

# Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

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

13(5)

**Rational Pharmacotherapy in Cardiology**

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

**2017**

**Blood Pressure Phenotypes in Hypertensive Patients in Summer and Winter / Фенотипы артериального давления в летний и зимний период у больных артериальной гипертонией**

**Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы азота и синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта**

**Возрастные и гендерные особенности липидного спектра крови городских жителей**

**Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск**

**Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью**

**Назначение лекарственных средств не в соответствии с официальной инструкцией**

**Приверженность к приему новых пероральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий**

**Варфарин в эру новых пероральных антикоагулянтов**

**Хронотерапия артериальной гипертонии: современное состояние проблемы**

**Лекарственные взаимодействия новых пероральных антикоагулянтов**

**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](http://www.rpcardio.com)

**Р  
Ф  
К**



# Самостоятельный мониторинг МНО\* – важная часть жизни пациентов с протезированными клапанами сердца и мерцательной аритмией.

Число пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты,<sup>1</sup> постоянно растет. При этом им необходимо регулярно проверять уровень свертываемости крови МНО<sup>2</sup> (международное нормализованное отношение). Измерение МНО в лаборатории, обычно делается по направлению лечащего врача, но всё больше пациентов самостоятельно ведут контроль свертываемости крови в домашних условиях.



**3 миллионам** пациентов в России показаны антикоагулянты<sup>2</sup>

## Антикоагулянты<sup>3</sup>



Антикоагулянты, такие как антагонисты витамина К, помогают уменьшить образование тромбов (опасных сгустков крови).

### Внимание!

При слишком высокой дозе антикоагулянтов увеличивается риск кровотечения. Если дозировка препарата недостаточна, то возрастает риск образования тромбов, которые при попадании в кровотоки могут привести к закупорке сосудов головного мозга и возникновению инсульта.<sup>4</sup>

## Полезная информация



Заболевания с высоким риском тромбоза, при которых требуется антикоагулянтная терапия и постоянный контроль МНО\*, увеличивают риск возникновения инсульта в 5 раз.<sup>4</sup> Более 2 млн. пациентов во всем мире проверяют уровень свертываемости крови дома, с помощью портативного прибора КоагуЧек® Икс Эс.<sup>6</sup>

- Мерцательная аритмия
- Искусственный клапан сердца
- Тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия

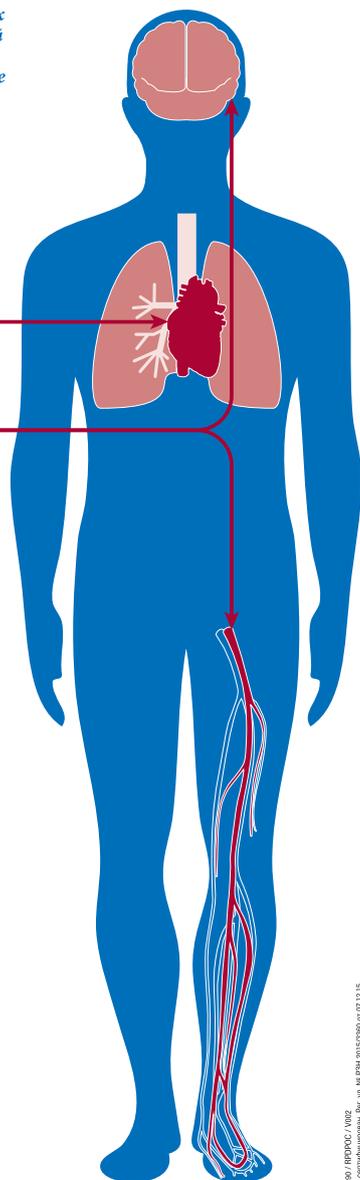
## Контроль свертываемости крови

Чтобы способствовать уменьшению риска образования тромбов, с одной стороны, и кровотечения, с другой стороны, важен регулярный контроль свертываемости

В лаборатории из вены, в течение нескольких дней



Самостоятельно пациентом дома за 1 минуту, из одной капли крови



## Преимущества самостоятельного контроля свертываемости крови с помощью портативного прибора КоагуЧек® Икс Эс<sup>5</sup>



Пациенты, осуществляющие самоконтроль, часто отмечают, насколько лучше это позволяет им контролировать свое здоровье и свою жизнь.

Самостоятельный контроль свертываемости крови поможет обеспечить:

**53%**

Снижение риска тромбоэмболических осложнений<sup>5</sup>

**44%**

Снижение крупных кровотечений<sup>5</sup>

**45%**

Уменьшение общей смертности<sup>5</sup>

## Узнайте больше о самоконтроле МНО

по телефону **8-800-100-19-68** (звонок по России бесплатный)

или зайдите на сайт [www.coaguchek.ru](http://www.coaguchek.ru)

Присоединяйтесь в соц. сетях:



# КоагуЧек

# Контроль МНО дома



\* МНО (Международное Нормализованное Отношение) – жизненно важный показатель свертываемости крови, который необходимо измерять пациентам, принимающим непрямые антикоагулянты, не менее 1 раза в месяц.

1. Вся информация относится к пациентам, принимающим антагонисты витамина К.

2. Сулимов В.А., Лишута А.С. Перспективы лечения пациентов с фибрилляцией предсердий. гоу ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет» (МГМУ) им. И.М. Сеченова.

3. [www.bhf.org.uk](http://www.bhf.org.uk)

4. Савельева И. и др. "Инсульт при фибрилляции предсердий: обновление патофизиологии, новой антиромботической терапии, и развитие процедур и устройств" *Аналы Медицины, Annals of Medicine*, 39:5, 371-381, 2007

5. Гарсия-Аламино Д.М. и др. Самостоятельное и самоконтроль пероральных антикоагулянтов. База кохрейн, систематический обзор 2010 г.

6. Данные Roche Diagnostics

Опубликовано: ООО «Рош Диагностика Рус» Россия, 115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 2, стр. 2, Бизнес-центр «Вивальди Плаза»  
Тел.: +7 495 229-69-89, Факс: +7 495 229-62-64, [www.roche.ru](http://www.roche.ru), [www.rochediagnostics.ru](http://www.rochediagnostics.ru) © 2017

**КоагуЧек®**



DM1189 / RPR008 / V002  
Копировать и распространять. Пер. на рус. № 001/2015/0280 от 07.12.15  
© 2015 Roche Diagnostics (Россия) ООО. Все права защищены.

# Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



Российское  
кардиологическое общество

Национальный медицинский  
исследовательский  
центр профилактической  
медицины

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

## РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ 2017; т.13, №5 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2017; v.13, N 5

Журнал зарегистрирован 30.12.2004 и перерегистрирован  
Роскомнадзором 12.04.2016 (ПИ №ФС 77-65339)

Соучредители – ФГБУ «НМИЦ 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  
научного цитирования (включен в ядро РИНЦ)

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте  
журнала [www.rpcardio.com](http://www.rpcardio.com) и на сайте Научной Электронной  
Библиотеки [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

Адрес редакции:

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

Editorial office address:

Petroverigsky per. 10, room 332. Moscow 101990  
Ph. +7 (499) 553-68-10. E-mail: [otsec@sticom.ru](mailto: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](mailto:rpc@sticom.ru)  
URL: [www.rpcardio.com](http://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 24 октября 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)

Ахмеджанов Н. М. (Москва)

Бурцев В. И. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Гиляревский С. Р. (Москва)

Горбунов В. М. (Москва)

Деев А. Д. (Москва)

Дошчидин В. Л. (Москва)

Задюноченко В. С. (Москва)

Калинина А. М. (Москва)

Концевая А. В. (Москва)

Кутишенко Н. П. (Москва)

Кухарчук В. В. (Москва)

Лукьянов М. М. (Москва)

Мартынов А. И. (Москва)

Напалков Д.А. (Москва)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Подзолков В. И. (Москва)

Поздняков Ю. М. (Жуковский)

Савенков М. П. (Москва)

Смирнова М.И. (Москва)

Ткачева О. Н. (Москва)

Чазова И. Е. (Москва)

Шостак Н. А. (Москва)

Якушевич В. В. (Ярославль)

Якушин С. С. (Рязань)

Editorial Board

Anichkov D. A. (Moscow)

Akhmedzhanov N. M. (Moscow)

Burtsev V. I. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Gilyarevskiy S. R. (Moscow)

Gorbunov V.M (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Doshchitsin V. L. (Moscow)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Kalinina A. M. (Moscow)

Kontsevaya A. V. (Moscow)

Kutishenko N. P. (Moscow)

Kukharchuk V. V. (Moscow)

Loukianov M. M. (Moscow)

Martynov A. I. (Moscow)

Napalkov D.A. (Moscow)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovsky)

Savenkov M. P. (Moscow)

Smirnova M.I. (Moscow)

Tkacheva O. N. (Moscow)

Chazova I. Ye. (Moscow)

Shostak N. A. (Moscow)

Yakusevich V. V. (Yaroslavl)

Yakushin S. S. (Ryazan)

Редакционный совет

Адамян К. Г. (Ереван, Армения)

Вардас П. (Ираклион, Греция)

Виджейрагхаван Г. (Тируванантапурам, Индия)

ДеМария А. (Сан-Диего, США)

Довгалецкий П.Я. (Саратов, Россия)

Джусупов А. К. (Алматы, Казахстан)

Закирова А.Н. (Уфа, Россия)

Кенда М.Ф. (Любляна, Словения)

Коваленко В.Н. (Киев, Украина)

Конради А.О. (Санкт-Петербург, Россия)

Курбанов Р. Д. (Ташкент, Узбекистан)

Латфуллин И.А. (Казань, Россия)

Лопатин Ю.М. (Волгоград, Россия)

Матюшин Г.В. (Красноярск, Россия)

Мрочек А. Г. (Минск, Беларусь)

Никитин Ю.П., (Новосибирск, Россия)

Олейников В.Э. (Пенза, Россия)

Перова Н.В. (Москва, Россия)

Попович М. И. (Кишинев, Молдова)

Пушка П. (Хельсинки, Финляндия)

Стаченко С. (Эдмонтон, Канада)

Фишман Б.В. (Великий Новгород, Россия)

Тинамдзгвршвили Б. В. (Тбилиси, Грузия)

Шалаев С.В. (Тюмень, Россия)

Advisory Board

Adamjan K. G. (Erevan, Armenia)

Vardas P. (Heraklion, Greece)

Vijayaraghavan G. (Thiruvananthapuram, India)

DeMaria A. (San Diego, USA)

Dovgalevsky P. Ya. (Saratov, Russia)

Dzhusupov A. K. (Almaty, Kazakstan)

Zakirova A. N. (Ufa, Russia)

Kenda M. F. (Ljubljana, Slovenia)

Kovalenko V. N. (Kyiv, Ukraine)

Konradi A. O. (St-Petersburg, Russia)

Kurbanov R. D. (Tashkent, Uzbekistan)

Latfullin I. A. (Kazan, Russia)

Lopatin Yu. M. (Volgograd, Russia)

Matyushin G. V. (Krasnoyarsk, Russia)

Mrochek A. G. (Minsk, Belarus)

Nikitin Yu. P. (Novosibirsk, Russia)

Oleynikov V. E. (Penza, Russia)

Perova N. V. (Moscow)

Popovich M. I. (Kishinev, Moldova)

Puska P. (Helsinki, Finland)

Stachenko S. (Edmonton, Canada)

Fishman B. V. (Veliky Novgorod, Russia)

Tsinamdzgvrshvili B. V. (Tbilisi, Georgia)

Shalaev S. V. (Tyumen, Russia)

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

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Фенотипы артериального давления в летний и зимний период у больных артериальной гипертонией: внимание на скрытую неэффективность антигипертензивной терапии.**

**Часть 1: частота фенотипов**

Смирнова М.И., Горбунов В.М., Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Калинина А.М., Волков Д.А., Деев А.Д., Кошеляевская Я.Н., Белова Е.Н. ....578

**Влияние замены клопидогрела на тикагрелор у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий**

Тавлуева Е.В., Алексеенко А.В., Груздева О.В., Барбараш О.Л. ....590

**Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы азота как предиктор синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта**

Матюшин Г.В., Никулина С.Ю., Чернова А.А., Лебедева И.И., Семенчуков А.А. ....597

**Можно ли улучшить приверженность к лечению артериальной гипертонии и дислипидемии у пациентов без клинических проявлений атеросклероза?**

Сарычева А.А., Небиеридзе Д.В., Камышова Т.В. ....602

**Рациональная фармакотерапия в кардиологии: от рутинного контроля к эффективному управлению**

Николаев Н.А., Скирденко Ю.П., Бунова С.С., Ершов А.В. ....609

**Роль факторов, влияющих на формирование хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса**

Куркина М.В., Автандилов А.Г., Крутовцев И.А. ....615

**Коморбидность у больных ишемической болезнью сердца: гендерные особенности**

Сумин А.Н., Корок Е.В., Щеглова А.В., Барбараш О.Л. ....622

### КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

**Острый коронарный синдром вследствие спонтанного коронарного ангиоспазма. Описание клинического случая**

Климовский С.Д., Газарян Г.Г., Кричман М.Д., Писецкий П.Б., Колединский А.Г., Мирилашвили Т.Ш. ....630

### ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

**Возрастные и гендерные особенности липидного спектра крови городских жителей (по результатам кросс-секционного исследования)**

Уразгилдеева С.А., Нижегородцев М.Ю., Садовников П.С., Ольховик А.Ю., Нохрин Д.Ю., Музалевская М.В., Шугурова И.В., Маленковская Д.Г., Трегубов А.В., Гуревич В.С. ....637

### СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КАРДИОЛОГИИ

**Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: состояние проблемы**

Драпкина О.М., Яфарова А.А. ....645

**Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью**

Стуклов Н.И. ....651

**Влияние лизиноприла на показатели суточного мониторирования артериального давления и сосудистую жесткость у больных артериальной гипертонией в сочетании с ревматоидным артритом**

