allows us to conclude that risk associated with acetylsalicylic acid (ASA) use in patients ≥ 75 years can outweigh its potential benefit. Other antiplatelet drugs are poorly studied in patients with AF. Dual antiplatelet therapy (ASA + clopidogrel) can be prescribed to elderly patients with cardiovascular comorbidity who are deemed unsuitable candidates for anticoagulant therapy for reasons other than bleeding risk or those who refuse to take oral anticoagulants. Combined therapy of antiplatelet drugs with warfarin or new oral anticoagulants results in no reduction in stroke rate compared with anticoagulant monotherapy but is associated with increased risk of bleeding and can't be recommended.

Keywords: antiplatelet drugs, elderly patients, atrial fibrillation.

For citation: Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Dumchenko E.V. Antiplatelet Therapy of Atrial Fibrillation: Focus on the Elderly. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(1):124-128 (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-124-128>

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ushk@yandex.ru

Введение

Исторически антиагреганты рассматривались в качестве более безопасной альтернативы антикоагулянтам у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) с низким или умеренным риском развития инсульта [1, 2]. Несмотря на то, что в современных руководствах применение антиагрегантов не рекомендуется, в широкой медицинской практике они продолжают оставаться широко назначаемыми препаратами, особенно пациентам с высоким риском кровотечения, включая лиц пожилого и старческого возраста [3-7].

Эффективность и безопасность антиагрегантов у пациентов с фибрилляцией предсердий

Единственным антиагрегантом, относительно хорошо изученным в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) у больных с ФП, является ацетилсалициловая кислота (АСК). Низкие дозы АСК (≤ 100 мг/сут) существенно не снижали риск развития инсульта [8]. Данные об эффективности средних доз (> 100 мг и ≤ 300 мг) более противоречивы. В большинстве РКИ их применение ассоциировалось с небольшим снижением риска нефатального инсульта по сравнению с отсутствием лечения, но сопровождалось повышением риска серьезных внечерепных кро-

Received / Поступила: 30.11.2016

Accepted / Принята в печать: 03.02.2017

вотечений [8]. Согласно обобщенным данным 12 РКИ ($n=12963$), включенных в мета-анализа Hartetal, риск развития инсульта при применении АСК статистически незначимо снижается по отношению к плацебо на 19% [9], причем на полученные результаты значительное влияние оказало исследование (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study), в котором снижение риска инсульта у больных, получавших АСК, составило 42% (3,6% в год) [10].

В другом мета-анализе также не удалось продемонстрировать протективного действия АСК в отношении развития инсультов в целом и ишемических инсультов в частности, хотя она и вызывала снижение риска развития комбинированной конечной точки, включавшей инсульт, инфаркт миокарда и сердечно-сосудистую смерть, без увеличения риска кровотечений [11]. На риск развития инвалидирующего инсульта и смертность от всех причин АСК не влияла [9, 12].

В большом многоцентровом плацебоконтролируемом РКИ (более 7500 пациентов) было продемонстрировано преимущество комбинации АСК (75-100 мг) с клопидогрелом (75 мг) перед монотерапией АСК [13]. В течение 3,6 лет наблюдения в группе комбинированной терапии наблюдалось значительное снижение частоты инсультов (2,4% против 3,3%; $p=0,001$), однако добавление клопидогрела к АСК сопровождалось существенным повышением частоты больших кровотечений (2,0% против 1,3%; $p=0,001$).

В сравнительных исследованиях с антикоагулянтами АСК существенно уступала по эффективности антагонистам витамина К. Варфарин и другие препараты этой группы позволяли предотвратить примерно на треть больше инсультов, инвалидирующих инсультов и других сосудистых осложнений, чем антиагреганты (преимущественно АСК), однако чаще вызывали внутричерепные кровотечения [11]. Так, по данным мета-анализа, включавшего 29 РКИ с участием 28044 пациентов с ФП (средний возраст 71 год), АСК снижала риск развития инсульта на 22%, в то время как варфарин – на 64% [8]. Относительный риск развития внутричерепных кровотечений в группе варфарина в 2 раза превышал таковой в группе АСК, хотя повышение абсолютного риска оказалось небольшим – 0,2-0,4% в год.

Отсутствие значимого влияния АСК на риск развития инсульта/тромбоэмболии у больных ФП было показано и в больших обсервационных исследованиях, основанных на данных реальной медицинской практики. Например, в когортном исследовании ($n=132372$), проведенном в Дании, не удалось продемонстрировать протективный эффект АСК в отношении инсульта/тромбоэмболии у пациентов с неклапанной ФП, а риск развития кровотечений при применении АСК не отличался от такового при применении варфарина [14]. Авто-

ры исследования пришли к выводу, что АСК не должна использоваться ни у каких категорий пациентов с ФП.

Более того, результаты некоторых исследований предполагают, что АСК может даже повышать риск развития ишемического инсульта у больных с ФП. Так, в ретроспективном исследовании (115185 пациентов; 58671 получали АСК и 56514 – не получали антитромботической терапии), основанном на данных Шведского национального регистра пациентов, при применении АСК наблюдалась тенденция к повышению риска развития ишемического инсульта и тромбоэмболических осложнений по сравнению с отсутствием антитромботической терапии [15]. Пользу от применения АСК не удалось выявить ни в одной возрастной группе (<65 лет, 65-74 лет, ≥ 75 лет, ≥ 80 лет). Из-за тенденции к повышенному риску развития ишемического инсульта, транзиторной ишемической атаки и сердечно-сосудистой смерти при применении АСК по сравнению с отсутствием лечения было досрочно прервано РКИ с участием японских пациентов с низким риском развития инсульта [16].

Кроме того, АСК не продемонстрировала существенных преимуществ перед антагонистами витамина К с точки зрения риска развития геморрагических осложнений. По данным мета-анализов повышение риска развития кровотечения при применении антагонистов витамина К по сравнению с АСК было невысоким [9, 11, 17-19], а в исследованиях с хорошим контролем антикоагулянтного эффекта [время нахождения значений МНО в терапевтическом диапазоне (TTR) >65%] риск кровотечений при применении варфарина не отличался от такового при применении АСК [20, 21].

Комбинация низких доз АСК с клопидогрелом также существенно уступала по эффективности антагонистам витамина К. Например, в большом исследовании ACTIVEW с участием более 6500 пациентов с высоким риском было прервано досрочно в связи с явными преимуществами варфарина, который снижал риск развития инсульта на 42% по сравнению с комбинацией АСК и клопидогрела (3,93 против 5,60% в год), не приводя к повышению частоты развития больших кровотечений или смертности [13].

Сравнительные исследования АСК с новыми пероральными антикоагулянтами (НОАК) более ограничены. Однако результаты систематических обзоров и сетевых мета-анализов, в которых проводилось не прямое сравнение антиагрегантов с НОАК, позволяют предположить, что первые значительно уступают по эффективности практически всем новым антикоагулянтам и не имеют выраженных преимуществ перед ними в отношении риска развития кровотечений [8, 12, 22]. Так, согласно результатам сетевого мета-анализа 16 РКИ ($n=96826$) все НОАК (за исключением низких доз эдок-

сабана) превосходили по эффективности предотвращения всех типов инсульта и ишемического инсульта как монотерапию АСК, так и ее комбинацию с клопидогрелом [22]. При этом преимущества перед АСК с точки зрения влияния на общую смертность больных ФП были выявлены только для апиксабана и низких доз эдоксабана.

Риск больших кровотечений при применении всех НОАК, за исключением дабигатрана в дозе 150 мг и ривароксабана, был ниже, чем при применении комбинации АСК с клопидогрелом. Комбинация АСК с клопидогрелом также ассоциировалась с более высоким риском внутричерепных кровотечений, чем варфарин [22].

Явное преимущество апиксабана (5 мг 2 р/сут) перед АСК (81-324 мг/сут) с точки зрения эффективности (снижение риска инсульта или системной эмболии на 55%; $p < 0,001$) при сопоставимом риске развития кровотечения (1,4 против 1,2% в год) было выявлено и в большом многоцентровом исследовании AVERROES с участием 5599 пациентов ФП (средний возраст 70 лет) [23]. Кроме того, апиксабан по сравнению с АСК приводил к значимому снижению риска первой госпитализации пациентов с ФП в связи с сердечно-сосудистыми причинами (12,6% в год против 15,9% в год; $p < 0,001$).

Таким образом, монотерапия АСК и ее комбинация с клопидогрелом не имеют преимуществ перед пероральными антикоагулянтами, в связи с чем их применение в последних европейских руководствах не рекомендуется [24, 25].

Добавление антиагреганта к варфарину у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений также не позволяет снизить риск развития инсульта или системной эмболии по сравнению с монотерапией варфарином, но приводит к повышению риска кровотечения [26]. Причем клопидогрел ассоциируется с более высоким риском геморрагических осложнений, чем АСК [27]. При комбинировании АСК (300-325 мг/сут) с низкой дозой варфарина (1,25 мг/сут или целевой уровень МНО между 1,2 и 1,5), риск заболеваемости и смертности существенно превышал таковой при применении варфарина в полной дозе (МНО – 2-3) [28], поэтому такой комбинации рекомендуется избегать [29].

Также не удалось продемонстрировать дополнительную пользу от добавления антиагрегантов к НОАК. В мета-анализе 4 РКИ (42411 пациентов, получавших апиксабан, ривароксабан, дабигатран или эдоксабан, 33,4% из которых также получали АСК или другой антиагрегант), частота тромбоэмболических осложнений не различалась в группе моно- и комбинированной терапии [относительный риск 1,02; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,90-1,15], а риск развития кровотечения

при добавлении антиагреганта значительно повышался [30]. Однако доля пациентов с кровотечениями в группе НОАК+антиагрегант (9,4%) была меньше, чем в группе варфарин+антиагрегант (11,8%). Авторы более крупного систематического обзора, включавшего 53 исследования разного дизайна, в том числе 11 РКИ, пришли к заключению, что в настоящее время недостаточно доказательств пользы от добавления антиагрегантов к антикоагулянтам, но рекомендовали проведение дальнейших исследований у больных ФП с высоким риском тромбоэмболических осложнений [31].