Саркисова О.Л., Реброва Н.В., Богомолова И.И., Анисимова Е.А., Карпов Р.С., Мордовин В.Ф., Хрулева Т.Г. ....661

## CONTENTS

### ORIGINAL STUDIES

**Blood Pressure Phenotypes in Treated Hypertensive Patients in Summer and Winter: Focus on Masked Uncontrolled Hypertension.**

**Part 1: Blood Pressure Phenotypes Prevalence**

Smirnova M.I., Gorbunov V.M., Boytsov S.A., Loukianov M.M., Kalinina A.M., Volkov D.A., Deev A.D., Koshelyaevskaya Y.N., Belova E.N. .... 578

**Influence of Switching of Clopidogrel to Ticagrelor on the Development of Cardiovascular Events in Patients with ST Segment Elevation Myocardial Infarction**

Tavluева E.V., Alekseenko A.V., Gruzdeva O.V., Barbarash O.L. .... 590

**Polymorphisms of Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene as Predictors of Wolff-Parkinson-White Syndrome**

Matyushin G.V., Nikulina S.Y., Chernova A.A., Lebedeva I.I., Semenchukov A.A. .... 597

**Is it Possible to Improve the Adherence to Treatment of Hypertension and Dyslipidemia in Patients without Clinical Manifestations of Atherosclerosis?**

Sarycheva A.A., Nebieridze D.V., Kamyshova T.V. .... 602

**Rational Pharmacotherapy in Cardiology: from Routine Control to Effective Management**

Nikolay A. N., Skirdenko Y.P., Bunova S.S., Ershov A.V. .... 609

**The role of factors affecting the formation of chronic heart failure with preserved ejection fraction**

Kurkina M.V., Avtandilov A.G., Krutovcev I.A. .... 615

**Comorbidities in Patients with Ischemic Heart Disease: Gender Differences**

Sumin A.N., Korok E.V., Shcheglova A.V., Barbarash O.L. .... 622

### NOTES FROM PRACTICE

**Acute Coronary Syndrome due to Coronary Vasospasm - Case Report**

Klimovskiy S.D., Gazaryan G.G., Krichman M.D., Pisetskiy P.B., Koledinskiy A.G., Mirilashvili T.S. ....630

### PREVENTIVE CARDIOLOGY AND PUBLIC HEALTH

**Age and Gender Peculiarities of Blood Lipids in Urban Residents (cross-sectional study results)**

Urazgildeeva S.A., Nizhegorodcev M.Y., Sadovnikov P.S., Olkhovik A.Y., Nokhrin D.Y., Muzalevskaya M.V., Shugurova I.V., Malenkovskaya D.G., Tregubov A.V., Gurevich V.S. .... 637

### ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY

**Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: Scientific Problem State**

Drapkina O.M., Yafarova A.A. .... 645

**Iron Deficiency and Anemia in Patients with Chronic Heart Failure**

Stuklov N.I. .... 651

**Effect of Lisinopril on 24-Hour Blood Pressure and Arterial Stiffness in Patients with Arterial Hypertension and Rheumatoid Arthritis**

Sarkisova O.L., Rebrova N.V., Bogomolova I.I., Anisimova E.A., Karpov R.S., Mordovin V.F., Khruleva T.G. ....661

# ЭКВАТОР®

АМЛОДИПИН + ЛИЗИНОПРИЛ

Рег. №: ЛП - 001645-120412



## В ДВА РАЗА БОЛЬШЕ АРГУМЕНТОВ!\*

Экватор® – эффективный контроль  
артериального давления и защита  
органов-мишеней!\*



\* Остроумова О. Д. и др. Кардиология. 2014; (12): 16–22.

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия):  
Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 8,  
тел.: +7 (495) 987 1555, факс: +7 (495) 987 1556. [www.g-richter.ru](http://www.g-richter.ru)



ГЕДЕОН РИХТЕР

# УРСОСАН БОЛЬШЕ ЧЕМ ГЕПАТОПРОТЕКТОР

**NEW!** Теперь и в форме таблеток в дозе **500 мг**



- ЗАЩИЩАЕТ ПЕЧЕНЬ
- ОБЕРЕГАЕТ СОСУДЫ\*
- ПОМОГАЕТ ПРИ РЕФЛЮКСЕ



Реклама  
П N016302/01 от 26.02.2010

**УРСОСАН** – препарат с высоким уровнем эффективности, доказательности и множественными регуляторными эффектами для патогенетической терапии заболеваний печени, желчевыводящих путей, билиарного рефлюкса и метаболического синдрома.

## УРСОСАН – ЭТАЛОННЫЙ ПРЕПАРАТ УДХК В РОССИИ

- Большинство российских исследований УДХК выполнены именно на препарате Урсосан.
- Урсосан – лидер врачебных назначений среди препаратов УДХК и гепатопротекторов в России.\*\*

\* Мультицентровое исследование «РАКУРС». \*\*GfK, ноябрь 2016.

PRO.MED.CS  
Praha a. s.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

**СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ  
ФАРМАКОТЕРАПИИ**

Назначение лекарственных средств не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label). Возможные причины, виды и последствия. Правовое регулирование в Российской Федерации  
Марцевич С.Ю., Навасардян А.Н., Комкова Н.А. .... 667

**ИННОВАЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ**

Функция левого предсердия: современные методы оценки и клиническое значение  
Павлюкова Е.Н., Кужель Д.А., Матюшин Г.В. .... 675

**ТОЧКА ЗРЕНИЯ**

Приверженность к приему новых пероральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий – путь к решению проблемы эффективности и безопасности лечения  
Канорский С.Г. .... 684

Артериальная гипертония в сочетании с избыточной массой тела и ожирением. Возможности комбинации амлодипина и лизиноприла. Часть 1. Особенности суточного профиля артериального давления и поражения сердца как органа-мишени у больных с артериальной гипертонией в сочетании с избыточной массой тела и ожирением  
Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Копченев И.И., Фомина В.М. .... 693

Варфарин и его значение в эру новых оральных антикоагулянтов. Вопросы контроля эффективности и безопасности лечения  
Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В. .... 699

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**

Хронотерапия артериальной гипертонии: современное состояние проблемы  
Горбунов В.М., Федорова Е.Ю., Платонова Е.В. .... 706

Лекарственные взаимодействия новых пероральных антикоагулянтов: внутри и вне ячеек таблицы  
Бельдиев С.Н., Медведева И.В., Платонов Д.Ю. .... 716

**ЮБИЛЕИ**

Анатолию Ивановичу Мартынову 80 лет! ..... 725

К 85-летию со дня рождения Давида Мееровича Аронова ..... 727

**ИНФОРМАЦИЯ**

Ривароксабан компании Bayer значительно (на 24%) снижает риск инсульта, сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца или заболеванием периферических артерий  
Пресс-релиз АО «БАЙЕР» ..... 729

**НЕКРОЛОГ**

Памяти Валентина Сергеевича Моисеева (09.09.1937-07.10.2017) ..... 730

Подписка на журнал ..... 731

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

Off-Label Prescribing. Possible Causes, Types and Consequences. Legal Regulation in the Russian Federation  
Martsevich S.Y., Navasardjan A.R., Komkova N.A. .... 667

**INNOVATIVE CARDIOLOGY**

Left Atrial Function: Modern Assessment Methods and Clinical Significance  
Pavlyukova E.N., Kuzhel D.A., Gennady V. Matyushin G.V. .... 675

**POINT OF VIEW**

Adherence to the Use of New Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation – the Way to Solve the Problem of Efficacy and Safety of Treatment  
Kanorskii S.G. .... 684

Arterial Hypertension in the Presence of Overweight and Obesity. The Capabilities of Amlodipine and Lisinopril Combination. Part 1. Features of the Daily profile of Blood Pressure and Heart Damage as a Target Organ in Patients with Arterial Hypertension in Combination with Overweight and Obesity  
Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Kopchjonov I.I., Fomina V.M. .... 693

Warfarin and its Importance in the Era of New Oral Anticoagulants. Issues of Monitoring the Effectiveness and Safety of Treatment  
Martsevich S.Y., Lukina Y.V. .... 699

**CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY**

Chronotherapy of Hypertension: Current State of the Scientific Problem  
Gorbunov V.M., Fedorova E.Y., Platonova E.V. .... 706

Drug Interactions of New Oral Anticoagulants: Inside and Outside Table Cells  
Bel'diev S.N., Medvedeva I.V., Platonov D.Y. .... 716

**JUBILEE**

Anatoly I. Martynov is 80 years old! ..... 725

To the 85th Anniversary of David M. Aronov ..... 727

**INFORMATION**

Rivaroxaban of the BAYER Company significantly (by 24%) reduces the risk of stroke, cardiovascular death and myocardial infarction in patients with chronic ischemic heart disease or peripheral arterial disease  
Press release of JSC "BAYER" ..... 729

**OBITUARY**

In memory of Valentin S. Moiseyev (09.09.1937-07.10.2017) ..... 730

Subscription to the journal ..... 731

## Blood Pressure Phenotypes in Treated Hypertensive Patients in Summer and Winter: Focus on Masked Uncontrolled Hypertension.

### Part 1: Blood Pressure Phenotypes Prevalence

Marina I. Smirnova<sup>1\*</sup>, Vladimir M. Gorbunov<sup>1</sup>, Sergey A. Boytsov<sup>2</sup>, Michail M. Loukianov<sup>1</sup>, Anna M. Kalinina<sup>1</sup>, Dmitriy A. Volkov<sup>1</sup>, Alexander D. Deev<sup>1</sup>, Yana N. Koshelyaevskaya<sup>1</sup>, Ekaterina N. Belova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

<sup>2</sup> National Medical Research Center for Cardiology. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

**Background.** The seasonal variability of blood pressure (BP) and cardiovascular morbidity and mortality motivates researchers to search for the new approaches of the antihypertensive treatment (AHT) efficacy assessment, including the analysis of interrelation between clinic and ambulatory BP, i.e. BP phenotypes.

**Aim.** To evaluate the prevalence of BP phenotypes in treated hypertensive outpatients both in winter and summer.

**Material and methods.** Hypertensive patients under regular AHT with available data of clinic BP and 24-hour BP monitoring both in winter and summer seasons (n=477) were selected from a outpatient database with clinic BP <160/100 mm Hg (n=1762). The BP threshold values from current guidelines were used for the BP phenotypes definition. The "controlled hypertension" phenotype was detected when clinic and ambulatory BP levels were less than threshold values, the "uncontrolled hypertension" – when both levels exceeded the thresholds, the "white coat hypertension (WCH) in treated patients" – when clinic BP was only increased, the "masked uncontrolled hypertension" phenotype was ascertained if ambulatory BP was only elevated.

**Results.** The study included 232 patients examined in Ivanovo (a relatively cold region; mean age 53.5±9.3 years; 28% men; clinic BP 121.7±7.9 mm Hg; mean duration of hypertension 4.6±6.3 years) and 245 patients from Saratov (a relatively hot region; mean age 58.3±10.6 years; 56.3% men; clinic BP 127.5±14.9 mmHg; mean duration of hypertension 9.2±9.2 years; p<0.0001). In the Ivanovo cohort, ratio of BP phenotypes in summer and winter did not differ; the "masked uncontrolled hypertension" phenotype prevailed (62.1% and 63.8% in winter and summer, respectively); AHT was effective in 27.6% and 29.7% of the patients in winter and summer, respectively. The prevalence of other phenotypes was low: uncontrolled hypertension – 9.5% in winter and 6.0% in summer; WCH in treated patients – less than 1% in both seasons. The prevalence of BP phenotypes in the patients examined in Saratov differed in winter and summer ( $\chi^2=18.127$ , p<0.0001); the "masked uncontrolled hypertension" phenotype rate was higher in summer than in winter (50.2% and 32.2%, respectively); the rates of other phenotypes were higher in winter: uncontrolled hypertension – 38.8% and 27.8%, controlled hypertension – 25.3% and 20.8%, WCH – 3.7% and 1.2% in winter and summer, respectively.

**Conclusion.** We have found no seasonal changes in BP phenotypes prevalence in relatively younger hypertensive patients in a relatively cold region. The "masked uncontrolled hypertension" phenotype was predominant (>60%) in this region. In contrast, the cohort of relatively older patients with longer hypertension history examined in a relatively warmer region revealed significantly higher rate of masked uncontrolled hypertension in summer (50.2%) while prevalence of all other phenotypes – in winter.

**Keywords:** hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, blood pressure phenotypes, masked hypertension, masked uncontrolled hypertension, seasonal variability.

**For citation:** Smirnova M.I., Gorbunov V.M., Boytsov S.A., Loukianov M.M., Kalinina A.M., Volkov D.A., Deev A.D., Koshelyaevskaya Y.N., Belova E.N. Blood Pressure Phenotypes in Treated Hypertensive Patients in Summer and Winter: Focus on Masked Uncontrolled Hypertension. Part 1: Blood Pressure Phenotypes Prevalence. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(5):578-589. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-578-589

### Фенотипы артериального давления в летний и зимний период у больных артериальной гипертензией: внимание на скрытую неэффективность антигипертензивной терапии. Часть 1: частота фенотипов

Марина Игоревна Смирнова<sup>1\*</sup>, Владимир Михайлович Горбунов<sup>1</sup>, Сергей Анатольевич Бойцов<sup>2</sup>, Михаил Михайлович Лукьянов<sup>1</sup>, Анна Михайловна Калинина<sup>1</sup>, Дмитрий Александрович Волков<sup>1</sup>, Александр Дмитриевич Деев<sup>1</sup>, Яна Николаевна Кошеляевская<sup>1</sup>, Екатерина Николаевна Белова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины

Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии

Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Сезонная вариабельность показателей артериального давления (АД) и сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности заставляет искать новые подходы к оценке эффективности антигипертензивной терапии (АГТ), в том числе с учетом соотношения показателей клинического и амбулаторного АД, т.е. фенотипов АД.