Соотношение польза/риск антиагрегантов у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий

В мета-анализе индивидуальных данных 8932 участников 12 РКИ было показано, что возраст является независимым фактором риска развития у больных ФП неблагоприятных исходов, включая ишемический инсульт [отношение рисков (ОР) 1,45 на каждые 10 лет; 95% ДИ 1,26-1,66], серьезное кровотечение (ОР 1,61; 95% ДИ 1,47-1,77) и сердечно-сосудистое событие (ОР 1,43; 95% ДИ 1,33-1,53) [32]. Кроме того, этот мета-анализ продемонстрировал значительное ($p=0,01$) снижение с возрастом относительной пользы антиагрегантов в отношении профилактики инсульта, в то время как влияние антикоагулянтов из группы антагонистов витамина К на любой исход в разных возрастных группах существенно не различалось.

Снижение с возрастом профилактического эффекта антиагрегантов по отношению к антагонистам витамина К было показано и в другом мета-анализе: если у пациентов 65 лет варфарин позволял предотвратить на 5,5 случаев на 1000 пациенто-лет больше, чем АСК, то у пациентов старше 75 лет – на 15 случаев больше [17].

Сравнительная эффективность и безопасность применения АСК с варфарином у пациентов в возрасте 75 лет и старше изучались и в других РКИ, не включенных в эти мета-анализы. В наиболее крупном исследовании BAFTA (The Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged) ($n=973$; средний возраст – 81,5 лет) варфарин существенно (на 52%) превосходил АСК по способности предотвращения фатального или инвалидизирующего инсульта и артериальной эмболии (1,8 против 3,8%/в год; ОР=0,48) [12]. Риск больших кровотечений в целом не различался между группами, однако среди пациентов старше 85 лет ежегодная частота больших кровотечений была существенно выше в группе АСК, чем в группе варфарина (3,7% против 2,9%). Аналогичные результаты получены в небольшом исследовании WASPO (Warfarin versus Aspirin for Stroke Prevention in Octogenarians) с участием пациентов ≥ 80 лет [33]. АСК значительно уступала по эффек-

тивности варфарину и вызывала достоверно больше нежелательных явлений (33 vs 6%, $p \leq 0,002$), включая серьезные кровотечения.

Согласно результатам мета-анализа 3 РКИ АСК (150-300 мг/сут) не имеет преимуществ перед антагонистами витамина К у пациентов с неклапанной ФП >75 лет с точки зрения снижения частоты ишемического инсульта, системной эмболии или сосудистой смертности даже в случае применения наименее эффективных низкоинтенсивных режимов антикоагуляции (фиксированные дозы варфарина 1,25 мг/сут, аценокумарола 1,0 мг/сут или МНО < 1,6) и ассоциируется с более высокой смертностью от всех причин [34].

По мнению авторов большого ($n = 1585$) обсервационного исследования применение АСК вместо антикоагулянтов у очень пожилых людей (≥ 85 лет) подвергает их значительному риску развития кровотечения при минимальной пользе или отсутствии таковой с точки зрения профилактики инсульта [35], а анализ данных Шведского национального регистра пациентов позволяет предположить, что гериатрические пациенты, которые не подходят для терапии пероральными антикоагулянтами, могут получить бóльшую пользу от отсутствия антитромботической терапии, чем от применения АСК [15].

Другие антиагреганты плохо изучены у больных с ФП. Монотерапия клопидогрелом практически не изучалась в адекватных клинических исследованиях. Кроме того, эффективность клопидогрела зависит от множественных факторов, влияющих на метаболизм, в том числе генетических, а также от коморбидности и приема сопутствующих ЛС, что особенно актуально для лиц пожилого возраста [36]. Комбинация низких доз АСК и клопидогрела уступает по эффективности антагонистам витамина К и НОАК и ассоциируется с более высоким риском кровотечений [22]. Ее применение так же, как и монотерапия антиагрегантами в последние годы не рекомендуется, однако некоторые эксперты считают, что эту комбинацию можно назначить пожилым пациентам с сопутствующим сердечно-сосудистыми заболе-

ваниями, которые не подходят для антикоагулянтной терапии по каким-либо другим причинам, помимо риска кровотечений, или пациентам, которые отказываются принимать антикоагулянты, объяснив им, что данный режим терапии уступает антикоагулянтам по эффективности предотвращения инсульта и сопряжен с аналогичным риском кровотечения [29,38,39].

Прасургел, согласно инструкции по медицинскому применению, не рекомендован лицам 75 лет и старше в связи с тем, что в клинических исследованиях у этих пациентов наблюдался более высокий риск развития кровотечения, включая летальные. Применение тиклопидина у пожилых не рекомендуется в европейских критериях START/STOPP по рациональному применению ЛС у пожилых из-за с высокого риска развития нежелательных реакций [40].

Заклучение

Таким образом, эффективность АСК в качестве ЛС для профилактики инсульта у пациентов с ФП в целом невысокая, а у лиц в возрасте 75 лет и старше риск от ее применения может превышать пользу. Другие антиагреганты в виде монотерапии практически не изучены у больных ФП, применение некоторых из них (например, прасургела и тиклопидина) не рекомендовано пожилым. Вопрос о назначении двойной антиагрегантной терапии (АСК+клопидогрел) может быть рассмотрен у пациентов с сопутствующим сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые не могут или отказываются принимать антикоагулянты. Комбинации антиагрегантов с варфарином или НОАК не приводят к повышению эффективности предотвращения инсульта, но ассоциируются с более высоким риском кровотечений, поэтому в настоящее время не могут быть рекомендованы.

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. Pugh D., Pugh J., Mead G.E. Attitudes of physicians regarding anticoagulation for atrial fibrillation: a systematic review. *Age and ageing*. 2011;40(6):675-83.
2. Singer D.E., Albers G.W., Dalen J.E., et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6Suppl):546S-592S.
3. Lip G.Y., Laroche C., Dan G.A., et al. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. *Europace*. 2014;16(3):308-19.
4. Hsu J.C., Maddox T.M., Kennedy K., et al. Aspirin Instead of Oral Anticoagulant Prescription in Atrial Fibrillation Patients at Risk for Stroke. *J Am Coll Cardiol*. 2016 ;67(25):2913-23.
5. Ben Freedman S., Gersh B.J., Lip G.Y. Misperceptions of aspirin efficacy and safety may perpetuate anticoagulant underutilization in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36:653-6.
6. Bajorek B., Magin P.J., Hilmer S., Krass I. Utilization of antithrombotic therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: a cross-sectional baseline analysis in general practice. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(4):432-40.
7. Linchak R.M., Kompanietz O.G., Nedbaikin A.M., et al. What are the realities of antithrombotic therapy prescribing and control in out-patient practice? *Kardiologia*. 2015;55(6):34-9. (In Russ.) [Линчак Р.М., Компаниец О.Г., Недбайкин А.М. и др. Каковы реалии назначения и контроля антитромботической терапии при фибрилляции предсердий в амбулаторной практике? *Кардиология*. 2015;55(6):34-9].
8. Antithrombotic Agents for the Prevention of Stroke and Systemic Embolism in Patients With Atrial Fibrillation [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2013 Mar. CADTH Therapeutic Reviews. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0060523/>. Checked by Feb 10, 2017.
9. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of internal medicine*. 2007;146(12):857-67.
10. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation study. Final results. *Circulation*. 1991;84(2):527-39.

11. Aguilar M., Hart R., Pearce L.A. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD006186.
12. Cameron C., Coyle D., Richter T., et al. Systematic review and network meta-analysis comparing antithrombotic agents for the prevention of stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation. *BMJ Open.* 2014;4(6):e004301.
13. ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;360:2066-78.
14. Olesen J.B., Lip G.Y., Lindhardsen J., et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thrombosis and Haemostasis.* 2011;106(4):739-49.
15. Sjalander S., Sjalander A., Svensson P.J., Friberg L. Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. *Stroke.* 2009;40:1410-6.
16. Sato H., Ishikawa K., Kitabatake A., et al. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke.* 2006;37(2):447-51.
17. Segal J.B., McNamara R.L., Miller M.R., et al. Prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. A meta-analysis of trials of anticoagulants and antiplatelet drugs. *J Gen Intern Med.* 2000;15:56-67.
18. Andersen L.V., Vestergaard P., Deichgraeber P., et al. Warfarin for the prevention of systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: a meta-analysis. *Heart.* 2008;94:1607-13.
19. Zhang J.T., Chen K.P., Zhang S. Efficacy and safety of oral anticoagulants versus aspirin for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(4):e409.
20. Vazquez F.J., Gonzalez J.P., LeGal G., et al. Risk of major bleeding in patients receiving vitamin K antagonists or low doses of aspirin. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2016;138:1-6.
21. Warkentin A.E., Donadini M.P., Spencer F.A., et al. Bleeding risk in randomized controlled trials comparing warfarin and aspirin: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2012;10(4):512-20.
22. Tawfik A., Bielecki J.M., Krahn M., et al. Systematic review and network meta-analysis of stroke prevention treatments in patients with atrial fibrillation. *Clin Pharmacol.* 2016;8:93-107.
23. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C., et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364(9):806-17.
24. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-2962.
25. Hobbs F.R., Taylor C.J., Jan Geersing G., et al. European Primary Care Cardiovascular Society (EPCCS) consensus guidance on stroke prevention in atrial fibrillation (SPAF) in primary care. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(5):460-73.
26. Flaker G.C., Gruber M., Connolly S.J., et al. Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials. *Am Heart J.* 2006;152(5):967-73.
27. Dentali F., Riva N., Crowther M., et al. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation.* 2012;126(20):2381-91.
28. [No authors listed.]. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet.* 1996;348:633.
29. Manning W.J., Singer D.E., Lip G.Y.H. Atrial fibrillation: Anticoagulant therapy to prevent embolization. UpToDate. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/atrial-fibrillation-anticoagulant-therapy-to-prevent-embolization>. Checked by Feb 10, 2017.
30. Kumar S., Danik S.B., Altman R.K., et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Antiplatelet Therapy for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiol Rev.* 2016;24(5):218-23.
31. Lane D.A., Raichand S., Moore D., et al. Combined anticoagulation and antiplatelet therapy for high-risk patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2013;17(30):1-188.
32. vanWalraven C., Hart R.G., Connolly S., et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke.* 2009;40(4):1410-6.
33. Rash A., Downes T., Portner R., et al. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing.* 2007;36:151-6.
34. Vazquez F.J., Gonzalez J.P., Gándara E. Aspirin compared to low intensity anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation. A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142222.
35. Eckman M.H., Lip G.Y., Wise R.E., et al. Using an atrial fibrillation decision support tool for thromboprophylaxis in atrial fibrillation: effect of sex and age. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(5):1054-60.
36. Sarafoff N., Byrne R. A., Sibbing D. Clinical use of clopidogrel. *Current Pharmaceutical Design.* 2012;18(33):5224-39.
37. Diagnostics and Treatment of Atrial Fibrillation. Russian Guidelines. Moscow: VNOA and ACVS; 2012. (In Russ.) Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Национальные рекомендации. М.: ВНОА и АССС; 2012.
38. Edholm K., Ragle N., Rondina M.T. Antithrombotic management of atrial fibrillation in the elderly. *Med Clin North Am.* 2015;99(2):417-30.
39. Fernández S.C., Formiga F., Camafort M. Antithrombotic treatment in elderly patients with atrial fibrillation: a practical approach. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2015;15:143.
40. 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(N2):213-8.

About the Authors:

Elena A. Ushkalova – MD, PhD, Professor, Chair of General and Clinical Pharmacology, People's Friendship University of Russia
Sergei K. Zyryanov – MD, PhD, Professor, Head of Chair of General and Clinical Pharmacology, People's Friendship University of Russia
Ekaterina V. Dumchenko – MD, PhD Student, Chair of General and Clinical Pharmacology, People's Friendship University of Russia

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
Думченко Екатерина Владимировна – аспирант кафедры общей и клинической фармакологии РУДН

Схема совместного назначения статинов и урсодезоксихолевой кислоты пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и сопутствующей неалкогольной жировой болезнью печени: проблемы практического применения

Сергей Николаевич Бельдиев*

Тверской государственный медицинский университет. Россия 170100, Тверь, ул. Советская, 4

Отечественные врачи нередко опасаются назначать статины пациентам высокого сердечно-сосудистого риска с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и другими заболеваниями гепатобилиарной системы, особенно в тех случаях, когда у пациента выявляется повышенный уровень сывороточных трансаминаз. Чтобы расширить применение статинов у данной категории больных, в 2014 г. была разработана схема совместного назначения статинов и урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), включенная в 2016 г. в российские клинические рекомендации по диагностике и лечению НАЖБП. В рекомендациях, наряду со схемой, приводятся результаты клинических исследований, в которых продемонстрированы гепатопротективные, гиполипидемические и антиатерогенные эффекты УДХК у пациентов с НАЖБП. В настоящей работе представлен критический обзор этих исследований, а также обсуждаются положения схемы, которые могут способствовать неоправданно отсроченному назначению и недостаточно интенсивному применению статинов у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и сопутствующей НАЖБП.

Ключевые слова: статины, урсодезоксихолевая кислота, высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, неалкогольная жировая болезнь печени, дислипидемия, трансаминазы, безопасность терапии.

Для цитирования: Бельдиев С.Н. Схема совместного назначения статинов и урсодезоксихолевой кислоты пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и сопутствующей неалкогольной жировой болезнью печени: проблемы практического применения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(1):129-135. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-129-135>

Scheme for Combined Use of Statins and Ursodeoxycholic Acid in Patients with a High Risk of Cardiovascular Events and Concomitant Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Problems of Practical Application

Sergey N. Bel'diev*

Tver State Medical University. Sovetskaja ul. 4, Tver, 170100 Russia

Russian physicians often afraid to use statins in patients with high cardiovascular risk and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) or other hepatobiliary diseases, especially in cases when elevated levels of serum transaminases are detected. To expand the use of statins in these patients, a scheme of statins and ursodeoxycholic acid (UDCA) co-administration was developed in 2014 and subsequently in 2016 it was included into the Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of NAFLD. In addition to the scheme, the guidelines contain the results of clinical trials that demonstrated hepatoprotective, lipid-lowering and anti-atherogenic effects of UDCA in patients with NAFLD. This paper presents a critical review of these trials, as well as it discusses the points of the scheme, which may contribute to unduly delayed prescribing and insufficiently intensive use of statins in patients with high risk of cardiovascular complications and associated NAFLD.

Keywords: statins, ursodeoxycholic acid, high risk of cardiovascular diseases, non-alcoholic fatty liver disease, dyslipidemia, transaminase, safety of therapy.

For citation: Bel'diev S.N. Scheme for Combined Use of Statins and Ursodeoxycholic Acid in Patients with a High Risk of Cardiovascular Events and Concomitant Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Problems of Practical Application. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(1):129-135 (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-129-135>

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): sbeldiev@yandex.ru

Введение

Согласно результатам недавно проведенного опроса отечественных врачей терапевтических специальностей более половины из них предпочитают воздерживаться от назначения статинов пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующи-

ми болезнями печени, особенно если последние сопровождаются повышением активности сывороточных трансаминаз [1]. Вместе с тем в российском многоцентровом исследовании РАКУРС показано, что в повседневной клинической практике вполне реально добиться более широкого назначения статинов пациентам с заболеваниями печени, а одним из доступных путей решения данной проблемы является сочетанное применение статинов с урсодезоксихолевой кислотой

Received / Поступила: 27.07.2016

Accepted / Принята в печать: 28.09.2016

(УДХК), предотвращающей прирост активности трансаминаз в ответ на прием статинов [2, 3].

С учетом результатов исследования РАКУРС в методических рекомендациях для врачей первичного звена «Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития» (2014) [4] предложена следующая схема совместного назначения статинов и УДХК пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и сопутствующей патологией печени:

«Если у пациента уровень трансаминаз более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы (ВГН), то рекомендуется начинать лечение с назначения УДХК в дозе 15 мг/кг массы тела в течение 3-х мес. После снижения уровня трансаминаз рекомендуется присоединить к терапии статины. Доза статинов может быть меньше рекомендуемой. Совместное назначение статинов и УДХК позволяет добиться нормализации показателей липидного спектра без повышения уровня трансаминаз. Если же уровень трансаминаз не превышает трех норм, то пациентам с патологией печени (в том числе неалкогольной жировой болезнью печени и неалкогольным стеатогепатитом) с высоким уровнем общего холестерина (ХС) и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) можно сразу назначить комбинированную терапию: статин+УДХК 15 мг/кг массы тела курсом от 3 до 6 мес или до нормализации уровня трансаминаз» [4]. В методических рекомендациях отмечается, что совместное применение статинов и УДХК не только сопровождается снижением уровня трансаминаз, но и приводит к более существенному, по сравнению с монотерапией статинами, снижению показателей общего ХС и ХС ЛПНП [4].

В 2016 г. опубликованы клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [5]. Последняя в настоящее время является самым распространенным заболеванием печени и регистрируется более чем у 1/3 взрослого населения Российской Федерации [6]. В рекомендациях процитирована вышеприведенная схема совместного назначения статинов и УДХК. При этом отмечается, что УДХК у пациентов с НАЖБП не только «приводит к уменьшению выраженности стеатоза, эффектов липотоксичности и, согласно некоторым данным, фиброза печени», но также «дает метаболический эффект, способствуя нормализации липидного спектра, уменьшает инсулинорезистентность и приводит к уменьшению толщины комплекса интима-медиа» [5].

Учитывая значительную распространенность НАЖБП, ее частое сочетание с дислипидемией, сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями мож-

но ожидать, что с выходом в свет рекомендаций по диагностике и лечению НАЖБП схема совместного назначения статинов и УДХК будет все шире использоваться в повседневной клинической практике. В связи с этим представляется целесообразным подробно рассмотреть некоторые положения схемы, которые, на наш взгляд, могут оказаться препятствием для своевременного назначения статинов в адекватных дозах пациентам с высоким риском ССО и сопутствующей НАЖБП.

Продолжительность монотерапии урсодезоксихолевой кислотой

В соответствии со схемой у пациентов с исходным уровнем трансаминаз >3 ВГН рекомендуется начинать лечение с назначения УДХК 15 мг/кг/сут в течение 3 мес. После снижения трансаминаз рекомендуется присоединить к терапии статины.

Приведенное положение может быть воспринято врачами как рекомендация добавлять статины к УДХК не ранее чем через 3 мес от начала ее приема. Основанием именно для такой трактовки является разработанный в помощь практикующему врачу «Алгоритм диагностики и лечения нарушений липидного обмена у больных с метаболическим синдромом» (соавт. В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, Е.Л. Буеверова) [7, 8]. Согласно алгоритму «у больных с метаболическим синдромом и неалкогольным стеатогепатитом в случае повышения уровня сывороточных трансаминаз более чем в 2 раза целесообразно назначение УДХК в дозе 15 мг/кг; через 3 мес терапии рекомендуется добавление симвастатина в дозе 40 мг/сут» [7, 8].

Продление срока монотерапии УДХК до 3 мес может восприниматься как вполне приемлемое еще и потому, что в рекомендациях по диагностике и лечению НАЖБП неоднократно, со ссылками на клинические исследования, подчеркивается позитивное влияние УДХК на показатели, определяющие риск развития ССО, такие как общий ХС, ХС ЛПНП и толщина интима-медиа (ТИМ) [5]. В результате врач может предположить, что УДХК сама по себе, даже без сочетания со статинами, способствует снижению риска ССО у пациентов с НАЖБП и, следовательно, нет острой необходимости спешить с добавлением к лечению статинов.