**Цель.** Изучить частоту фенотипов АД в зимний и летний периоды у амбулаторных пациентов, получающих регулярную АГТ.

**Материал и методы.** Из базы данных амбулаторных пациентов с клиническим АД <160/100 мм рт.ст. (n=1762), отобраны больные артериальной гипертензией (АГ) с наличием регулярной АГТ и показателей клинического АД и суточного мониторирования АД как в зимний, так и летний период (n=477). Для определения фенотипа использованы пороговые значения из актуальных рекомендаций. Если оба показа-

теля АД были ниже пороговых значений, то фенотип классифицировали как «эффективная АГ», если оба показателя АД превышали порог – «неэффективная АГ», если было повышено только клиническое АД – «гипертония белого халата (ГБХ) на лечении», если было повышено только амбулаторное АД, то фенотип определяли как «скрытая неэффективность лечения АГ» (СНЛ АГ).

**Результаты.** Включено 232 пациента, обследованных в Иваново (относительно холодный регион; возраст  $53,5 \pm 9,3$  лет, мужчин 28%, клиническое АД  $121,7 \pm 7,9$  мм рт.ст., длительность АГ  $4,6 \pm 6,3$  лет) и 245 – в Саратове (относительно жаркий регион; возраст  $58,3 \pm 10,6$  лет, мужчин 56,3%, клиническое АД  $127,5 \pm 14,9$  мм рт.ст., длительность АГ  $9,2 \pm 9,2$  лет,  $p < 0,0001$ ). У обследованных в Иваново соотношение фенотипов АД летом и зимой не различалось, преобладал фенотип со СНЛ АГ (62,1% зимой и 63,8% летом), эффективно лечились 27,6% и 29,7% пациентов зимой и летом, соответственно. Количество пациентов с неэффективной АГ (9,5% зимой и 6,0% летом) и ГБХ на лечении ( $< 1\%$  в оба сезона) было невелико. У обследованных в Саратове соотношение фенотипов АД зимой и летом различалось ( $\chi^2 = 18,127$ ,  $p < 0,0001$ ): частота СНЛ АГ была летом выше (50,2%), чем зимой (32,2%); частота остальных фенотипов была выше зимой – неэффективной АГ 38,8% и 27,8%, эффективной АГ – 25,3% и 20,8%, ГБХ на лечении – 3,7% и 1,2% зимой и летом, соответственно.

**Заключение.** В нашем исследовании в когорте пациентов более молодого возраста в относительно холодном регионе отсутствовала выраженная сезонная динамика фенотипов АД, и преобладал фенотип с СНЛ АГ ( $> 60\%$ ). В когорте пациентов более старшего возраста с большим «стажем» АГ, обследованных в более теплом регионе, частота СНЛ АГ значительно выше была летом (50,2%), частота остальных фенотипов – зимой.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, суточное мониторирование артериального давления, фенотипы артериального давления, скрытая артериальная гипертония, скрытая неэффективность лечения артериальной гипертонии, сезонная динамика.

**Для цитирования:** Смирнова М.И., Горбунов В.М., Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Калинина А.М., Волков Д.А., Деев А.Д., Кошляевская Я.Н., Белова Е.Н. Фенотипы артериального давления в летний и зимний период у больных артериальной гипертонией: внимание на скрытую неэффективность антигипертензивной терапии. Часть 1: частота фенотипов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(5): 578-589. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-578-589

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): msmirnova@gnicpm.ru

Received / Поступила: 31.08.2017

Accepted / Принята в печать: 12.09.2017

Recent years the concept of “blood pressure (BP) phenotype” is used with increasing frequency. Works of 1990<sup>th</sup> - early 2000<sup>th</sup> years used this term with regard to such types of hypertension as isolated nocturnal, systolic or diastolic hypertension, hypertension with increased BP variability or hypertension with individual characteristics of BP diurnal pattern (dipper, non-dipper etc.) [1]. Later BP phenotype was understood as clinic (office) and ambulatory measurements ratio [2]. Four BP phenotypes are distinguished: normotension, white coat hypertension (WCH), masked hypertension and sustained hypertension. This term is seemed to be eligible (especially in cases of WCH and masked hypertension) as each of the types has peculiar characteristics including social-demographic and clinical patients' features [3-6]. Besides, a number of studies had proved prognostic value of unfavorable BP phenotypes in respect of fatal and non-fatal cardiovascular events [3,7]. One can suppose that further studies will allow to determine some genetic markers of BP phenotypes, in the first place of those linked to psychological and behavioral features of patients.

The similar four BP phenotypes are also determined in patients under antihypertensive treatment (AHT) (Fig. 1):

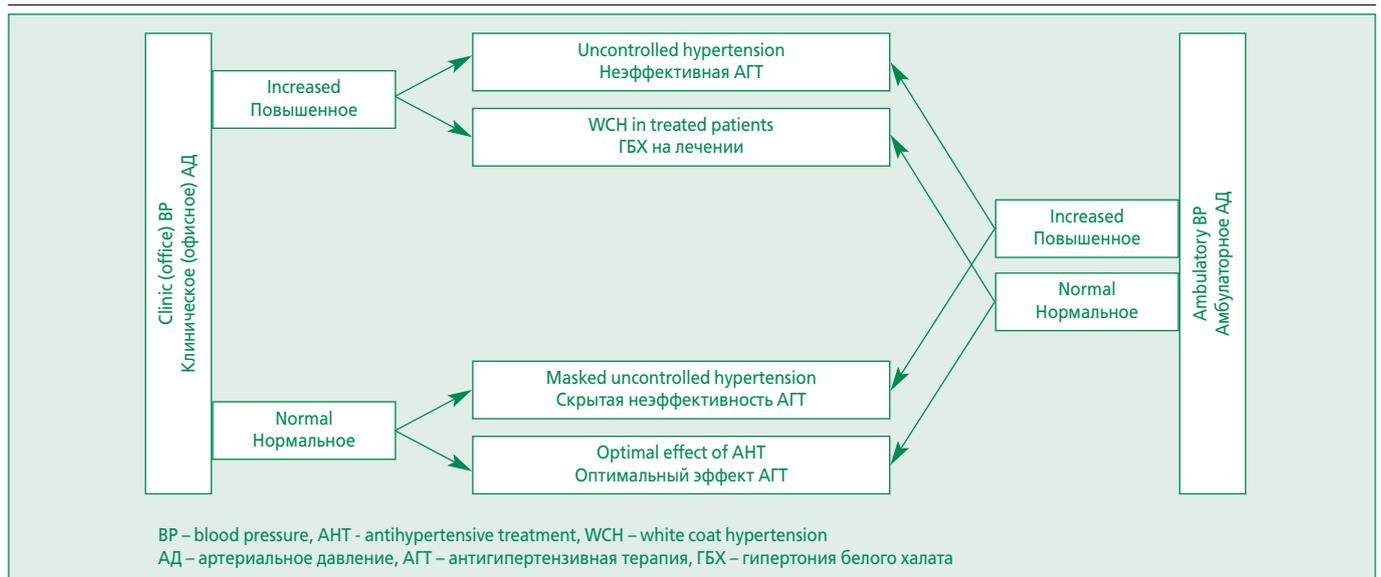
- normotension in treated patients (optimal AHT effect with target clinic and ambulatory BP levels achievement),

В последние годы в научной литературе все чаще используется понятие «фенотип артериального давления» (АД). Авторы работ 1990-х-начала 2000-х гг. использовали упомянутый термин применительно к таким вариантам артериальной гипертонии (АГ), как изолированная ночная, систолическая или диастолическая АГ, АГ с повышенной вариабельностью АД, или АГ с индивидуальной характеристикой суточного профиля АД (dipper, non-dipper и др.) [1]. Позже под фенотипом АД стали понимать преимущественно соотношение показателей клинического (офисного) и амбулаторного измерений [2]. Выделяют 4 фенотипа АД: нормотония, гипертония белого халата (ГБХ), скрытая АГ и устойчивая АГ. Использование данного термина (особенно в отношении ГБХ и скрытой АГ) представляется правомочным, поскольку существует комплекс основных характеристик каждого из них, включающий социально-демографические и клинические особенности пациентов [3-6]. Кроме того, в ряде исследований доказана прогностическая значимость неблагоприятных фенотипов АД в отношении фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий [3,7]. Можно предполагать, что дальнейшие исследования позволят определить и некоторые генетические маркеры фенотипов АД, в первую очередь, взаимосвязанные с психологическими и поведенческими особенностями пациентов.

У больных, получающих антигипертензивную терапию (АГТ), также выделяют 4 аналогичных фенотипа АД (рис. 1):

- нормотония на лечении (оптимальный эффект АГТ с достижением целевых значений клинического и амбулаторного АД)

*Blood Pressure Phenotypes*  
Фенотипы артериального давления



**Figure 1. BP phenotypes in patients received antihypertensive treatment**  
Рисунок 1. Фенотипы АД у больных, получающих антигипертензивную терапию

- masked uncontrolled hypertension (isolated increased ambulatory BP with target clinic BP level) [8],
- WCH in treated patients (ambulatory BP target level is only achieved),
- Uncontrolled hypertension (both clinic and ambulatory BP levels keep to be elevated).

Masked uncontrolled hypertension may cause the most difficulties in hypertension diagnostics as normal clinic BP values give the impression of false well-being. At that risk of cardiovascular events including fatal ones in masked uncontrolled hypertension is as high as in overt uncontrolled hypertension [3,4,7]. It is not by chance that diagnostics of BP phenotypes connected with the "white coat" phenomenon and with the masked hypertension phenomenon is now considered the main indication for the BP 24-hour monitoring [3,4].

Evaluating of seasonal BP variability is the other actual problem in cardiology. The most works dealt with this problem evaluated both office and ambulatory BP but simultaneous estimation of these indices, i.e. BP phenotypes, was not performed. However such estimation is particularly logical, which includes patients received antihypertensive drugs. According to results of many studies levels of both clinic and ambulatory BP are on an average higher in winter season [9-13]. The highest level of cardiovascular mortality is also coincides with cold season [14-20]. This had been also confirmed by the studies performed at the National Medical Research Center for Preventive Medicine (NMRC PM) [19-21]. One of these studies had demonstrated excessive cardiovascular morbidity in Ivanovo in winter – the region with relatively low ambient temperature as compared to some oth-

- скрытая неэффективность лечения АГ (изолированное повышение амбулаторного АД при целевом уровне клинического – masked uncontrolled hypertension [8])
- ГБХ на лечении (достигнут целевой уровень только амбулаторного АД)
- неэффективная АГТ (уровни клинического и амбулаторного АД остаются повышенными).

Наибольшие трудности в диагностике может вызывать скрытая неэффективность лечения АГ, поскольку нормальные значения клинического АД создают впечатление ложного благополучия. В тоже время риск сердечно-сосудистых событий, в том числе фатальных, при скрытой неэффективности лечения АГ так же высок, как и при «явно» неэффективной АГТ [3,4,7]. Не случайно диагностика фенотипов АД, связанных как с феноменом «белого халата» ("white coat" phenomenon), так и со скрытой АГ (masked phenomena), признана в настоящее время основным показанием к суточному мониторингованию АД (СМАД) [3,4].

Другой актуальной проблемой кардиологии является изучение сезонной вариабельности АД. В большинстве работ на эту тему проводилось измерение как офисного, так и амбулаторного АД, но совместная оценка данных показателей, т.е. фенотипов АД, не изучалась, хотя представляется весьма логичной, в том числе у пациентов, принимающих антигипертензивные препараты. Согласно результатам многих исследований уровень и клинического, и амбулаторного АД в зимний период в среднем выше [9-13]. Также именно в холодное время года отмечается наибольший уровень сердечно-сосудистой смертности [14-20]. Это подтверждают и исследования, выполненные в НИИЦ ПМ [19-21]. Одно из них продемонстрировало избыточную сердечно-сосудистую заболеваемость зимой в Иваново [20], регионе с относительно низкой температурой окружающей среды по сравнению с некоторыми другими регионами Рос-

er regions of the Russian Federation (RF) [20]. Patients of the same region had revealed the tendency for masked hypertension as one of our previous works demonstrated [13]. This allows to suppose that masked hypertension contributes to the seasonal pattern of cardiovascular morbidity and mortality rates. Surely, different aspects of seasonal BP variability demand further investigation. Discussion of this issue from the perspective of BP phenotypes theory is also seemed to be rather important.

The aim of the study was to estimate incidence rates of BP phenotypes in patients under regular antihypertensive treatment in winter and summer seasons.

## Material and methods

We used a database of the "Seasonal changes in hemodynamic parameters in patients with controlled arterial hypertension and high normal BP in two regions of the RF with different climatic characteristics" study, which was developed in the NMRC PM in 2012-2014 years (n=1762; the detailed protocol of the study was published earlier [22]). The study enrolled outpatients aged 40-79 years with clinic BP<160/100 mm Hg. The patients were referred to the Ivanovo Cardiologic Center and to the Research Institute for Cardiology of the Saratov State Medical University from outpatient clinics of an according region. In this work we used the two main criteria for the patients selection:

- 1) regular antihypertensive treatment with one or more preparations during more than 2 weeks,
- 2) availability of clinic BP measurements and 24-hour BP monitoring results both in winter and summer seasons.

Exclusion criteria were the follows: night work pattern or night duties presence; inclination of a patient to change a treatment by himself (according to information provided by a patient or to a doctor's opinion or by medical documents data); heart rhythm and cardiac conduction disturbances which impact 24-hour BP monitoring results (for example, atrial fibrillation) and implanted electric pacemaker as well; history of a stroke, transient ischemic attack or myocardial infarction within 6 months before the enrolling into the study; acute diseases or exacerbation of chronic ones (for example ulcer disease, dorsopathy and others); class III obesity (body mass index >39.9 kg/m<sup>2</sup>); pregnancy, lactation.