Такое предположение вряд ли бы возникло, если бы результаты клинических исследований были представлены в рекомендациях более подробно и при этом сопровождалось характеристикой методологических достоинств (или недостатков) каждого из исследований. Например, из трех процитированных в рекомендациях исследований эффективности монотерапии УДХК у пациентов с НАЖБП наиболее безупречным в методическом отношении является многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, проведен-

ное V. Ratziu и соавт. [9]. В рекомендациях сообщается, что, согласно результатам этого исследования, у пациентов, принимавших в течение 12 мес УДХК в дозе 30 мг/кг, значительно снизилась активность трансаминаз в сравнении с таковой у больных, получавших плацебо [5]. Вместе с тем в рекомендациях не приводятся полученные в этом же исследовании данные о том, что и в группе УДХК, и в группе плацебо показатели липидного спектра [общий ХС, ХС ЛПНП, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицериды] остались без изменений [9]. Характерно, что еще одно исследование УДХК при НАЖБП, аналогичное по дизайну (многочисленное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое), но более продолжительное (18 мес), тоже не выявило преимуществ высоких доз УДХК перед плацебо по влиянию на липиды сыворотки крови [10]. Однако в рекомендациях это исследование не упоминается.

Методическое качество двух других процитированных в рекомендациях исследований ниже, чем исследования V. Ratziu и соавт. Так, исследование M. Mueller и соавт. [11], охарактеризованное в рекомендациях как рандомизированное и контролируемое, являлось таковым лишь частично. В этом исследовании пациенты с морбидным ожирением за 3 нед до проведения бариатрической операции (шунтирование желудка) в рандомизированном порядке распределялись в группу открытого приема УДХК 20 мг/кг/сут или в контрольную группу наблюдения. Через 3 нед в полученных при проведении операции образцах печеночной и белой жировой ткани были выявлены изменения, свидетельствующие о благоприятных тканевых эффектах УДХК. Попутно было установлено, что в группе приема УДХК через 3 нед терапии, по сравнению с исходным уровнем снизились сывороточные концентрации общего ХС и ХС ЛПНП при одновременном повышении уровня триглицеридов и отсутствии динамики ХС ЛПВП [11]. Поскольку соответствующие показатели в контрольной группе через 3 нед наблюдения не оценивались, исследование M. Mueller и соавт. в этой своей части не может рассматриваться как рандомизированное и контролируемое, а относится к категории «исследование до и после вмешательства» [12], что снижает достоверность полученных в нем данных о влиянии УДХК на показатели липидного спектра крови.

Недостаточно убедительными выглядят и результаты исследования B.D. Ozel Coskun и соавт. [13], которое в рекомендациях по диагностике и лечению НАЖБП ошибочно (по-видимому, вследствие опечатки) представлено как «проведенное V. Ratziu и соавт.» [5]. В этом исследовании, тоже принадлежащем к категории «до и после вмешательства», у пациентов с НАЖБП, получавших УДХК по 15 мг/кг/сут, через 6 мес терапии со-

держание в крови общего ХС, ХС ЛПНП, триглицеридов и аполипопротеина В оставалось без изменений по отношению к исходному уровню. В то же время выявлено умеренное повышение ХС ЛПВП и аполипопротеина А1 (соответственно, на 6% и 6,5% от исходных значений) [13]. Несмотря на сравнительно скромные положительные сдвиги в липидном спектре крови, отмечено выраженное уменьшение средней ТИМ каротидных артерий: с $0,56 \pm 0,15$ мм исходно до $0,47 \pm 0,12$ мм по окончании исследования, т.е. в среднем на 0,09 мм за 6 мес лечения [13].

Результат более чем впечатляющий, если учесть, что, например, в исследовании ARBITER применение аторвастатина по 80 мг/сут приводило к двукратному снижению ХС ЛПНП, при этом средняя ТИМ каротидных артерий уменьшалась через 6 мес терапии на 0,016 мм, а через год – на 0,034 мм по отношению к исходным значениям [14]. Можно также вспомнить исследование ARBITER 2, в котором прием никотиновой кислоты по 1000 мг/сут приводил к приросту ХС ЛПВП на 21%, при этом через год терапии средняя ТИМ каротидных артерий оказалась только на 0,03 мм меньше, чем в группе плацебо [15]. Примечательно, что в обоих этих исследованиях оценка каротидных ультрасонограмм осуществлялась с использованием «слепого» метода [14, 15], тогда как исследование B.D. Ozel Coskun и соавт. было открытым [13]. Возможно, это привнесло некоторый субъективизм в интерпретацию каротидных ультрасонограмм, зарегистрированных до и после лечения. Не исключено также, что измерение ТИМ выполнялось недостаточно корректно, на что указывают авторы критического отклика, опубликованного некоторое время спустя в том же журнале [16], что и само исследование B.D. Ozel Coskun и соавт.

Таким образом, результаты рассмотренных выше исследований не дают основания уверенно утверждать, что у пациентов с НАЖБП монотерапия УДХК оказывает позитивное влияние на показатели, определяющие риск развития ССО. Следовательно, у пациентов с НАЖБП и уровнем трансаминаз >3 ВГН при наличии высокого риска ССО целесообразно свести к минимуму промежуток времени между началом приема УДХК и последующим присоединением к терапии статинов.

Насколько малым может быть этот промежуток? В работе О.Н. Корнеевой и О.М. Драпкиной показано, что у больных с метаболическим синдромом и НАЖБП с исходным уровнем трансаминаз >3 ВГН назначение УДХК в дозе 15 мг/кг в сутки уже через 3 нед приводило к снижению активности трансаминаз, что позволило добавить к лечению симвастатин [17].

По-видимому, промежуток может быть еще короче, о чем косвенно свидетельствуют результаты многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования J.H. Lewis и со-

авт. [18]. В этом исследовании оценивалась безопасность правастатина в максимальной суточной дозе (80 мг) у пациентов с гиперхолестеринемией и сопутствующими хроническими компенсированными заболеваниями печени, в основном с НАЖБП. Критерием небезопасности считался прирост активности трансаминаз в 2 раза или более от исходного уровня. Оказалось, что такой прирост регистрировался в группе правастатина реже, чем в группе плацебо, причем данная тенденция прослеживалась и у пациентов с исходно нормальным, и у пациентов с исходно повышенным уровнем трансаминаз, включая тех, у кого исходный уровень превышал 3 ВГН. Авторы приходят к заключению, что высокие дозы правастатина у пациентов с хроническими компенсированными заболеваниями печени вполне безопасны [18].

Резонно предположить, что назначение любых других статинов пациентам с НАЖБП и уровнем трансаминаз >3 ВГН, но уже не в виде монотерапии, а под «прикрытием» УДХК, должно быть как минимум столь же безопасным, как назначение правастатина в исследовании J.H. Lewis и соавт. и, следовательно, начинать терапию статинами можно одновременно с началом приема УДХК.

На практике формальным основанием для отказа от столь раннего присоединения статинов к УДХК может служить запрет на их применение при уровне трансаминаз >3 ВГН, который содержится в официальных инструкциях к некоторым статинам, а также в российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена (V пересмотр; 2012). Так, в отечественной инструкции к розувастатину среди противопоказаний к применению препарата значится «любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с ВГН» [19], а в рекомендациях V пересмотра отмечается, что статины противопоказаны при гиперферментемии (повышении активности трансаминаз >3 ВГН) любой этиологии [20].

Вместе с тем в отечественной инструкции к аторвастатину противопоказанием к применению препарата считается не любое повышение трансаминаз >3 ВГН, а повышение трансаминаз >3 ВГН неясного генеза [21]. Весьма похожая формулировка содержится и в инструкции к симвастатину: назначение препарата противопоказано при «стойком повышении активности трансаминаз в плазме крови неясной этиологии» [22]. Соответственно, при установленной этиологии (например, при наличии у пациента НАЖБП) повышение трансаминаз >3 ВГН уже не может рассматриваться как противопоказание к назначению статинов (за исключением случаев декомпенсированного цирроза печени или острой печеночной недостаточности). Именно такой точки зрения придерживаются эксперты нацио-

нальной липидной ассоциации США, как следует из доклада, опубликованного в 2014 г. [23].

Характерно, что и в российских рекомендациях по диагностике и лечению НАЖБП (2016), в отличие от рекомендаций по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена V пересмотра (2012), не содержится прямых указаний на недопустимость назначения статинов пациентам с уровнем трансаминаз >3 ВГН. Отмечается лишь, что «на стадии декомпенсированного цирроза печени статины не назначают», в то время как «пациентам с компенсированной функцией печени терапия статинами не противопоказана» [5]. Причем, как подчеркивается в рекомендациях, лабораторными признаками нарушения функции печени служат «снижение уровня альбумина и увеличение протромбинового времени, повышение уровня общего билирубина и международного нормализованного отношения», но не изолированное повышение активности трансаминаз, отражающее клеточную дистрофию и обычно не превышающее ВГН более чем в 4-5 раз [5].

Дозы статинов при совместном приеме с урсодезоксихолевой кислотой

В рекомендациях по диагностике и лечению НАЖБП отмечается, что в клинических исследованиях по применению статинов у пациентов с НАЖБП «наиболее хорошо изучены эффективность и безопасность симвастатина и аторвастатина в дозе 20-40 мг на ночь, а также правастатина, ловастатина, розувастатина» [5]. Немного далее говорится, что, согласно результатам российского мультицентрового исследования РАКУРС, «применение УДХК в сочетании со статинами приводит к более существенному снижению показателей общего ХС и ХС ЛПНП, чем монотерапия статинами» [5]. И наконец, вслед за изложением результатов исследования РАКУРС в рекомендациях приводится схема совместного назначения статинов и УДХК, из которой следует, что «доза статинов может быть меньше рекомендуемой» и «совместное назначение статинов и УДХК позволяет добиться нормализации показателей липидного спектра без повышения уровня трансаминаз» [5].

Исходя из приведенных положений, можно прийти к заключению, что для эффективной и безопасной коррекции дислипидемии у пациентов с НАЖБП и уровнем трансаминаз <3 ВГН оптимальным является сочетание УДХК со статинами в указанных дозах, причем последние могут быть и меньше.

Оправдано ли такое заключение? В 2015 г. опубликованы результаты дополнительного анализа данных исследования РАКУРС, из которых следует, что у пациентов с высоким риском ССО и сопутствующими заболеваниями печени (в основном НАЖБП) комбинированная терапия статинами и УДХК в течение 6 мес позволила достичь целевых значений ХС ЛПНП только в 31% слу-

чаев [24]. И это несмотря на то, что большинство участников исследования принимали самые мощные по гиполипидемической эффективности статины – аторвастатин либо розувастатин [24]. С другой стороны, результат вполне предсказуемый, если учесть, что в исследовании РАКУРС высокие дозы статинов назначались пациентам достаточно редко и при этом почти каждый пятый из них получал симвастатин [2, 24].

Кроме того, нельзя не учитывать, что исследование РАКУРС не предоставило бесспорных доказательств способности УДХК в комбинации со статинами оказывать дополнительный гиполипидемический эффект сверх того, который оказывает монотерапия статинами. Действительно, анализ данных исследования РАКУРС показал, что на момент его завершения в группе комбинированной терапии (статинов+УДХК) регистрировались более низкие уровни общего ХС и ХС ЛПНП, чем в группе монотерапии статинами [2, 3, 24]. Однако формирование групп для анализа осуществлялось ретроспективно, причем в группу монотерапии включались не только пациенты, принимавшие статины и не принимавшие УДХК, но также и те, кто в период исследования отказался от приема обоих препаратов [24]. Очевидно, что при таких условиях более низкие показатели общего ХС и ХС ЛПНП в группе комбинированной терапии могли быть обусловлены не столько действием УДХК, сколько более высокой частотой применения статинов, а возможно, и более высокими их дозами.

В ходе дополнительного анализа исследователи попытались устранить различия между группами с помощью статистической обработки методом Propensity Score Matching (сопоставления с помощью индекса соответствия), чтобы привести полученные данные к более высокому методическому уровню – уровню рандомизированного исследования [24]. При этом удалось уравнивать группы по возрасту, полу, индексу массы тела, окружности талии и большинству исходных биохимических показателей крови [24]. Однако частота приема статинов и их дозы при статистической обработке не принимались в расчет. В итоге без ответа остался вопрос, действительно ли УДХК усиливала гиполипидемическое действие статинов или ее прием был всего лишь маркером более высокой приверженности пациентов к выполнению врачебных рекомендаций, в первую очередь, рекомендаций по приему статинов.

Основанием для сомнений в способности УДХК потенцировать гиполипидемическое действие статинов являются результаты итальянского перекрестного исследования, более строгого в методическом отношении, хотя и меньшего по продолжительности и числу участников, чем исследование РАКУРС [25]. В данном исследовании не удалось обнаружить преимуществ комбинированной терапии (симвастатин 10 мг/сут+УДХК 10 мг/кг/сут) перед монотерапией (симвастатин 10

мг/сут) по влиянию на липиды сыворотки крови [25]. Результаты небольшого испанского исследования, в котором такие преимущества были выявлены [26], малобудительны ввиду серьезных методических нарушений, допущенных при его проведении [27].

Учитывая изложенное, в практической работе предпочтительно не возлагать особых надежд на гипохолестеринемическое действие УДХК, а исходить из предпосылки, что комбинация УДХК и небольших доз статинов не приведет к достижению целевых показателей ХС ЛПНП у большинства пациентов с высоким риском ССО и сопутствующей НАЖБП, в связи с чем большинству из них показано назначение УДХК в комбинации с наиболее эффективными статинами (аторвастатином или розувастатином) в максимальных суточных дозах.

Насколько безопасен столь «агрессивный» подход для пациентов с НАЖБП и повышенным уровнем трансаминаз? Согласно данным M.J. Tikkanen и соавт. [28] в исследовании IDEAL у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с умеренно повышенным уровнем трансаминаз (до 3 ВГН) аторвастатин в дозе 80 мг/сут несколько уступал по «печеночной безопасности» симвастатину в дозе 20-40 мг/сут. В частности, в группе аторвастатина через 3 мес от начала терапии отмечался прирост активности трансаминаз (в среднем на 10% от исходного уровня). Однако в последующие мес наблюдалась противоположная тенденция, в результате чего уже через год активность трансаминаз становилась ниже исходной и оставалась таковой на протяжении всех пяти лет исследования. В то же время, в группе симвастатина снижение активности трансаминаз (в среднем на 15% от исходного уровня) регистрировалось уже через 3 мес от начала терапии. Причем и в последующие мес, и на протяжении всего исследования активность трансаминаз оставалась не только ниже исходной, но и несколько ниже (в среднем на 4-5 МЕ/л), чем у пациентов, принимавших аторвастатин. Вместе с тем, аторвастатин вдвое эффективнее, чем симвастатин снижал уровень ХС ЛПНП, а частота ССО в группе аторвастатина через 5 лет терапии оказалась на 44% ниже, чем в группе симвастатина. Обобщая полученные данные, M.J. Tikkanen и соавт. приходят к заключению, что умеренное повышение активности трансаминаз не должно служить барьером для назначения статинов, даже в высоких дозах, пациентам с высоким риском ССО [28].

Следует добавить, что в упомянутом ранее исследовании V. Ratziu и соавт. у пациентов с НАЖБП и устойчиво повышенным уровнем трансаминаз прием УДХК по 30 мг/кг/сут приводил к снижению активности трансаминаз в среднем на 28% от исходных значений [9]. В исследовании IDEAL относительная величина транзитного повышения трансаминаз в ответ на прием

аторвастатина по 80 мг/сут составляла 10% [28], т.е. почти втрое меньше. Сопоставление приведенных показателей дает основание предполагать, что у пациентов с НАЖБП и повышенным уровнем трансаминаз прием УДХК даже в меньших дозах (например, по 15 мг/кг/сут, как это рекомендовано схемой) в дополнение к высоким дозам статинов способен полностью предотвратить транзиторный прирост трансаминаз, вызываемый высокими дозами статинов.

Заключение

Проведенные в последние годы в России исследования показывают, что число больных высокого сердечно-сосудистого риска, получающих статины, постепенно увеличивается, однако дозировки препаратов, как правило, остаются низкими или, в лучшем случае, достигают 50% от максимальных [29-31]. Исследователи констатируют, что сложившаяся практика весьма далека от той, которую предлагают современные клинические рекомендации [29-31].

Приведенные в настоящей работе примеры показывают, что одной из причин недостаточно активного

применения статинов могут быть и сами рекомендации, не всегда последовательно и бескомпромиссно отстаивающие приоритетное значение своевременной и высокоинтенсивной терапии статинами для профилактики осложнений атеросклероза у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.

Учитывая нередкое наличие у таких пациентов неалкогольной жировой болезни печени, а также достаточно распространенное среди врачей и пациентов мнение о «гепатотоксичности» статинов, представляются целесообразными разработка и внедрение в практику рекомендаций, детально освещающих вопросы гиполипидемической терапии у кардиологических больных с патологией печени. Появление такого рода рекомендаций могло бы способствовать более эффективному применению статинов в повседневной клинической практике.

Конфликт интересов. Чтение лекций для Гедеон Рихтер и Санофи-Авентис.

Disclosures. S.N. is a lecturer for Gedeon Richter and Sanofi-Aventis.

References / Литература

- Martsevich SY, Lerman OV, Kutishenko NP, Suvorov AY. The problem of statin use in patients with cardiovascular diseases and concomitant liver diseases. What do practicing physicians think about it? *Ration Pharmacother Cardiol.* 2015;11(2):167-9. (In Russian) [Марцевич С.Ю., Лерман О.В., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю. Проблема назначения статинов больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующими болезнями печени. Что о ней думают практические врачи? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(2):167-9]. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-3-325-330
- Martsevich SY, Kutishenko NP, Drozdova LY, et al. Study of ursodeoxycholic acid influence on efficacy and safety of statin therapy in patients with diseases of the liver, gall bladder and/or biliary tract (The RAKURS study). *Ration Pharmacother Cardiol.* 2014;10(2):147-52. (In Russian) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю. и др. Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование РАКУРС). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(2):147-52]. doi: 10.20996/1819-6446-2014-10-2-147-152
- Martsevich SY, Kutishenko NP, Drozdova LY, et al. Ursodeoxycholic acid-enhanced efficiency and safety of statin therapy in patients with liver, gallbladder, and/or biliary tract diseases: The RAKURS study. *Ter Arkhiv.* 2014;12:48-52. (In Russian) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю. и др. Исследование РАКУРС: повышение эффективности и безопасности терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с помощью урсодезоксихолевой кислоты. Терапевтический Архив. 2014;12:48-52].
- Boytsov SA, Chuchalin AG, eds. Dispensary observation of patients with chronic non-communicable diseases and patients with a high risk of their development. Methodical recommendations. Moscow: Russian Society of noncommunicable disease prevention; 2014. Available at: <http://ropniz.ru/wp-content/uploads/2015/06/DMB.pdf>. Accessed by July 05, 2016. (In Russian) [Бойцов С.А., Чучалин А.Г., ред. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития: методические рекомендации. М.: Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний; 2014. Доступно на: <http://ropniz.ru/wp-content/uploads/2015/06/DMB.pdf>. Дата доступа: 05.07.2016].
- Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii.* 2016;26(2):24-42. (In Russian) [Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2016;26(2):24-42].
- Ivashkin VT, Drapkina OM, Mayev IV, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii.* 2015;25(6):31-41. (In Russian) [Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2015;25(6):31-41].
- Drapkina OM, Bueverova EL. Ursodeoxycholic acid: A therapeutic niche in an internist's practice. *Ter Arkh.* 2015;4:84-90. (In Russian) [Драпкина О.М., Бувеева Е.Л. Урсодезоксихолевая кислота: терапевтическая ниша в практике интерниста. Терапевтический Архив. 2015;4:84-90].
- Bueverova EL, Drapkina OM, Ivashkin VT. Disorders of lipid metabolism in patients with metabolic syndrome. *Rossiyskie Meditsinskie Vesti.* 2014;19(2):23-32. (In Russian) [Бувеева Е.Л., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Нарушения липидного обмена у больных с метаболическим синдромом. Российские Медицинские Вести. 2014;19(2):23-32].
- Ratziv V, de Ledinghen V, Oberti F, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2011;54(5):1011-9. doi: 10.1016/j.jhep.2010.08.030
- Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology.* 2010;52(2):472-9. doi: 10.1002/hep.23727
- Mueller M, Thorell A, Claudel T, et al. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity. *J Hepatol.* 2015;62(6):1398-404. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.034
- Guyatt G, Rennie D; eds. User's guides to the medical literature. A manual for evidence-based clinical practice. Moscow: Media Sfera; 2003. (In Russian) [Гайятт Г., Ренни Д.; ред. Путеводитель читателя медицинской литературы. Принципы клинической практики, основанной на доказанном. М.: Медиа Сфера; 2003].
- Ozel Coskun BD, Sursoy M, Gurses S, et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(2):142-9. doi: 10.1097/MEG.0000000000000264
- Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, et al. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation.* 2002;106(16):2055-60. doi: 10.1161/01.CIR.0000034508.55617.65
- Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, et al. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation.* 2004;110(23):3512-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000148955.19792.8D
- Ozturk K, Uygun A, Demirci H, Bagci S. Effect of ursodeoxycholic acid on atherosclerosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(7):865. doi: 10.1097/MEG.0000000000000365
- Korneyeva ON, Drapkina OM. Potentials of ursodeoxycholic acid and statins in decrease of cardiovascular risk at patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Rossiyskie Meditsinskie Vesti.* 2011;16(3):57-63. (In Russian) [Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты и статинов для уменьшения сердечно-сосудистого риска у больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени. Российские Медицинские Вести. 2011;16(3):57-63].