Measurements of clinic BP by the automatic tonometer (OMRON 705 IT), the 24-hour BP monitoring (the BPLab device, ООО Petr Telegin, Nizhny Novgorod, Russia), anthropometry and a conventional examination with history taking were performed twice with 6-month interval (in winter and in summer). Patients were enrolled both in winter and summer seasons.

У пациентов этого же региона в одной из наших предыдущих работ отмечена тенденция к скрытой АГ [13], это позволяет предполагать, что скрытая АГ вносит свой «вклад» и в сезонную динамику показателей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Безусловно, различные аспекты сезонной вариабельности АД нуждаются в дальнейшем изучении. Представляется весьма важным рассмотрение этого вопроса и с позиций теории фенотипов АД.

Целью представленного исследования стала оценка частоты фенотипов АД в зимний и летний периоды у пациентов, получающих регулярную антигипертензивную терапию.

## Материал и методы

Была использована база данных исследования «Сезонные изменения гемодинамических параметров у больных с контролируемой артериальной гипертонией и высоким нормальным артериальным давлением в двух регионах Российской Федерации с различными климатическими характеристиками», созданная в НИИЦ ПМ в 2012-2014 гг. (n=1762; подробный протокол исследования опубликован ранее [22]). В исследование включали амбулаторных пациентов в возрасте 40-79 лет с клиническим АД<160/100 мм рт.ст., пациенты направлялись в ОБУЗ «Кардиологический диспансер» г. Иваново Центрального Федерального округа и НИИ кардиологии Саратовского государственного медицинского университета Приволжского Федерального округа из поликлиник соответствующего региона. В представленный здесь анализ отбирались сведения о пациентах по двум основным критериям:

1. наличие регулярной АГТ одним или более антигипертензивными препаратами в течение от 2-х нед;
2. наличие клинических измерений АД и результатов СМАД как в зимний, так и летний период.

Критериями невключения были: ночной график работы пациента или наличие ночных смен; склонность пациента самостоятельно менять лечение АГ (со слов пациента или по мнению врача, данным медицинской документации); нарушения ритма сердца и проводимости (например, фибрилляция предсердий), влияющие на результаты СМАД, а также имплантированный электрокардиостимулятор; перенесенный мозговой инсульт, транзиторная ишемическая атака или инфаркт миокарда в пределах 6 мес до даты включения в исследование; острые заболевания и обострения хронических заболеваний (например, язвенной болезни, дорсопатии и др.); ожирение III степени (индекс массы тела >39,9 кг/м<sup>2</sup>); беременность, лактация.

Всем пациентам проводились измерения клинического АД автоматическим тонометром (OMRON 705 IT), СМАД (прибор BPLab ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород, Россия), антропометрия и стандартное обследование со сбором анамнеза дважды с интервалом 6 мес (зимой и летом). Пациентов включали в исследование как в зимний, так и в летний период.

**Table 1. Threshold BP levels (in accordance to the ESH/ESC and RSC Guidelines [3,23])**  
**Таблица 1. Пороговые уровни АД (по Рекомендациям ESH/ESC, ВНОК [3,23])**

| <b>Category of blood pressure</b><br><b>Категория артериального давления</b>                                                                           | <b>SBP</b><br><b>САД</b> |                 | <b>DBP</b><br><b>ДАД</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------|--------------------------|
| Office, mm Hg<br>Офисное, мм рт.ст.                                                                                                                    | ≥140                     | and/or<br>и/или | ≥90                      |
| Ambulatory, mm Hg<br>Амбулаторное, мм рт.ст.                                                                                                           |                          |                 |                          |
| Daytime (wakeful state)<br>Дневное (бодрствование)                                                                                                     | ≥135                     | and/or<br>и/или | ≥85                      |
| Nighttime (sleeping)<br>Ночное (сон)                                                                                                                   | ≥120                     | and/or<br>и/или | ≥70                      |
| 24-hour<br>Суточное                                                                                                                                    | ≥130                     | and/or<br>и/или | ≥80                      |
| SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure<br>САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление |                          |                 |                          |

Table 1 presents threshold values used for BP phenotype assessment. If values of clinic BP and at least one in 3 of ambulatory BP variants (the 24-h BP mean, daytime mean, nighttime mean) fell into a category of increased BP a patient was referred to the “uncontrolled hypertension” phenotype (ineffective antihypertensive treatment). If values of clinic BP and of all 3 ambulatory BP variants did not exceed thresholds a patient was referred to the “controlled hypertension” phenotype (optimal АНТ). Increase in at least one of 3 ambulatory BP types at normal clinic BP was considered the “masked uncontrolled hypertension”. Increased clinic BP at normal values of all three types of ambulatory BP was considered the WCH. For example, a patient’s BP phenotype was classified as the “masked uncontrolled hypertension” when at target clinic BP (<140 and 90 mm Hg) the mean daytime ambulatory systolic BP (SBP) was ≥135 mm Hg and/or the mean diastolic BP (DBP) was ≥85 mm Hg. Time span from 08:00 till 21:59 hours was regarded as daytime (wakeful state), 0:00-5:59 hours – as nighttime.

### Statistical analysis

The data were analyzed using the «SPSS, v21» software application (IBM Inc., the USA). The descriptive statistics was used: assessment of incidence rates of the studied indices, analysis of mean values, standard deviations and errors. Quantitative variables distribution was analyzed for compliance with the normal law. Qualitative variables were assessed by the correlation analysis (the Pearson and Spearman correlations). For estimation of significance of differences in quantitative variables the ANOVA dispersion analysis was used. Indices were presented as mean values (M) with respective standard deviation (SD). The differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

Пороговые значения, использованные для определения фенотипа АД, представлены в табл. 1. Если значения клинического АД и хотя бы одного из 3-х вариантов амбулаторного АД (среднесуточное, среднедневное, ночное) попадали под категорию повышенного, пациент относился к фенотипу с неэффективной АГТ. Если значения клинического и все 3 варианта амбулаторного АД не превышали пороговые значения, пациента относили к фенотипу с оптимальным эффектом АГТ. Скрытой неэффективностью лечения АГ считали повышение хотя бы одного из 3-х вариантов амбулаторного АД при нормальном клиническом АД; ГБХ на лечении определяли как повышенный уровень клинического АД при нормальных значениях всех 3-х вариантов амбулаторного АД. Например, если при нормальном уровне клинического АД (<140 и 90 мм рт.ст.) среднедневной уровень амбулаторного систолического АД (САД) был ≥135 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) был ≥85 мм рт.ст., фенотип АД пациента классифицировали как скрытая неэффективность лечения АГ. Дневным периодом (период бодрствования) считали время суток с 08:00 до 21.59, ночным – с 00:00 до 05:59.

### Статистический анализ

Обработка данных проводилась с помощью программы «SPSS, v21» (IBM Inc., США). Была использована описательная статистика: оценка частот изучаемых показателей, анализ средних величин, стандартных отклонений и ошибок. Для количественных переменных проводился анализ соответствия распределения нормальному закону. Для анализа качественных переменных проводился корреляционный анализ (корреляции Пирсона, Спирмена). Для оценки достоверности различий количественных переменных использовался дисперсионный анализ (ANOVA). Показатели приведены в виде средних величин (M) с соответствующим стандартным отклонением (SD). Различия считали статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Table 2. Basic characteristics of the patients at including in the study**

**Таблица 2. Основные характеристики пациентов при включении в исследование**

| Parameters / Параметр                                             | Both regions / Оба региона<br>(n=477) | Ivanovo / Иваново<br>(n=232) | Saratov / Саратов<br>(n=245) |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Male sex, % / Мужской пол, %                                      | 42.6                                  | 28.0                         | 56.3**                       |
| Age, years / Возраст, лет                                         | 55.9±10.2                             | 53.5±9.3                     | 58.3±10.6**                  |
| BMI, kg/m <sup>2</sup> / ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                   | 28.3±4.4                              | 28.6±4.3                     | 28.0±4.5                     |
| Smoking, % / Курение, %                                           | 25.5                                  | 20.2                         | 30.6                         |
| Salt consumption ≥6.0 g/day, % / Потребление соли ≥6,0 г/сутки, % | 52.9                                  | 67.2                         | 39.3**                       |
| Hypertension history, years / Длительность АГ, лет                | 6.9±8.3                               | 4.6±6.3                      | 9.2±9.2**                    |
| Clinic SBP, mm Hg / Клиническое САД, мм рт.ст.                    | 124.6±12.3                            | 121.7±7.9                    | 127.5±14.9**                 |
| Clinic DBP, mm Hg / Клиническое ДАД, мм рт.ст.                    | 74.9±8.9                              | 74.4±7.2                     | 75.6±10.3                    |

Data are presented as M±SD, unless indicated otherwise  
 \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.0001 as compared to the similar index in Ivanovo  
 Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное  
 \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,0001 по сравнению с аналогичным значением в Иваново

**Table 3. Phenotypes and levels of BP in patients examined in Ivanovo in winter and in summer (n=232)**

**Таблица 3. Фенотипы и показатели АД зимой и летом у пациентов, обследованных в Иваново (n=232)**

| Index / Показатель                           | Controlled hypertension<br>Эффективная АГ | Masked uncontrolled hypertension<br>Скрытая неэффективность АГ | Uncontrolled hypertension<br>Неэффективная АГ | WCH in treated patients<br>ГБХ на лечении |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Winter / Зима</b>                         |                                           |                                                                |                                               |                                           |
| <b>n (%)</b>                                 | <b>64 (27.6)</b>                          | <b>144 (62.1)</b>                                              | <b>22 (9.5)</b>                               | <b>2 (0.9)</b>                            |
| Clinic BP, mm Hg / Клиническое АД, мм рт.ст. | 118.6±7.7/71.1±5.5                        | 124.2±7.8/76.5±6.7                                             | <b>145.7±7.8/82.7±8.7</b>                     | 138.3±6.5/87.3±9.9*                       |
| 24-hour BP, mm Hg / АД24, мм рт.ст.          | 116.2±7.3/72.8±3.7                        | <b>131.8±10.6/82.9±7.0</b>                                     | <b>143.6±15.0/87.1±9.3</b>                    | 117.8±0.6/72.2±3.0                        |
| Day BP, mm Hg / АДдень, мм рт.ст.            | 119.8±7.8/75.9±3.9                        | <b>135.4±10.3/86.2±7.5</b>                                     | <b>146.3±149/90.3±9.8</b>                     | 123.7±4.2/76.2±0.8                        |
| Night BP, mm Hg / АДночь, мм рт.ст.          | 104.0±7.5/62.6±4.6                        | <b>120.2±15.8/72.5±8.7</b>                                     | <b>132.5±17.9/76.3±8.7</b>                    | 100.1±9.1/61.2±6.3                        |
| <b>Summer / Лето</b>                         |                                           |                                                                |                                               |                                           |
| <b>n (%)</b>                                 | <b>69 (29.7)</b>                          | <b>148 (63.8)</b>                                              | <b>14 (6.0)</b>                               | <b>1 (0.4)</b>                            |
| Clinic BP, mm Hg / Клиническое АД, мм рт.ст. | 118.3±9.8/71.1±5.5                        | 124.2±7.9/74.4±6.8                                             | <b>144.5±6.5/90.5±9.0</b>                     | <b>140.3/78.6</b>                         |
| 24-hour BP, mm Hg / АД24, мм рт.ст.          | 115.4±7.1/71.7±5.6                        | <b>131.5±8.8/81.1±7.3</b>                                      | <b>141.2±10.3/89.4±8.2</b>                    | 127.8/72.4                                |
| Day BP, mm Hg / АДдень, мм рт.ст.            | 118.7±7.8/74.4±6.1                        | 133.9±9.8/83.6±8.1                                             | <b>144.3±8.8/92.4±8.2</b>                     | 130.8/75.9                                |
| Night BP, mm Hg / АДночь, мм рт.ст.          | 103.4±7.4/61.4±5.7                        | <b>122.6±12.4/72.4±7.9</b>                                     | <b>131.2±16.0/79.7±9.3</b>                    | 108.0/55.6                                |

Data are presented as M±SD, unless indicated otherwise  
 \*Average values turned out to be less than threshold criterion because of the fact that some patients only revealed increased SBP, others – DBP  
 Rates of masked uncontrolled hypertension and average BP levels exceeding target ones are highlighted in bold  
 Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное  
 \*Усредненные значения оказались меньше порогового критерия из-за того, что часть пациентов имела повышенным только САД, другая часть – только ДАД  
 Жирным шрифтом выделен процент пациентов со скрытой неэффективностью лечения АГ и усредненные показатели АД, превышающие нормативные значения

## Results

A total of 477 hypertensives who were receiving regular antihypertensive treatment matched the criteria of the study: 232 were examined in Ivanovo and 245 – in Saratov. The comparative analysis revealed significant differences between the patients of the two regions in the main characteristics (sex, age and some others; Table 2). Clinic BP in the both groups on an average achieved target levels and was even about optimal, especially in patients examined in Ivanovo (Table 2).

## Результаты

Всего критериям исследования соответствовало 477 пациентов с АГ, получавших регулярную АГТ: 232 обследованных в Иваново, и 245 – в Саратове. Сравнительный анализ продемонстрировал значимые различия между пациентами двух регионов по основным характеристикам (пол, возраст и другие; табл. 2). Обратило на себя внимание то, что клиническое АД у пациентов обеих групп в среднем достигало целевых значений и даже было близко к оптимальному, особенно, у обследованных в Иваново (табл. 2).