18. Lewis JH, Mortensen ME, Zweig S, et al. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Hepatology*. 2007;46(5):1453-63. doi: 10.1002/hep.21848.
19. The State Register of Medical Products. Crestor (rosuvastatin) prescribing information. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=1402289&t=. Accessed by July 17, 2016. (In Russian) [Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Крестор (розувастатин). Доступно на: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=1402289&t=. Дата доступа: 17.07.2016].
20. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, V revision (2012). Available at: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf. Accessed by July 18, 2016. (In Russian) [Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр (2012). Доступно на: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf. Дата доступа 18.07.2016].
21. The State Register of Medical Products. Liprimar (atorvastatin) prescribing information. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=38667&t=. Accessed by July 17, 2016. (In Russian) [Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Липримар (аторвастатин). Доступно на: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=38667&t=. Дата доступа: 17.07.2016].
22. The State Register of Medical Products. Zocor (simvastatin) prescribing information. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=1408608&t=. Accessed by July 18, 2016. (In Russian) [Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Зокор (симвастатин). Доступно на: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=1408608&t=. Дата доступа: 18.07.2016].
23. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, Harrison SA; The National Lipid Association's Statin Safety Task Force. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3 Suppl):S47-57. doi: 10.1016/j.jacl.2014.02.011.
24. Kutishenko NP, Martsevich SY, Lerman OV, et al. The improvement of lipid-lowering therapy effectiveness in patients with high cardiovascular risk and concomitant liver disease (results of additional analysis of The RAKURS study). *Ration Pharmacother Cardiol*. 2015;11(3):297-303. (In Russian) [Кутышенко Н.П., Марцевич С.Ю., Лерман О.В. и др. Повышение эффективности гиполипидемической терапии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с сочетанной патологией печени (результаты дополнительного анализа исследования РАКУРС). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(3):297-303]. doi: 10.20996/1819-6446-2015-11-3-297-303.
25. Lanzarotto F, Panarotto B, Sorbara R, et al. Effect of long term simvastatin administration as an adjunct to ursodeoxycholic acid: evidence for a synergistic effect on biliary bile acid composition but not on serum lipids in humans. *Gut*. 1999;44(4):552-6. doi:10.1136/gut.44.4.552.
26. Cabezas Gelabert R. Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: a prospective clinical trial. *Rev Clin Esp*. 2004;204(12):632-5. (In Spanish)
27. Bel'diev SN. The problem of statin use in patients with cardiovascular diseases and concomitant liver diseases. What prevents overcoming statinophobia? *Ration Pharmacother Cardiol*. 2016;12(3):325-30. (In Russian) [Бельдиев С.Н. Проблема назначения статинов больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующими болезнями печени. Что препятствует преодолению статинофобии? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(3):325-30]. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-3-325-330.
28. Tikkanen MJ, Fayyad R, Faergeman O, et al.; IDEAL Investigators. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on cardiovascular outcomes in coronary heart disease patients with mild-to-moderate baseline elevations in alanine aminotransferase levels. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):3846-52. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.06.024.
29. Martsevich SY, Gaisenkov OV, Tripkosh SG, et al. Real practice of statins use and its dependence on follow-up in the specialized medical center in patients with high cardiovascular risk (according to the PROFILE register). *Ration Pharmacother Cardiol*. 2013;9(4):362-7. (In Russian) [Марцевич С.Ю., Гайсенков О.В., Трипкош С.Г. и др. Реальная практика назначения статинов и ее зависимость от наблюдения в специализированном медицинском центре у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (по данным регистра ПРОФИЛЬ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2013;9(4):362-7]. doi: 10.20996/1819-6446-2013-9-4-362-367.
30. Tolpygina SN, Polyanskaya YN, Martsevich SY. Hypolipidemic therapy in patients with chronic ischemic heart disease in 2004-2010 according to the PROGNOZ IBS register. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2015;11(2):153-8. (In Russian) [Толпыгина С.Н., Полянская Ю.Н., Марцевич С.Ю. Гиполипидемическая терапия у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в 2004-2010 гг. по данным регистра «ПРОГНОЗ ИБС». Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(2):153-8]. doi: 10.20996/1819-6446-2015-11-2-153-158.
31. Akhmedzhanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS, et al. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO study): Part I. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2015;11(3):253-60. (In Russian) [Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С. и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): Часть I. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(3):253-60]. doi: 10.20996/1819-6446-2015-11-3-253-260.

About the Author:

Sergey N. Bel'diev – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine, Faculty of Postgraduate Studies, Tver State Medical University

Сведения об авторе:

Бельдиев Сергей Николаевич – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней факультета дополнительного профессионального образования, Тверской государственный медицинский университет



Сергею Анатольевичу Бойцову 60 лет

В январе 2017 г. отмечает 60-летний юбилей профессор Сергей Анатольевич Бойцов, заметный организатор здравоохранения, талантливый врач и ученый, снискавший известность не только на территории России, но и за рубежом. По общему признанию, его отличают преданность врачебной деятельности, вдумчивое служение своему делу, своей профессии, безотказная готовность всегда прийти на помощь любому больному, умение тактично и со скромностью истинно интеллигентного человека преодолевать трудности.

Сергей Анатольевич Бойцов родился и вырос в Ленинградской области. После окончания школы, вдохновленный примером старшей сестры, он решил стать врачом и поступил в Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова, в стенах которой и начался его профессиональный рост.

После окончания Академии свою трудовую деятельность С.А. Бойцов начал в качестве начальника медицинской службы атомной подводной лодки, а первые научные работы Сергей Анатольевич выполнил на кафедре военно-морской и госпитальной терапии под руководством начальника кафедры, профессора Александра Николаевича Сененко, благодаря которому адъютант Бойцов прошел не только длинную клиническую школу, но и школу человеческих взаимоотношений.

Под сенью Военно-медицинской академии, где Сергей Анатольевич прошел путь от старшего ординатора до начальника кафедры, сформировались и получили свое развитие истинный профессионализм клинициста и неутомимость ученого, о чем свидетельствуют опубликованные в тот период научные статьи на актуальные темы и несколько зарегистрированных патентов на изобретения, а также за-

щита докторской диссертации и присвоение звания профессора.

В 2002 г. Сергей Анатольевич закончил деятельность в Военно-медицинской академии, и в звании полковника медицинской службы покинул ряды Вооруженных сил, после чего был переведен в Москву, где был назначен главным терапевтом ФГУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, а в последствии – директором этого учреждения. Должностной рост не только не мешал, но и содействовал становлению С.А. Бойцова как клинициста и ученого. Широкая клиническая практика и накопленный опыт позволили сформировать длинную научную школу, многие ученики Сергея Анатольевича в настоящее время ведут блестящую клиническую практику, занимаются проведением научно-исследовательских работ, результаты которых востребованы научным сообществом и зачастую носят инновационный характер.

В течение пяти лет (с 2006 по 2011 гг.) С.А. Бойцов, будучи первым заместителем генерального директора Российского кардиологического научно-производственного комплекса академика РАН и РАМН

Е.И. Чазова, занимался исследованием распространенности и организацией лечения острого коронарного синдрома, осложнения которого являются основной причиной смерти населения в нашей стране. Для изучения этих процессов им был создан крупнейший в стране регистр больных с данным видом патологии, включающий более 110 тысяч человек.

С 2011 г. С.А. Бойцов возглавляет Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, научный коллектив которого является ядром изучения эпидемиологических процессов в области социально-значимых неинфекционных заболеваний в стране. С мая 2011 г. по настоящее время Сергей Анатольевич выполняет обязанности главного внештатного специалиста по медицинской профилактике Минздрава России, он также эксперт ВОЗ по вопросам эпидемиологии и профилактики неинфекционных заболеваний.

Ведущими направлениями его научной деятельности являются вопросы изучения распространенности и широкого спектра факторов риска социально-значимых неинфекционных заболеваний, ретроспективного анализа механизмов изменения смертности населения, моделирования развития ситуации со смертностью от неинфекционных заболеваний, а также выработки научно обоснованных направлений действий по ее снижению – целый ряд результатов, полученных профессором Бойцовым, могут быть расценены как крупные научные достижения.

Так, в рамках организованного в 2011 г. под руководством профессора С.А. Бойцова крупнейшего в стране проспективного проекта «Эпидемиологическое исследование и моделирование риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений», включающего около 22 тысяч человек и проведенного в 12 регионах страны, различающихся по демографическим, экономическим и климато-географическим характеристикам, была изучена истинная распространенность социально-значимых неинфекционных заболеваний, к которым относятся сердечно-сосудистые, онкологические, хронические бронхо-легочные виды патологии, а также сахарный диабет, на долю которых в нашей стране приходится около 70% всех смертей. В ходе этого исследования, помимо традиционных факторов риска социально-значимых неинфекционных заболеваний, был изучен целый ряд новых биомаркеров, включая генетические.