**Table 4. Phenotypes and levels of BP in patients examined in Saratov in winter and in summer (n=245)\***  
**Таблица 4. Фенотипы и показатели АД зимой и летом у пациентов, обследованных в Саратове (n=245)\***

| Index / Показатель                           | Controlled hypertension<br>Эффективная АГТ | Masked uncontrolled hypertension<br>Скрытая неэффективность АГТ | Uncontrolled hypertension<br>Неэффективная АГТ | WCH in treated patients<br>ГБХ на лечении |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Winter / Зима</b>                         |                                            |                                                                 |                                                |                                           |
| <b>n (%)</b>                                 | <b>62(25.3%)</b>                           | <b>79(32.2%)</b>                                                | <b>95(38.8%)</b>                               | <b>9(3.7%)</b>                            |
| Clinic BP, mm Hg / Клиническое АД, мм рт.ст. | 121.6±11.0/71.6±7.91                       | 125.3±9.4/75.4±7.9                                              | <b>150.7±10.7/86.7±9.7</b>                     | <b>143.2±5.5/81.4±6.3</b>                 |
| 24-hour BP, mm Hg / АД24, мм рт.ст.          | 117.2±6.6/71.1±4.2                         | <b>130.1±8.6/81.2±6.1</b>                                       | <b>140.0±12.9/84.0±8.0</b>                     | 120.1±5.0/72.9±6.2                        |
| Day BP, mm Hg / АДдень, мм рт.ст.            | 120.2±7.2/73.7±5.0                         | 132.3±9.6/83.4±6.7                                              | <b>143.6±12.9/86.7±8.4</b>                     | 124.0±6.4/76.1±6.5                        |
| Night BP, mm Hg / АДночь, мм рт.ст.          | 107.0±7.5/62.9±4.7                         | <b>121.6±10.8/73.8±7.6</b>                                      | <b>128.6±16.8/75.3±9.6</b>                     | 106.6±6.7/61.9±5.3                        |
| <b>Summer / Лето</b>                         |                                            |                                                                 |                                                |                                           |
| <b>n (%)</b>                                 | <b>51(20.8%)</b>                           | <b>123(50.2%)</b>                                               | <b>68(27.8%)</b>                               | <b>3(1.2%)</b>                            |
| Clinic BP, mm Hg / Клиническое АД, мм рт.ст. | 115.7±10.4/68.4±8.4                        | 123.8±10.1/74.3±8.2                                             | <b>148.4±8.4/84.7±10.2</b>                     | <b>148.8±6.8/83.3±5.3</b>                 |
| 24-hour BP, mm Hg / АД24, мм рт.ст.          | 116.9±6.5/71.1±4.4                         | 129.4±9.7/ <b>81.6±6.5</b>                                      | <b>139.4±11.4/85.1±8.5</b>                     | 114.4±10.1/73.0±1.7                       |
| Day BP, mm Hg / АДдень, мм рт.ст.            | 119.6±7.4/73.4±5.2                         | 130.7±10.4/83.1±7.1                                             | <b>141.2±11.3/86.9±9.1</b>                     | 117.4±9.8/75.6±1.1                        |
| Night BP, mm Hg / АДночь, мм рт.ст.          | 107.7±6.6/63.2±4.5                         | <b>123.8±11.9/76.2±7.5</b>                                      | <b>132.2±13.7/78.3±8.6</b>                     | 106.2±12.0/65.5±5.8                       |

Data are presented as M±SD, unless indicated otherwise  
\*Distinctions in rates of phenotypes in winter and in summer are significant ( $\chi^2=18.127$ ;  $p<0.0001$ )  
Rates of masked uncontrolled hypertension and average BP readings exceeding target levels are highlighted in bold  
Данные представлены в процентах и M±SD, если не указано иное  
\*Различия в частоте фенотипов зимой и летом значимы ( $\chi^2=18,127$ ;  $p<0,0001$ )  
Жирным шрифтом выделены процент пациентов со скрытой неэффективностью лечения АГ и усредненные показатели АД, превышающие нормативные значения

Analysis of BP phenotypes in the patients examined in Ivanovo had demonstrated that about 90% of the patients in winter season and more than 90% in summer had target clinic BP level under regular antihypertensive treatment (<140 and 90 mm Hg). However, more than two-thirds of them were referred to the "masked uncontrolled hypertension" phenotype both in winter and in summer: incidence rates of this phenotype equaled 62.1% of all the examined in Ivanovo in winter and 63.8% – in summer (Table 3). AHT was effective in 27.6% of patients of Ivanovo in winter and in 29.7% – in summer.

Clinic BP was increased in about 10% of the patients examined in Ivanovo with rates of WCH under treatment less than 1% in both seasons. AHT was ineffective in 9.5% of the patients in winter and in 6% – in summer. Significant distinctions in BP phenotypes prevalence in winter and summer seasons in the patients examined in Ivanovo were absent ( $\chi^2=2.354$ ;  $p>0.5$ ).

The number of patients with target clinic BP level in Saratov was less than this in Ivanovo: 57.5% in winter and 71% – in summer; masked uncontrolled hypertension was revealed in more than a half of them in winter and in 70% in summer. Overall, 32.2% of the patients examined in Saratov revealed masked uncontrolled hypertension in winter and 50.2% – in summer (Table 4).

Statistically significant rise of the number of patients with this BP phenotype in summer time was followed

Анализ фенотипов АД пациентов, обследованных в Иваново, продемонстрировал, что около 90% в зимний период и более 90% пациентов летом имеют целевые значения клинического АД на фоне регулярной АГТ (менее 140 и 90 мм рт.ст.). Однако более 2/3 из них, как зимой, так и летом, относятся к фенотипу «скрытая неэффективность лечения АГТ», частота которого составила 62,1% по отношению ко всем обследованным в Иваново зимой и 63,8% – летом (табл. 3). Получали эффективную АГТ 27,6% пациентов зимой, и 29,7% – летом.

Повышенное клиническое АД отмечено примерно у 10% пациентов, обследованных в Иваново, среди которых ГБХ на лечении встречалась менее чем у 1% в оба сезона. Неэффективной АГТ была в зимний период у 9,5% и у 6,0% пациентов летом. Достоверных различий в соотношении фенотипов АД в зимний и летний периоды у обследованных в Иваново не было ( $\chi^2=2,354$ ;  $p>0,5$ ).

В Саратове количество пациентов с целевым уровнем клинического АД было меньше, чем в Иваново, 57,5% зимой и 71,0% летом; среди них более половины зимой и 70% летом имели скрытую неэффективность лечения АГТ. В целом, среди обследованных в Саратове, частота скрытой неэффективности лечения составила 32,2% зимой и 50,2% летом (табл. 4). Достоверный рост числа пациентов с этим фенотипом АД в летний период сопровождался снижением числа пациентов с «явной» неэффективностью лечения АГТ.

Повышенное клиническое АД зарегистрировано у 42,5% пациентов Саратова зимой и у 29,0% – летом. Подавляющее большинство этих больных получали неэффективную

**Table 5. Mean number of antihypertensive drugs per one patient in winter and in summer seasons**

**Таблица 5. Среднее количество антигипертензивных препаратов у одного пациента в зимний и летний периоды**

| Region / Регион                        | Winter / Зима | Summer / Лето | p     |
|----------------------------------------|---------------|---------------|-------|
| Patients of Ivanovo / Пациенты Иваново | 1.5±0.7       | 1.4±0.6       | 0.329 |
| Patients of Saratov / Пациенты Саратов | 1.8±1.0       | 1.8±0.9       | 0.835 |
| p                                      | >0.05         | 0.001         | -     |

by reduction in the number of patients with “overt” uncontrolled hypertension.

42.5% of the patients of Saratov revealed increased clinic BP in winter and 29.0% – in summer. The vast majority of these patients received ineffective AHT: 38.8% of the total number of the examined patients in winter and 27.8% – in summer. Incidence rates of WCH in treated patients was rather low so as in Ivanovo and amounted to 3.7% in winter and 1.2% in summer. Seasonal changes in BP phenotypes prevalence in the hypertensive patients examined in Saratov was statistically significant ( $\chi^2=18.127$ ;  $p<0.0001$ ).

We have found no significant distinctions in a number of antihypertensive drugs per one patient both between winter and summer seasons and between the groups of patients of the two cities (Table 5)

## Discussion

The work has demonstrated rather high incidence rates of masked uncontrolled hypertension in patients with achieved target clinic BP level both in winter and in summer time, especially in the relatively colder RF region (Ivanovo) – 90-95%; in the patients of the warmer region (Saratov) the rates were 56% and 71% in winter and summer, respectively. By indicating these figures, we specially place the emphasis on outpatients with achieved target clinic BP level. Achievement of target clinic BP level is obviously a certain success in hypertensive patient treatment, however, in case of masked uncontrolled hypertension target clinic BP level only creates invalid impression of AHT good response and favorable patient’s prognosis as ambulatory BP level keeps being elevated. Ambulatory BP level had already many years ago been shown to be better predictor for cardiovascular complications as compared to clinic BP readings [24,25]. This was confirmed by prospective studies dealt with estimation of outcomes in patients with different BP phenotypes – risk of myocardial infarction, stroke, lethal outcomes and other cardiovascular complications was significantly higher in masked uncontrolled hypertension as compared to normotension and well controlled hypertension and was similar to cardiovascular risk in sustained hypertension [7,26-29]. For instance, in accordance to Satoh M. et al. data [29] (with mean follow-up of 17.1 years) the risk of stroke in masked un-

АГТ – 38,8% зимой и 27,8% летом. Процент пациентов с ГБХ на лечении был, как и в Иваново, весьма мал и составлял 3,7% и 1,2% зимой и летом, соответственно. Сезонная динамика фенотипов АД у больных АГ, обследованных в Саратове, была достоверной ( $\chi^2=18,127$ ;  $p<0,0001$ ).

Анализ среднего количества антигипертензивных препаратов на одного пациента в зимний и летний периоды не выявил значимых различий как между сезонами, так и между группами пациентов двух городов (табл. 5).

## Обсуждение

Представленное в статье исследование показало среди пациентов с достигнутым целевым клиническим АД весьма большую частоту скрытой неэффективности лечения АГ как в зимний, так и летний период, особенно, в относительно более холодном регионе РФ (Иваново) – 90-95%; у пациентов более теплого региона (Саратов) – 56% зимой и около 71% летом. Приводя эти цифры, мы специально акцентируем внимание на амбулаторных пациентах с достигнутым целевым клиническим АД. Безусловно, достижение целевого клинического АД – это определенный успех в лечении больного АГ, однако при скрытой неэффективности АГТ целевой уровень клинического АД (а в данном исследовании – уровень, близкий к оптимальному) лишь создает ложное впечатление о хорошем эффекте АГТ и позитивном прогнозе пациента, поскольку уровень амбулаторного АД остается повышенным. Уже много лет назад был доказан факт, что амбулаторное АД – лучший предиктор сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с показателями клинических измерений [24,25]. Это подтверждают и проспективные исследования, посвященные оценке исходов при разных фенотипах АД, – риск инфаркта миокарда, мозгового инсульта, летальных исходов и других сердечно-сосудистых осложнений при скрытой АГ значимо выше, чем при нормотонии и эффективной АГТ, а также сопоставим с риском при устойчивой АГ [7,26-29]. Например, в исследовании Satoh M. и соавт. [29] (средний период наблюдения 17,1 года) риск инсульта при скрытой АГ составил 2,05-2,08 (1,36-3,43), при устойчивой АГ – 2,46 (1,61-3,77), а при ГБХ – 1,38 (0,82-2,32).

Представляется, что недостаточный учет фенотипа скрытой АГ вносит вклад в показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, сохраняющиеся высокими, несмотря на улучшение контроля АГ на популяционном уровне в целом. Аналогично, недостаточный учет

controlled hypertension was 2.05-2.08 (1.36-3.43), in sustained hypertension – 2.46 (1.61-3.77) and in WCH – 1.38 (0.82-2.32).

Insufficient account for the “masked uncontrolled hypertension” phenotype is possibly contributes to cardiovascular morbidity and mortality rates which are kept high despite improvement in BP control at population level in whole. It is possible that insufficient account for seasonal changes in ambulatory BP and in BP phenotypes can similarly result in seasonal variability of cardiovascular diseases and complications including that one in patients under AHT. This can be illustrated by the following example. In accordance with our study data the mean daytime diastolic BP (DBP) level in the Ivanovo patients (n=232) was higher in winter than in summer (83.7±8.5 mm Hg and 81.5±9.0 mm Hg, respectively;  $p<0.01$ ). In accordance with the other study data index of exceeded cardiovascular morbidity in winter season was 77.2% in the same region in 2009-2013 years, which included 30.5% of myocardial infarction morbidity rate [20]. However, this example is only relevant to seasonal changes in ambulatory BP level as we have found no significant seasonal variability in BP phenotypes prevalence in the presented sample of patients examined in Ivanovo.

Significant increase in the “masked uncontrolled hypertension” phenotype was revealed in summer season in the patients examined in the warmer region – Saratov city (Table 4). This was due to rise in the number of patients with increased BP in summer season, especially, with increased nighttime BP (by 72.7%). In whole, DBP in the patients examined in Saratov was lower in winter (71.2±9.5 mm Hg) than in summer (74.0±9.3 mm Hg;  $p<0.01$ ), which may be due to less comfortable night ambient temperatures in the region with hot summer. A number of patients with increased day BP in summer had been raised in a lesser degree – by 46.7%. Increased nighttime ambulatory BP in summer (beyond the BP phenotypes question) had also been reported in Modesti et al. works [11, 12]. This fact must be taken into account at AHT estimation. Such patients obviously need in correction of their nighttime BP with help of both medicated and non-drug measures (for example, climate control and air conditioning systems use). Absence of seasonal changes in BP phenotypes prevalence in the cohort of patients examined in Ivanovo was possibly due to the particularities of the sample – this cohort was younger than the patients of Saratov not only in real age but also had shorter history of hypertension, their clinic BP was on an average significantly lower. At the same time individual analysis (analysis of BP phenotypes reproducibility) had demonstrated the “controlled hypertension” phenotype to have the most stability:

сезонных колебаний амбулаторного АД и сезонной динамики фенотипов АД, по-видимому, может обуславливать и сезонную вариабельность сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений, в том числе у больных, получающих АГТ. В качестве условного обоснования можно привести следующий факт: в представленном исследовании средний уровень амбулаторного ДАД в дневные часы у пациентов, обследованных в Иваново (n=232), зимой был выше, чем летом (83,7±8,5 мм рт.ст. и 81,5±9,0 мм рт.ст., соответственно;  $p<0,01$ ). И в этом же регионе, по данным другого исследования, индекс избыточной заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями в зимний период составлял за 2009-2013 гг. 77,2%, в том числе инфарктом миокарда – 30,5% [20]. Однако в данном обосновании речь идет о сезонной динамике только амбулаторного АД, поскольку в представленной выборке пациентов не было значимой сезонной динамики фенотипов АД.

Достоверное увеличение фенотипа со скрытой неэффективностью лечения АГ в нашем исследовании отмечено в летний период среди пациентов, обследованных в более жарком регионе – Саратове (табл. 4). Это было связано с ростом летом числа пациентов с повышенным уровнем АД, преимущественно, в ночной период (на 72,7%). В целом у пациентов, обследованных в Саратове, ДАД ночью зимой было ниже (71,2±9,5 мм рт.ст., летом – 74,0±9,3 мм рт.ст.;  $p<0,01$ ), что может быть обусловлено более некомфортными ночными температурами окружающей среды в регионе с жарким летом. Количество пациентов с повышенным дневным АД летом возросло меньше – на 46,7%. Повышенные значения амбулаторного АД летом в ночной период (вне аспекта фенотипов АД) описаны и в работах Modesti и соавт. [11, 12]. Данный факт необходимо учитывать при оценке АГТ. Очевидно, что в жаркое время года таким пациентам необходима коррекция ночного АД с учетом как медикаментозных, так и немедикаментозных факторов (например, рекомендовать использование систем контроля «климата» внутри помещений, кондиционеров). Отсутствие сезонной динамики фенотипов АД в когорте пациентов, обследованных в Иваново, по-видимому, связано с особенностями выборки – эта когорта моложе пациентов, обследованных в Саратове не только по фактическому возрасту, но и по «стажу» АГ, их клиническое АД, в среднем, значимо ниже. В то же время, индивидуальный анализ (анализ воспроизводимости фенотипа АД) демонстрирует, что наибольшей устойчивостью обладает фенотип с оптимальным эффектом АГТ: 63,1% и 80,0% пациентов с таким фенотипом в Иваново и в Саратове, соответственно. Поскольку воспроизводимость фенотипа со скрытой неэффективностью лечения АГ в обеих выборках составляет около 40%, очевидно, что динамика этого фенотипа существует в обеих когортах и, главным образом, из скрытой в «явную» неэффективность

63.1% and 80.0% of patients with this phenotype in Ivanovo and Saratov, respectively. As reproducibility of the "masked uncontrolled hypertension" phenotype was about 40% in both samples it is obvious that changes in this phenotype prevalence was presented in both cohorts, in the first place there was conversion of masked uncontrolled hypertension in evidently uncontrolled one and inversely, as long as patients with WCH were in small numbers in our study.

Incidence rates of the "masked uncontrolled hypertension" phenotype in both samples of our study (Tables 3 and 4) were in whole comparable with other studies data [5-8,30]. However these studies estimated BP phenotypes without reference to season. We have found no works devoted to separate estimation of one or another BP phenotype in summer and winter seasons in such resources as PubMed, Scopus and Web of Science.

The main limitations of the study were relatively small samples and distinctions between the cohorts of patients in some initial characteristics.

Improvement of hypertension treatment is one of the main health care resources focused on lowering of cardiovascular morbidity and mortality. Management of hypertension with regard to seasonal BP variability and BP phenotypes is a prospective strategy. This article presents both approaches to the problem in their interrelation. Ascertainment of BP phenotype by combined evaluation of clinic and ambulatory BP levels is of great importance. If a patient reveals high BP at visit to a doctor, he, as a rule, takes in account possibility of WCH and tries to estimate level of ambulatory BP, while in case of normal clinic BP level a doctor does not always draw attention to assessment of ambulatory BP level which can often be increased. We should remind that in accordance with contemporary guidelines patients with masked uncontrolled hypertension (masked hypertension in treated patients) as a rule need in change of АНТ [3]. Focused detection and correction of masked uncontrolled hypertension must be an integral part of management of patients received АНТ. BP phenotype ascertainment and reckoning with seasonal factors interrelated with BP is a personal approach to hypertensive patient management aimed at cardiovascular risk reduction. At the same time evaluation of factors associated with "unfavorable" BP phenotypes in patients received АНТ is necessary, this will be presented in the second part of our work.

## Conclusion

Ratio of BP phenotypes in different samples of hypertensive patients with clinic BP <160/100 mm Hg under treatment differs in winter and summer seasons. In our study the cohort of younger patients in a rel-

АГТ, и наоборот, так как пациентов с ГБХ на лечении было немного.

Частота фенотипа со скрытой неэффективностью лечения АГ в целом, в обеих выборках представленной работы (табл. 3 и 4) сопоставима с данными других исследований [5-8,30], правда, в них фенотипы АД изучались без взаимосвязи с сезоном; работ, в которых частота того или иного фенотипа АД изучалась бы отдельно в летний и зимний периоды, на ресурсах PubMed, Scopus, Web of Science нам найти не удалось.

Основные ограничения представленного исследования – относительно небольшая выборка, а также различия между когортами пациентов двух регионов по некоторым исходным характеристикам.

Совершенствование лечения АГ – один из главных ресурсов здравоохранения, направленных на снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Перспективным является подход к контролю лечения АГ с учетом сезонной вариабельности АД и с позиций фенотипов АД. Два этих подхода к проблеме представлены в этой статье в их взаимосвязи. Определение фенотипа АД путем совместной оценки показателей клинического и амбулаторного АД чрезвычайно важно: если АД на визите к врачу у пациента повышено то, как правило, врач учитывает возможность ГБХ и старается оценить уровень амбулаторного АД. В случае же нормальных показателей клинического АД врач не всегда акцентирует внимание на оценке значений амбулаторного АД, а оно зачастую может быть повышенным. Напомним, что, согласно современным рекомендациям пациенты со скрытой неэффективностью лечения АГ (masked uncontrolled hypertension или masked hypertension in treated patients), как правило, нуждаются в изменении АГТ [3]. Целенаправленное выявление и коррекция скрытой неэффективности лечения АГ по современным представлениям должны быть неотъемлемой частью ведения пациентов, получающих АГТ. Индивидуальный подход к ведению больного АГ с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений – оценка фенотипа АД и учет сезонных факторов, взаимосвязанных с АД. В то же время необходима оценка факторов, ассоциированных с «проблемными» фенотипами АД у больных, получающих АГТ, и эта оценка будет представлена во второй части нашей работы.

## Заключение

В разных выборках больных АГ с клиническим АД <160/100 мм рт.ст. на фоне АГТ соотношение фенотипов АД в зимний и летний периоды отличается. В нашем исследовании в когорте пациентов относительно более молодого возраста в относительно холодном регионе отсутствовала выраженная сезонная динамика фенотипов АД, и преобладал фенотип со скрытой неэффективностью лечения АГ (>60%). В когорте пациентов более старшего возраста с большим «стажем» АГ, обследованных в более теп-

atively cold region has not revealed significant seasonal variability in BP phenotypes and demonstrated prevalence of the "masked uncontrolled hypertension" phenotype (>60%). The cohort of older patients with longer hypertension history examined in a warmer region revealed significantly higher incidence rate of masked uncontrolled hypertension in summer (50.2%) while other phenotypes prevailed in winter. However further evaluation of this problem is necessary, in the first place detection of potential markers of masked uncontrolled hypertension.

**Conflict of interest.** All of the authors declare the absence of potential conflict of interest which needs to be disclosed in this article.

### Acknowledgement

The authors of the article acknowledge the following colleagues who participated in the study: Andreeva G.F.<sup>1</sup>, Belova O.A.<sup>2</sup>, Dovgalevsky P.Ya.<sup>3</sup>, Dolotovskaya P.V.<sup>3</sup>, Kravcova E.A.<sup>2</sup>, Nazarova O.A.<sup>2</sup>, Platonova E.V.<sup>1</sup>, Puchinyan N.Ph.<sup>3</sup>, Rachkova S.A.<sup>2</sup>, Romanchuk S.V.<sup>2</sup>, Sokolova N.S.<sup>2</sup>, Furman N.V.<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Preventive Medicine.

<sup>2</sup>Ivanovo Regional Cardiology Clinic

<sup>3</sup>Saratov Research Institute of Cardiology

лом регионе, частота скрытой неэффективности лечения АГ значимо выше была летом (50,2%), частота остальных фенотипов – зимой. Однако нужны дальнейшие исследования данной проблемы, в первую очередь, выявление факторов – потенциальных маркеров скрытой неэффективности лечения АГ.

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

### Благодарности

Авторы статьи выражают свою признательность коллегам, участвовавшим в проведении исследования: Андреевой Г.Ф.<sup>1</sup>, Беловой О.А.<sup>2</sup>, Довгалеvскому П.Я.<sup>3</sup>, Долотовской П.В.<sup>3</sup>, Кравцовой Е.А.<sup>2</sup>, Назаровой О.А.<sup>2</sup>, Платоновой Е.В.<sup>1</sup>, Пучиньяну Н.Ф.<sup>3</sup>, Рачковой С.А.<sup>2</sup>, Романчук С.В.<sup>2</sup>, Соколовой Н.С.<sup>2</sup>, Фурману Н.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины.

<sup>2</sup>Кардиологический диспансер г. Иваново.

<sup>3</sup>Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии.

### References / Литература

- Kaplan N.M. New Issues in the Treatment of Isolated Systolic Hypertension *Circulation*. 2000;102:1079-81. doi:10.1161/01.CIR.102.10.1079.
- Viera A.J., Shimbo D. Ambulatory Blood Pressure Phenotypes and the Risk for Hypertension *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(10):481. doi:10.1007/s11906-014-0481-5.
- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34:2159-219. doi:10.1093/eurheartj/ehf151.
- 2013 Ambulatory Blood Pressure Monitoring Recommendations for the Diagnosis of Adult Hypertension, Assessment of Cardiovascular and other Hypertension-associated Risk, and Attainment of Therapeutic Goals. *Chronobiology International*. 2013;30(3):355-410. doi:10.3109/07420528.2013.750490.
- Smirnova M.I., Oganov R.G., Gorbunov V.M. The hidden ineffectiveness of treatment of arterial hypertension: frequency and predictors. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(6):11-7. (In Russ.) [Смирнова М.И., Оганов Р.Г., Горбунов В.М. и др. Скрытая неэффективность лечения артериальной гипертонии: частота и предикторы. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2011;10(6):11-7].
- Smirnova M.I., Platonova E.M., Britov A.N., et al. The rate and characters of masked arterial hypertension and masked ineffectiveness of hypertension treatment in industrial workers according to the preventive examination. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(5):481-7. (In Russ.) [Смирнова М.И., Платонова Е.М., Бритов А.Н. и др. Частота и маркеры скрытой артериальной гипертонии и скрытой неэффективности лечения артериальной гипертонии у работников промышленного предприятия по данным профилактического осмотра. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(5):481-7]. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-5-481-487.
- Stergiou G.S., Asayama K., Thijs L., et al. Prognosis of white coat and masked hypertension: International Database of Home blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. *Hypertension*. 2014;63(4):675-82. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02741.
- Banegas J.R., Ruilope L.M., de la Sierra A., et al. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension. *Eur Heart J*. 2014;35(46):3304-12. doi:10.1093/eurheartj/ehu016.
- Brook R.D., Weder A.B., Rajagopalan S. "Environmental hypertensionology" the effects of environmental factors on blood pressure in clinical practice and research. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13:836-842. doi:10.1111/j.1751-7176.2011.00543.x.
- Sega R., Cesana G., Bombelli M. et al. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *J Hypertens*. 1998;16:1585-92.
- Modesti P.A., Morabito M., Bertolozzi I. et al. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile. Effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension*. 2006;47:155-61. doi:10.1161/01.HYP.0000199192.17126.d4.
- Modesti P.A., Morabito M., Massetti L. et al. Seasonal blood pressure changes: an independent relationship with temperature and daylight hours. *Hypertension*. 2013;61(4):908-14. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00315.
- Smirnova M.I., Gorbunov V.M., Volkov D.A. Seasonal changes in hemodynamic parameters in patients with controlled arterial hypertension and high normal arterial pressure in two regions of the Russian Federation with different climatic characteristics. Part 3. Main results of the study of 1630 patients. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2015;6:78-86. (In Russ.) [Смирнова М.И., Горбунов В.М., Волков Д.А. и др. Сезонные изменения гемодинамических параметров у больных с контролируемой артериальной гипертонией и высоким нормальным артериальным давлением в двух регионах Российской Федерации с различными климатическими характеристиками. Часть 3. Основные результаты исследования 1630 пациентов. *Профилактическая Медицина*. 2015;6:78-86]. doi:10.17116/profmed201518678-86
- Boulay F., Berthier F., Sisteron O. et al. Seasonal variation in chronic heart failure hospitalizations and mortality in France. *Circulation*. 1999;100:280-6. doi:10.1161/01.CIR.100.3.280/
- Dilaveris P., Synetos A., Giannopoulos G., et al. Climate Impacts on Myocardial infarction deaths in the Athens Territory: the CLIMATE study. *Heart*. 2006;92:1747-51. doi:10.1136/hrt.2006.091884/
- Fomina N.V., Altarev S.S., Barbarash O.L. Annual biological rhythms as an additional risk factor for death in patients with ischemic heart disease. *Circulation Pathology and Surgery*. 2007;(1):44-7. (In Russ.) [Фомина Н.В., Алтарев С.С., Барбараш О.Л. Годовые биологические ритмы как дополнительный фактор риска смерти при ишемической болезни сердца. *Патология Кровообращения и Кардиохирургия*. 2007; (1):44-7].
- Rocklöv J., Forsberg B. The effect of temperature on mortality in Stockholm 1998-2003: A study of lag structures and heatwave effects. *Scandinavian J Pub Health*. 2008;36:516-23. doi:10.1177/1403494807088458.
- Reвич B.A., Shaposhnikov D.A. Extreme temperature episodes and mortality in Yakutsk, East Siberia. *Rural and Remote Health*. 2010;10:1338.
- Kontsevaya A.V., Lukyanov M.M., Khudyakov M.B. Seasonal and monthly changes of mortality in Russian Federation regions with different climate and geographic variables. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal*. 2014;11:25-30. (In Russ.) [Концевая А.В., Лукьянов М.М., Худяков М.Б. Сезонные и помесачные изменения смертности в регионах Российской Федерации с различными климато-географическими характеристиками. *Российский Кардиологический Журнал*. 2014;11:25-30]. doi:10.15829/1560-4071-2014-11-25-30.