Данные полноэкзомного генетического сиквенса позволили выявить новые закономерности, позволяющие глубже понять механизмы развития кардио-метаболической патологии, а к наиболее важным результатам данного проспективного проекта, имеющего характер когортного наблюдения, относится возможность динамического прогнозирования развития эпидемиологической ситуации в отношении уровня смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Широкий круг научных интересов и компетентность в различных сферах здравоохранения позволяет Сергею Анатольевичу входить в состав редколлегий журналов «Терапевтический архив», «Сердце», «Журнал Сердечная недостаточность», «Российский кардиологический журнал», «Артериальная гипертензия», «Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости», «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Кардиологический вестник», «Медицинский совет», «Journal of Cardiovascular Medicine» и других. Профессор Бойцов С.А. возглавляет редколлегию журнала «Профилактическая медицина», и, что весьма ценно для нас – «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии».

Помимо всего вышеперечисленного, Сергей Анатольевич обладает палитрой необыкновенных человеческих качеств, он – чуткий, интеллигентный, деликатный человек. Он исключительно бережно относится к людям, будь то коллега, подчиненный или пациент, он всегда готов помочь человеку, поддержать его советом или делом, подбодрить его. Принять помощь от Сергея Анатольевича легко, ведь он умеет ее оказывать тактично. Все эти черты составляют основу гуманности профессора Сергея Анатольевича Бойцова, позволяя воспринимать его как человека высокой духовной организации и твердой жизненной позиции.

Все члены редколлегии и редакционного совета журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» от всей души желают Сергею Анатольевичу крепкого здоровья, нескончаемой удачи, дальнейших творческих и профессиональных достижений, новых идей, верных соратников, умных и трудолюбивых учеников, жизненной энергии и оптимизма!

Received / Поступила: 05.02.2017

Accepted / Принята в печать: 06.02.2017

Отчет о работе редколлегии журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» в 2016 году

В 2016 г. в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» была опубликована 121 статья (в публикации 29 статей редакцией было отказано). Опубликовано 42 статьи с данными оригинальных исследований, 9 статей были посвящены профилактической кардиологии и общественному здоровью, 5 – смежным проблемам кардиологии, в 5 статьях авторы поделились с читателями своим клиническим опытом, страницы общества доказательной медицины представили 7 статей, рубрика «инновационная кардиология» – 4 работы, размещена 21 работа, отражающая точку зрения на отдельные проблемы кардиологии, и 11 статей, посвященных актуальным вопросам клинической фармакологии. В 2016 г. опубликованы 8 статей, посвященных нашим знаменитым учителям – Л.Б. Лазебнику, В.А. Шульману, А.П. Голикову, А.Н. Закировой, Ю.М. Позднякову, В.Л. Доцицину, В.С. Задионченко, А.В. Туеву, информационные статьи, в том числе, о важных научных мероприятиях и событиях.

Как и в предыдущие годы, «география» авторов журнала в 2016 г. охватывала самые разные города Российской Федерации (Великий Новгород, Волгоград, Вологда, Воронеж, Иваново, Иркутск, Краснодар, Кемерово, Киров, Красноярск, Москва, Нижний Новгород, Омск, Пенза, Петрозаводск, Рязань, Самара, Санкт-Петербург, Саратов, Тверь, Томск, Тюмень, Ульяновск, Уфа, Хабаровск, Чита), страны СНГ (Украина, Узбекистан). Среднее время от поступления статьи до принятия в печать составило 22 дня, до публикации – 58 дней.

Редакция журнала выражает свою искреннюю признательность рецензентам за профессиональные комментарии и справедливые замечания к рецензированным статьям, которые, несомненно, повышают качество опубликованных материалов. В 2016 г. рецензентами статей были: Абирова Эсет Султановна (к.м.н.), Агальцов Михаил Викторович (к.м.н.), Акашева Дарига Уайдинична (к.м.н.), Александров Александр Александрович (д.м.н., профессор), Андреева Галия Фатиховна (к.м.н.), Аничков Дмитрий Александрович (к.м.н.), Ахмеджанов Надир Мигдатович (к.м.н.), Белолипецкая Вера Геннадьевна (к.б.н.), Бутина Екатерина Кронидовна (к.м.н.), Воронина Виктория Петровна (к.м.н.), Гиляревский Сергей Руджерович (д.м.н., профессор), Горбунов Владимир Михайлович (д.м.н., профессор), Давтян Карапет Воваевич (д.м.н.), Дамулин Игорь Владимирович (д.м.н., профессор), Деев Александр Дмитриевич (к.физ.-мат.н.), Драпкина Оксана Михайловна (д.м.н., профессор), Дуболазова

Юлия Викторовна (к.м.н.), Ершова Александра Игоревна (к.м.н.), Исайкина Олеся Юрьевна (к.м.н.), Карамнова Наталья Станиславовна (к.м.н.), Колос Игорь Петрович (к.м.н.), Константинова Екатерина Владимировна (к.м.н.), Концевая Анна Васильевна (д.м.н.), Копылов Филипп Юрьевич (д.м.н., профессор), Корецкий Сергей Николаевич (к.м.н.), Кравченко Михаил Андреевич (к.м.н.), Кукушкин Сергей Кузьмич (к.м.н.), Кутишенко Наталья Петровна (д.м.н.), Линчак Руслан Михайлович (д.м.н.), Лукьянов Михаил Михайлович (к.м.н.), Макаревич Павел Игоревич (к.м.н.), Марданян Гайк Ваникович (к.м.н.), Марцевич Сергей Юрьевич (д.м.н., профессор), Метельская Виктория Алексеевна (д.м.н., профессор), Мешков Алексей Николаевич (к.м.н.), Моисеев Сергей Валентинович (д.м.н., профессор), Мясников Роман Петрович (к.м.н.), Напалков Дмитрий Александрович (д.м.н., профессор), Рамеев Вилен Вильевич (к.м.н.), Рогоза Анатолий Николаевич (д.м.н., профессор), Сафарян Ануш Сергеевна (к.м.н.), Толпыгина Светлана Николаевна (к.м.н.), Филиппов Евгений Владимирович (к.м.н.), Харлап Мария Сергеевна (к.м.н.), Шаноян Артем Сергеевич (к.м.н.), Шрейдер Екатерина Викторовна (к.м.н.), Юсупова Альфия Оскаровна (к.м.н., доцент), Якушин Сергей Степанович (д.м.н., профессор).

Полный перечень опубликованных статей представлен в № 6 за 2016 г., стр. 768-770. Со всеми публикациями журнала в свободном доступе можно ознакомиться на официальном сайте журнала www.rscardio.ru и сайте научно-электронной библиотеки www.elibrary.ru.

Важным событием для нашего журнала стал рост двухлетнего импакт-фактора РИНЦ без самоцитирования с 0,644 до 0,836, а пятилетнего – с 0,622 до 0,741.

Также чрезвычайно важным событием 2016 г. является включение журнала в реферативную базу данных Web of Science и SCOPUS.

К сожалению, прошедший год принес и невосполнимую потерю – ушел из жизни профессор Виталий Андреевич Сулимов – известный ученый и клиницист.

Редакция журнала благодарит всех авторов статей за интересные и актуальные работы и выражает надежду на дальнейшее плодотворное сотрудничество, а также приглашает к совместной работе новых авторов.

Бутина Екатерина Кронидовна, ответственный секретарь редакции журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»

Received / Поступила: 10.02.2017
Accepted / Принята в печать: 10.02.2017

Данные недавно опубликованного швейцарского исследования SWIVTER (The SWISS Venous Thromboembolism Registry) демонстрируют воспроизводимость результатов рандомизированных исследований в реальной клинической практике

Пресс-релиз компании Bayer

Журнал «Тромбоз и Гемостаз» (*Thrombosis and Haemostasis*) опубликовал данные проспективного многоцентрового швейцарского регистра пациентов с венозными тромбоемболическими осложнениями (SWIVTER). В Швейцарии с 2012 г. ривароксабан зарегистрирован для лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ), и с 2014 г. – для лечения тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА). Регистр SWIVTER был создан для изучения эффективности и безопасности ривароксабана по сравнению с традиционной терапией в реальной клинической практике за первые 3 мес лечения.

Дизайн исследования предполагал проспективный сбор клинических данных пациентов и последующий их анализ. Критериями включения являлись возраст старше 18 лет, объективно подтвержденный диагноз ТГВ или ТЭЛА, и возможность наблюдения за пациентом в течение 3 мес (в стационаре или амбулаторно). Критерии исключения не применялись. В дальнейшем при анализе данных пациенты были разделены на две группы в зависимости от назначенного антикоагулянта для лечения венозного тромбоемболического осложнения (ВТЭО): группа ривароксабана (при назначении хотя бы одной дозы препарата) и группа традиционной терапии (низкомолекулярный гепарин, нефракционированный гепарин, фондапаринукс в качестве начальной терапии и антагонисты витамина К для продленного лечения). Изначально предполагалось, что пациенты в группах могут отличаться по характеристикам (средний возраст, пол, сопутствующие заболевания и т.д.), поэтому для дальнейшей статистической оценки исходов использовался метод отбора по коэффициенту предрасположенности (propensity score-matching), ко-

торый позволяет формировать сходные по характеристикам группы пациентов.

В период с ноября 2012 г. по февраль 2015 г. из 11 госпиталей Швейцарии в исследование было включено 2062 пациента с ВТЭО, из которых 20% (417) получали ривароксабан, 80% (1645) – традиционную терапию. Важно отметить, что в период с 2011 по 2014 гг. частота использования ривароксабана увеличилась ($p < 0,001$). Результат оценки эффективности терапии за 90 дней с учетом отбора по коэффициенту предрасположенности: риск развития рецидива ВТЭО был сопоставим в группе ривароксабана и в группе традиционной терапии (1,2% vs 2,1%, отношение рисков (ОР) 0,55; ДИ 0,18-1,65; $p=0,29$). Риск развития больших кровотечений за аналогичный период был низким в обеих группах (0,5% vs 0,5% ОР 1,0; ДИ 0,14-7,07; $p=1,0$).