20. Kontsevaya A.V., Balanova J.A., Loukianov M.M., Khudyakov M.B., Belova O.A., Romanchuk S.V. Excess winter cardiovascular morbidity in Ivanovo Region in 2009-2013 years. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(5):450-8. (In Russ.) [Концевая А.В., Баланова Ю.А., Лукьянов М.М., Худяков М.Б., Белова О.А., Романчук С.В. Избыточная заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями в зимний период в Ивановской области в 2009-2013 гг. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015;11(5):450-8. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-5-450-458.
21. Kontsevaia A.V., Lukanov M.M., Balanova Ju.A. et al. Social and economic burden caused by excess winter cardiovascular deaths in the Russian Federation's regions with different climatic and geographic characteristics. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2014;6:21-5. (In Russ.) [Концевая А.В., Лукьянов М.М., Баланова Ю.А. и др. Социально-экономический ущерб, вызванный избыточной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний в зимний период в регионах Российской Федерации с различными климато-географическими характеристиками. *Профилактическая Медицина*. 2014;6:21-5].
22. Smirnova M.I., Gorbunov V.M., Boytsov S.A. Seasonal changes in hemodynamic parameters in patients with controlled arterial hypertension and high normal arterial pressure in two regions of the Russian Federation with different climatic characteristics. Part 1. Design and preliminary results. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2013;6:71-8. (In Russ.) [Смирнова М.И., Горбунов В.М., Бойцов С.А. и др. Сезонные изменения гемодинамических параметров у больных с контролируемой артериальной гипертензией и высоким нормальным артериальным давлением в двух регионах Российской Федерации с различными климатическими характеристиками. Часть 1. Дизайн и предварительные результаты. *Профилактическая Медицина*. 2013;6:71-8].
23. Diagnosis and treatment of hypertension. National clinical recommendations. *Sistemnye Gipertenzii*. 2010; 3: 5-26. (In Russ.) [Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Национальные клинические рекомендации. *Системные Гипертензии*. 2010; 3: 5-26].
24. Perloff D., Sokolow M., Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressures. *JAMA*. 1983;249:2792-8. doi:10.1001/jama.1983.03330440030027.
25. Dolan E., Stanton A., Thijs L., et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality. The Dublin outcome study. *Hypertension*. 2005; 46: 156-161. doi: 10.1161/01.HYP.0000170138.56903.7a.
26. Pierdominico S.D., Cuccurillo F. Prognostic value of white coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an update meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2011; 24:52-8. doi: 10.1038/ajh.2010.203.
27. Grassi G., Mancia G. The PAMELA study - results and perspectives. *Council for Cardiology Practice*. 2011; 10(5). Available at: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-10/The-PAMELA-study-results-and-perspectives>. Checked by Sep 16, 2017.
28. Bobrie G., Clerson P., Menard J. et al. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens*. 2008;26:1715-25. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282fbcdf.
29. Satoh M., Asayama K., Kikuya M. et al. Long-Term Stroke Risk Due to Partial White Coat or Masked Hypertension Based on Home and Ambulatory Blood Pressure Measurements. The Ohasama Study. *Hypertension*. 2016;67:48-55. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06461.
30. Ishikawa J., Kario K., Eguchi K. et al. Regular alcohol drinking is a determinant of masked morning hypertension detected by home blood pressure monitoring in medicated hypertensive patients with well-controlled clinic blood pressure: the Jichi Morning Hypertension Research (J-MORE) study. *Hypertens Res*. 2006;29:679-86. doi: 10.1291/hyres.29.679.

*About the Authors:*

**Marina I. Smirnova** – MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Outpatient Diagnostic Methods in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Vladimir M. Gorbunov** – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Outpatient Diagnostic Methods in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Sergey A. Boytsov** – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, General Director, National Medical Research Center for Cardiology

**Michail M. Loukianov** – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Anna M. Kalinina** – MD, PhD, Professor, Department of Primary Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Healthcare System, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Dmitriy A. Volkov** – MD, Junior Research, Laboratory of Outpatient Diagnostic Methods in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Alexander D. Deev** – PhD (in Physics and Mathematics), Head of Laboratory of Biostatistics, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Yana N. Koshelyaevskaya** – Programmer, Laboratory of Outpatient Diagnostic Methods in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Ekaterina N. Belova** – Programmer, Laboratory of Biostatistics, National Medical Research Center for Preventive Medicine

*Сведения об авторах:*

**Смирнова Марина Игоревна** – к.м.н., в.н.с. лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

**Горбунов Владимир Михайлович** – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

**Бойцов Сергей Анатольевич** – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, генеральный директор НМИЦ кардиологии

**Лукиянов Михаил Михайлович** – к.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, НМИЦ ПМ

**Калинина Анна Михайловна** – д.м.н., профессор, руководитель отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, НМИЦ ПМ

**Волков Дмитрий Александрович** – м.н.с. лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

**Деев Александр Дмитриевич** – к.ф.-м.н., руководитель лаборатории биostatистики, НМИЦ ПМ

**Кошеляевская Яна Николаевна** – программист лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

**Белова Екатерина Николаевна** – программист лаборатории биostatистики, НМИЦ ПМ

# Влияние замены клопидогрела на тикагрелор у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

Евгения Валерьевна Тавлуева\*, Алексей Владимирович Алексеенко,  
Ольга Викторовна Груздева, Ольга Леонидовна Барбараш

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний  
Россия, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

**Цель.** Изучить влияние замены клопидогрела на тикагрелор на конечные точки госпитального и годового периодов после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST).

**Материал и методы.** В исследование включено 80 пациентов с ИМпST. На этапе скорой медицинской помощи все пациенты получали нагрузочную дозу ацетилсалициловой кислоты (250 мг) и клопидогрела (600 мг). Через 12-24 ч больные были рандомизированы на две группы. Пациенты первой группы получали поддерживающую дозу клопидогрела 75 мг/сут. Пациенты второй группы получали поддерживающую дозу тикагрелора 90 мг 2 р/сут. Также больные обеих групп получали поддерживающую дозу ацетилсалициловой кислоты 100 мг/сут. Агрегация тромбоцитов и провоспалительные факторы (С-реактивный белок [СРБ], интерлейкин 6 [ИЛ-6]) исследовались до замены препарата, через 2 ч и 7 дней после его замены. Конечные точки регистрировали при выписке пациента и через год.

**Результаты.** Через год после ИМпST в группе тикагрелора имела место тенденция к меньшему числу конечных точек по сравнению с группой клопидогрела (комбинированная конечная точка 14,2% против 25%;  $p=0,14$ ). В группе тикагрелора не выявлено значимого увеличения частоты кровотечений по сравнению с группой клопидогрела как в госпитальный период, так и в течение года после перенесенного ИМпST (большие кровотечения – 0 против 3,3%; малые кровотечения – 25,4% против 26,6%;  $p=0,48$ ). На 8-е сутки ИМпST (7 дней после замены клопидогрела) агрегация тромбоцитов в группе клопидогрела была достоверно выше по сравнению с агрегацией тромбоцитов в группе тикагрелора ( $p=0,00$ ). Уровень СРБ и ИЛ-6 на 8-е сутки госпитализации в группе клопидогрела был значимо выше по сравнению с группой тикагрелора ( $p=0,04$  и  $p=0,01$ , соответственно).

**Заключение.** При замене клопидогрела на тикагрелор в 1-е сутки ИМпST имеется тенденция к меньшей частоте развития конечных точек в течение первого года наблюдения. Такая замена безопасна с позиции риска геморрагических осложнений и ассоциируется с более низкими показателями агрегации тромбоцитов и активности воспаления, оцененных на 8-е сутки ИМпST.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, клопидогрел, тикагрелор.

**Для цитирования:** Тавлуева Е.В., Алексеенко А.В., Груздева О.В., Барбараш О.Л. Влияние замены клопидогрела на тикагрелор у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(5):590-596. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-590-596

## Influence of Switching of Clopidogrel to Ticagrelor on the Development of Cardiovascular Events in Patients with ST Segment Elevation Myocardial Infarction

Evgeniya V. Tavlueva\*, Alexey V. Alekseenko, Olga V. Gruzdeva, Olga L. Barbarash  
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Sosnoviy bulvar 6, Kemerovo, 650002 Russia

**Aim.** To study the effect of replacing clopidogrel with ticagrelor on endpoints of hospital period and one year after ST Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI).

**Material and methods.** The study enrolled 80 patients with STEMI. At the stage of emergency medical service, all patients received loading doses of acetylsalicylic acid (250 mg) and clopidogrel (600 mg). After 12-24 hours, the patients were randomized into two groups. Patients of the first group received maintenance doses of acetylsalicylic acid (100 mg/day) and clopidogrel 75 mg/day. Patients of the second group received maintenance doses of acetylsalicylic acid (100 mg/day) and ticagrelor 90 mg twice a day. ADP-induced platelet aggregation (1.25 and 2.5  $\mu\text{g/ml}$ ) and proinflammatory factors blood levels (C-reactive protein [CRP], interleukin 6 [IL-6]) were investigated before clopidogrel replacement, as well as 2 hours and 7 days after its replacement. Endpoints were recorded at the patient's discharge and one year later.

**Results.** After a year in the ticagrelor group there was a trend towards fewer endpoints compared to clopidogrel group (combined endpoint 14.2% vs 25%,  $p=0.14$ ). In the ticagrelor group, there was no significant increase in the incidence of bleeding compared with the clopidogrel group both in the hospital period and during the year after the STEMI (large bleeding – 0 vs 3.3%, small bleeding – 25.4% vs 26.6%,  $p=0.48$ ). On the 8th day of STEMI (7 days after clopidogrel replacement), platelet aggregation in the clopidogrel group was significantly higher compared to platelet aggregation in the ticagrelor group ( $p=0.00$ ). The level of CRP and IL-6 on the 8th day of hospitalization in the clopidogrel group was significantly higher in comparison with the ticagrelor group ( $p=0.04$  and  $p=0.01$ , respectively).

**Conclusion.** When clopidogrel is replaced with ticagrelor on the 1st day of STEMI, there is a tendency to a lower incidence of endpoints during the first year of follow-up. Such switching is safe from the point of view of hemorrhagic complications and is associated with lower platelet aggregation and inflammation activity estimated 7 days after clopidogrel replacement (on the 8th day of STEMI).

**Keywords:** myocardial infarction, clopidogrel, ticagrelor.

**For citation:** Tavlueva E.V., Alekseenko A.V., Gruzdeva O.V., Barbarash O.L. Influence of Switching of Clopidogrel to Ticagrelor on the Development of Cardiovascular Events in Patients with ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(5):590-596. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-590-596

Received / Поступила: 14.06.2017

Accepted / Принята в печать: 19.06.2017

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): tavluev1@mail.ru

Известно, что ключевую роль в патогенезе острого коронарного синдрома (ОКС) играет активация тромбоцитов [1]. Рецепторы тромбоцитов (P2Y<sub>12</sub>-рецепторы и др.), расположенные на их мембране, непосредственно участвуют не только в регулировании адгезии и агрегации, тем самым изменяя реологические свойства крови, но и в регуляции иммунного ответа организма посредством активации различных про- и противовоспалительных факторов. В настоящее время активность субклинического воспаления оценивается как ключевая патофизиологическая реакция, индуцирующая развитие и прогрессирование основных заболеваний сердечно-сосудистой системы, включая ОКС [2].

Представители современных антитромбоцитарных препаратов различаются по механизмам действия, особенностям влияния на функцию тромбоцитов, биологическим, клиническим и побочным эффектам. В основе действия всех применяемых антитромбоцитарных препаратов лежит воздействие на рецепторы тромбоцитов. По сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой (АСК) применение двух антиагрегантов с различным механизмом действия после ОКС позволяет уменьшить вероятность неблагоприятных исходов заболевания. Такое усиление антитромботического эффекта приводит к росту частоты кровотечений, однако в большинстве случаев польза превосходит риск. Именно поэтому современные клинические рекомендации по лечению ОКС настаивают на продленной двойной антитромбоцитарной терапии на протяжении ближайшего года после ОКС и подчеркивают нежелательность ее преждевременного прекращения [3].

Уже доказана польза двойной антитромбоцитарной терапии после ОКС. По данным крупного проспективного исследования CURE [4], добавление к АСК клопидогрела способствует снижению числа случаев сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда (ИМ) или инсульта преимущественно за счет предотвращения достаточно обширных ИМ. Согласно результатам исследования PLATO [5] у больных с ОКС дополнительную пользу приносит сочетание АСК с тикагрелором. При этом преимущество тикагрелора перед клопидогрелом нарастает в течение года [6]. По данным исследования PEGASUS [7], применение сочетания АСК с тикагрелором в течение 3-х лет способствует снижению суммы случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта ценой увеличения частоты крупных кровотечений.

В различных многоцентровых исследованиях (PLATO, PEGASUS) уже доказано преимущество тикагрелора в комбинации с АСК с позиции профилактики повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов после ИМ [5, 7]. Но исследования по влиянию замены антитромботических препаратов на частоту развития нежелательных явлений не проводились. Ни один из существующих на данный момент рекомендательных

документов по ведению пациентов с ОКС не предусматривает алгоритм или схему смены препаратов [8].