Данные, полученные в настоящем регистре, согласуются с данными ранее опубликованного наблюдательного исследования XALIA (Xarelto for Long-term and Initial Anticoagulation in venous thromboembolism). Исследование XALIA – это многоцентровое проспективное наблюдательное исследование ривароксабана у пациентов с ТГВ (5142 пациента). Частота рецидивов ВТЭО в исследовании XALIA была сопоставима в группе ривароксабана и в группе традиционной терапии (1,4% и 2,3%; ОР=0,91; ДИ 0,54-1,54), при этом наблюдалась низкая частота развития больших кровотечений (0,8% и 2,1%; ОР=0,77; ДИ 0,40-1,50).

Received / Поступила: 25.11.2016

Accepted / Принята в печать: 05.02.2017

Памяти Алексея Петровича Голикова



После тяжелой продолжительной болезни 24 января 2017 г. ушел из жизни выдающийся ученый-клиницист, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, профессор Алексей Петрович Голиков

филактики, а также работы по проблеме купирования и профилактики гипертонических кризов.

С 1986 г. профессор А.П. Голиков становится председателем, а с 1994 г. – президентом Российского научно-медицинского общества терапевтов, развивает традиции отечественной терапевтической школы, продолжает дело своих учителей и предшественников на этом посту – А.Л. Мясникова и Е.М. Тареева. Во многом благодаря усилиям А.П. Голикова в 1994 г. состоялось принятие РНМОТ в Международное общество интернистов (ISIM). Признанием заслуг Алексея Петровича стало избрание его в 1984 г. членом-корреспондентом АМН СССР, а в 1991 г. – действительным членом АМН СССР. В 2014 г. А.П. Голикову присвоено звание академика Российской академии наук.

Алексей Петрович Голиков родился 17 июля 1921 г. в Батайске Ростовской области. В 1940-1945 гг. учился в Военно-морской медицинской академии (ВММА) в Ленинграде. Руководителем кафедры факультетской терапии в эти годы был один из основоположников отечественной кардиологии, профессор А.Л. Мясников. Учеба в Академии пришлось на годы Великой Отечественной Войны, тяжелые испытания Ленинградской блокады.

А.П. Голиков соединил в себе талант клинициста, научного исследователя и педагога, организатора здравоохранения и медицинской науки. Под его руководством выполнены 61 кандидатская и 14 докторских диссертаций. Он автор 12 изобретений, 15 рационализаторских предложений, 6 монографий, более 700 научных работ. Он являлся членом редколлегии ряда медицинских журналов, в том числе таких как «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», «Терапевтический архив», «Кардиология», «Физиология человека», «Кардиоваскулярная терапия и профилактика».

После окончания ВММА А.П. Голиков работает терапевтом госпиталя Северного флота на Новой Земле. С 1949 г. начался этап его плодотворной работы на кафедре факультетской терапии ВММА, возглавляемой профессором З.М. Волынским. За 20 лет службы на кафедрах факультетской и госпитальной терапии А.П. Голиков прошел путь от ассистента до профессора. Основными приоритетами его научной деятельности были артериальная гипертония и исследования по проблеме атеросклероза.

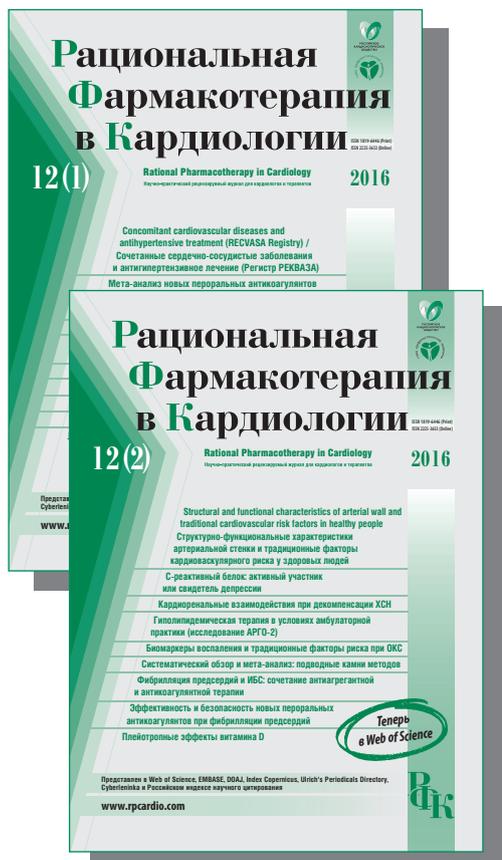
За выдающиеся достижения в медицинской науке и заслуги в подготовке научных кадров А.П. Голиков был удостоен правительственных наград, Государственной премии и премии мэрии г. Москвы. За участие в Великой Отечественной войне награжден двумя орденами Отечественной войны II степени и орденом Красной Звезды, медалью «За оборону Ленинграда».

В 1970 г. А.П. Голиков возглавил клинику неотложной терапии Четвертого главного управления при МЗ СССР в г. Москве. В 1971 г. он избран руководителем отдела острых терапевтических заболеваний НИИСП им. Н.В. Склифосовского, а впоследствии – отдела неотложной кардиологии, с которым неразрывно связаны все последующие годы многогранной деятельности А.П. Голикова. Основным направлением его научных исследований с этого периода становятся неотложные состояния в кардиологии.

Особое значение имеют выполненные под руководством А.П. Голикова многолетние исследования по проблеме лечения острого инфаркта миокарда, включая проведение тромболитической терапии, коронароангиопластики со стентированием в первые часы заболевания, изучение реперфузионного синдрома и методов его про-

Редакционная коллегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» выражает глубокие соболезнования родным и близким, ученикам и коллегам Алексея Петровича, память о котором навсегда сохранится в наших сердцах.

Received / Поступила: 13.02.2017
Accepted / Принята в печать: 13.02.2017



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.

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) _____

2017





Столичная Издательская Компания

ПОДПИСКА НА 2017 г

Уважаемые читатели!

Вы можете оформить подписку на 2017 г. через издательство

Для подписки следует:

1. Заполнить анкету читателя
2. Заполнить квитанцию (Форма №ПД-4) с двух сторон
3. Оплатить в любом отделении Сбербанка необходимую сумму за подписку
4. Копию квитанции о перечислении и анкету читателя выслать:
 - по почте: 107076 Москва, Стромынка 19-2. ООО «Столичная Издательская Компания»;
 - по электронной почте (сканированные копии документов): rpc@sticom.ru

По вопросам подписки обращайтесь в издательство «Столичная Издательская Компания»:

Тел. (495) 585 4415

E-mail: rpc@sticom.ru

Информация о плательщике:

_____ (Ф.И.О., адрес плательщика)

_____ (ИНН налогоплательщика)

№ _____ (номер лицевого счета (код) плательщика)

Информация о плательщике:

_____ (Ф.И.О., адрес плательщика)

_____ (ИНН налогоплательщика)

№ _____ (номер лицевого счета (код) плательщика)

На этой стороне бланка Вам надо заполнить только поле «Ф.И.О., адрес плательщика»

Анкета читателя

Фамилия.....

Имя.....

Отчество.....

Почтовый индекс.....

Адрес доставки (подробно).....

.....
.....
Контактный телефон с кодом города.....

Вид подписки: Индивидуальный Для предприятий и организаций



ПРОПАНОРМ®
АНТИАРИТМИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ
пропафенона гидрохлорид

**ВОССТАНОВИТ,
СОХРАНИТ
ПРАВИЛЬНЫЙ
СЕРДЕЧНЫЙ РИТМ**

Реклама, ЛС-001169 от 29.04.2011



- Антиаритмический препарат 1С-класса, успешно применяющийся при фибрилляции предсердий, пароксизмальных наджелудочковых тахикардиях и экстрасистолиях
- Рекомендован к применению всеми авторитетными кардиологическими сообществами*
- Имеет обширную доказательную базу в России:
 - ПРОМЕТЕЙ – многоцентровое национальное российское исследование (2005-2007)
 - ПРОСТОР – многоцентровое национальное российское исследование (2009-2012)
- Отличается высоким европейским качеством и доступной ценой

* Рекомендации по лечению фибрилляции предсердий РКО, ВНОА, ESC, АНА

www.propanorm.ru

Представительство в Москве: тел./факс: (495) 665 61 03

NEW!

**ПРОПАНОРМ инъекционный
(1 упаковка – 10 ампул по 35 мг)**

Купирующая доза из расчета 2 мг/кг в/в в течение 10 минут, например: если вес пациента 70 кг, то ему необходимо 140 мг Пропанорма: 1 ампула – 35 мг, 140 мг / 35 мг = 4 ампулы (для одного пациента). При необходимости через 90–120 минут препарат можно ввести повторно. Максимальная суточная доза 560 мг.

**PRO.MED.CS
Praha a.s.**

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Профилактика инсульта/системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

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

БЕЗОПАСНОСТЬ –
меньше
риск
больших
кровотечений
по сравнению
с варфарином²

ЭЛИКВИС® ОБЪЕДИНЯЕТ ОБА ПРЕИМУЩЕСТВА

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

ЭЛИКВИС® – в клинических исследованиях доказал снижение общей смертности*

ЭЛИКВИС®
апиксабан

Торговое название: Эликвис®, МНН: апиксабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг апиксабан. Показания к применению: – профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; – лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Противопоказания. Гиперчувствительность к любому компоненту препарата. Клинически значимое кровотечение. При состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений: врожденными или приобретенными нарушениями свертываемости крови, обострениях язвенной болезни желудочно-кишечного тракта, бактериальном эндокардите, тромбоцитопении, тромбоцитопатиях; геморрагическом инсульте в анамнезе; недавно перенесенном оперативном вмешательстве на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; при тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензии. Тяжелые нарушения функции печени, заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с препаратами, действие которых может быть связано с развитием серьезных кровотечений. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Побочное действие. Часто: анемия, кровотечения (часто – носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, гиперменорея, кровоизлияния в ткани яблока), гематомы, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. Способ применения и дозы. Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре) и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и немедленно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 часов. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отлучается по рецепту врача. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отлучается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационное удостоверение: ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата. Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. Дата версии: 30.11.2016.

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

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС® от 30.11.2016. 2. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981–992.

* Статистически значимо по сравнению с варфарином.



ООО «Пфайзер». Россия 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С).
Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300

PP-EU-RUS-0055 25.01.2017