Важно сопоставить степень влияния замены антитромбоцитарных препаратов на угнетение агрегационных и провоспалительных свойств тромбоцитов, оценить частоту развития нежелательных явлений и безопасность данной смены с позиции риска развития кровотечений.

В связи с этим целью настоящего исследования была оценка влияния замены клопидогрела на тикагрелор у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) на конечные точки госпитального и годового периодов после ИМ.

## Материал и методы

В исследование включено 80 пациентов с ИМпST, госпитализированных в МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер». Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Рандомизация проводилась методом случайной выборки.

*Критерии включения:* установленный согласно критериям Российского кардиологического общества (2014) диагноз ИМпST давностью до 12 ч от начала заболевания; подписанное больным информированное согласие для участия в исследовании.

*Критерии исключения:* сопутствующиеотягощающие состояния; имеющиеся в наличии кровотечения; тромбоцитопатии, анемии средней и тяжелой степени; ИМ, развившийся во время плановой реваскуляризации; планируемое в течение года коронарное шунтирование; проведенная на догоспитальном этапе тромболитическая терапия; тяжесть острой сердечной недостаточности (CH) на уровне Killip III- IV; отказ пациента от участия в исследовании; ИМ без проведенной реваскуляризации; необходимость тройной антитромбоцитарной терапии.

На этапе скорой медицинской помощи все пациенты получали нагрузочную дозу аспирина (250 мг) и клопидогрела (600 мг). При госпитализации пациентам выполнялись экстренная коронароангиография (КАГ) и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с имплантацией голометаллического стента инфарктзависимой артерии. Через 12-24 ч после поступления в клинику больные были распределены на две группы. Пациенты 1-й группы продолжали получать поддерживающую дозу клопидогрела 75 мг/сут (n=31). Пациенты 2-й группы были переведены на тикагрелор без нагрузочной дозы и получали 90 мг 2 р/сут (n=49). Все больные получали поддерживающую дозу АСК 100 мг/сут.

Основные клинико-anamnestические характеристики обследованных больных с ИМпST и параметры текущего ИМ представлены в табл. 1 и 2.

По представленным характеристикам текущего ИМ и другим клинико-anamnestическим факторам значимых различий в обеих группах не выявлено.

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of patients with ST elevation of myocardial infarction  
Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика больных с ИМпСТ

| Параметр                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Клопидогрел (n=31) | Тикагрелор (n=49) | p    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|------|
| Возраст, лет                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 54,3 (50,1; 62,4)  | 56,1 (48,6; 64,1) | 0,65 |
| Женщины, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 9 (29)             | 7 (14)            | 0,09 |
| СД 2-й тип в анамнезе, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1 (3,2)            | 6 (12,2)          | 0,16 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 27,2 (24,5; 31)    | 28,4 (24,1; 32,1) | 0,89 |
| ИМ в анамнезе, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 7 (22,5)           | 5 (10,2)          | 0,11 |
| ОНМК в анамнезе, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1 (3,2)            | 0                 | -    |
| ЧКВ в анамнезе, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 2 (6,5)            | 4 (8,2)           | 0,57 |
| КШ в анамнезе, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0                  | 0                 | -    |
| Ранее выявленные стенозы периферических артерий >50%, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                             | 0                  | 0                 | -    |
| Застойная СН в анамнезе, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 12 (38,7)          | 15 (30,6)         | 0,45 |
| Наличие ХОБЛ в анамнезе, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 4 (12,9)           | 2 (4,1)           | 0,15 |
| Язвенная болезнь в анамнезе, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 9 (29)             | 7 (14)            | 0,09 |
| Уровень гемоглобина*, г/л                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 139,6 (127; 151,5) | 143,1 (136; 154)  | 0,38 |
| СКФ*, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 58 (49,9; 67,6)    | 61,4 (48,1; 74,5) | 0,1  |
| Тропонин Т, нг/мл                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 0,71 (0; 1,3)      | 0,42 (0; 0,65)    | 0,09 |
| Уровень глюкозы при госпитализации, ммоль/л                                                                                                                                                                                                                                                                             | 7,14 (6,1; 8,1)    | 6,47 (5,2; 7,5)   | 0,56 |
| Данные представлены в виде Me (25%; 75%), если не указано иное                                                                                                                                                                                                                                                          |                    |                   |      |
| *при госпитализации                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |                   |      |
| ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, КШ – коронарное шунтирование, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СН – сердечная недостаточность, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких |                    |                   |      |

Table 2. Characteristics of the current ST segment elevation myocardial infarction

Таблица 2. Характеристика текущего ИМпСТ

| Параметр                                                                                                                 | Клопидогрел (n=31) | Тикагрелор (n=49) | p     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|-------|
| ФВ ЛЖ при госпитализации, %                                                                                              | 48,18 (41; 57)     | 52,78 (46; 62)    | 0,11  |
| Локализация ИМ, n (%)                                                                                                    |                    |                   |       |
| передний,                                                                                                                | 10 (32,3)          | 20 (40,8)         | 0,27  |
| задний,                                                                                                                  | 19 (61,3)          | 26 (53)           | 0,31  |
| циркулярный                                                                                                              | 2 (6,5)            | 3 (6,2)           | 0,64  |
| Острая СН, Killip II, n (%)                                                                                              | 5 (16,1)           | 1 (2)             | 0,058 |
| Формирование острой аневризмы ЛЖ (по данным ЭХОКГ), n (%)                                                                | 2 (6,4)            | 1 (2)             | 0,33  |
| Нарушения ритма и проводимости, n (%)                                                                                    | 13 (41,9)          | 11 (22,4)         | 0,055 |
| Данные представлены в виде Me (25%; 75%), если не указано иное                                                           |                    |                   |       |
| ИМ – инфаркт миокарда; СН – сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЭХОКГ – эхокардиография |                    |                   |       |

Кроме двойной антитромбоцитарной терапии, все пациенты принимали сопутствующую терапию (антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, диуретики и др.). Значимых различий в приеме этих препаратов в группах выявлено не было.

Конечные точки исследовались в период госпитализации на 8-е сут и через 1 год после развития ИМ (методом телефонного опроса). Через год конечные точки были оценены у 79 (100%) пациентов. За конечные точки в данном исследовании принимались: смерть; ИМ

(повторный или рецидив текущего); острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК); ранняя постинфарктная стенокардия; тромбоз стента; повторная госпитализация по поводу декомпенсации СН; жизнеугрожающие нарушения ритма, нестабильная стенокардия. Комбинированная конечная точка определялась как совокупность конечных точек.

Также в качестве конечных точек при оценке безопасности смены антитромботической терапии оценивались «малые» и «большие» кровотечения. В настоящее время в многоцентровых исследованиях используются классификации тяжести кровотечений согласно критериям групп TIMI и GUSTO [9]. В настоящем исследовании за «малые» кровотечения приняты минимальные кровотечения по шкале TIMI, за «большие» кровотечения – умеренные и тяжелые по шкале TIMI.

Для исследования агрегации тромбоцитов использовались тест-системы Helena Laboratories (Великобритания). Оценивалась агрегация тромбоцитов до замены препарата и на 7-е сут после замены клопидогрела на тикагрелор (8-е сут течения ИМ) в обогащенной тромбоцитами плазме со следующими индукторами: АДФ (аденозиндифосфат) 1,25 и 2,5 мкг/мл, адреналин (эпинефрин), коллаген, ристоцетин.

Через сут от госпитализации пациентов (до замены клопидогрела на тикагрелор) и на 7-е сут после замены клопидогрела на тикагрелор (8-е сут госпитализации) проводили определение концентрации интер-

лейкина-6 (ИЛ-6) и С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови. Концентрацию ИЛ-6 и СРБ определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем фирмы Biomerica (США). Использовались уникальные моноклональные антитела к определенной антигенной детерминанте молекулы СРБ. Нормальными считались показатели для ИЛ-6 <4,1 пг/мл, для СРБ <0,5 мг/л.

Для статистической обработки использовался статистический пакет Statistica 6.0. Для принятия решения о виде распределения использовался критерий Шапиро-Уилка. При распределении переменных, отличном от нормального, данные представлялись в виде медианы и межквартильного размаха (Ме: 25; 75). При сопоставлении двух независимых групп по качественному признаку использовался критерий Манна-Уитни. При оценке статистической значимости различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим расчетом для двух независимых групп критерия Хи-квадрат Пирсона. Уровень статистической значимости показателей был определен как  $p < 0,05$ .

## Результаты

На 8-е сут госпитализации значимых различий по конечным точкам в обеих группах пациентов выявлено не было. В одном случае в группе пациентов, продолжавших принимать клопидогрел (3,2%), отмечался тромбоз стента с развитием рецидива ИМ и последующим летальным исходом.

Через 1 год вновь оценивались конечные точки (рис. 1). Частота декомпенсации хронической сердечной недостаточности в обеих группах была сопоставима ( $p=0,57$ ), ОНМК и нестабильная стенокардия,

нарушения ритма не отмечались. Частота развития повторного ИМ значимо не различалась в группе клопидогрела и тикагрелора ( $p=0,39$ ). В группе клопидогрела был зарегистрирован один случай смерти в результате тромбоза стента.

Для оценки влияния сопутствующей терапии ишемической болезни сердца проводился опрос пациентов по приему рекомендованной терапии. Значимых различий по принимаемым препаратам в группах клопидогрела и тикагрелора выявлено не было. Большинство пациентов через год продолжали принимать рекомендованную при выписке терапию.

Продолжительность приема клопидогрела и тикагрелора оценивалась с позиции приема рекомендованной терапии в течение 3 мес, 6 мес и года (табл. 3).

Значимых различий по продолжительности приема клопидогрела и тикагрелора выявлено не было. В группе клопидогрела 1 пациент прекратил прием препарата через 1 мес из-за развившегося желудочно-кишечного кровотечения, потребовавшего госпитализации и гемотрансфузии. Предшествующего язвенного анамнеза у больного не было, в связи с чем гастропротекция не проводилась. Один пациент прекратил прием клопидогрела в период 3-6 мес, и один больной – в период 6-12 мес. Сердечно-сосудистых событий у пациентов, преждевременно прекративших прием клопидогрела, в течение года наблюдения выявлено не было. В группе тикагрелора 2 пациента прекратили прием препаратов в период до 3 мес. Еще 4 пациента через 6 мес отказались от приема тикагрелора из-за появления экхимозов, в связи с чем тикагрелор был заменен на клопидогрел 75 мг/сут. Повторных сердечно-сосудистых событий в группе тика-

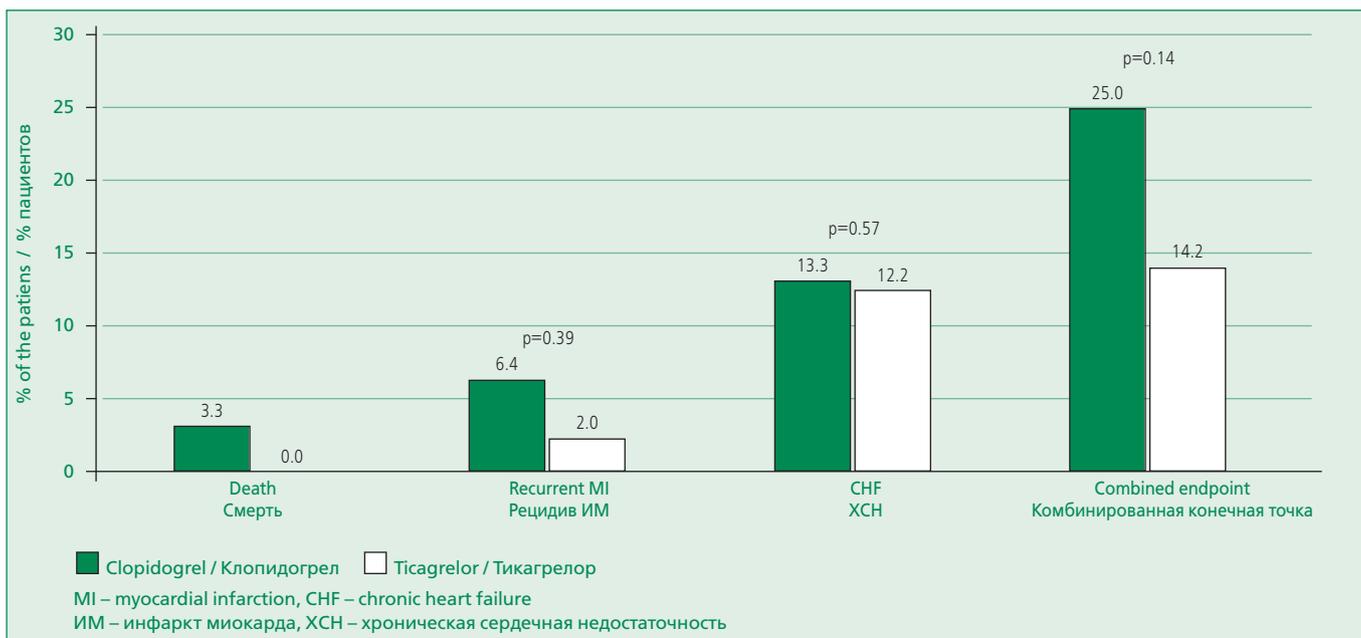


Figure 1. Endpoints during a year after ST segment elevation myocardial infarction

Рисунок 1. Конечные точки в течение года после развития ИМпST

Table 3. Duration of taking clopidogrel and ticagrelor for 1 year

Таблица 3. Продолжительность приема клопидогрела и тикагрелора в течение 1 года

| Продолжительность приема препаратов | Клопидогрел (n=31) | Тикагрелор (n=49) | p    |
|-------------------------------------|--------------------|-------------------|------|
| Через 3 мес, n (%)                  | 29 (96,6)          | 47 (95,9)         | 0,67 |
| Через 6 мес n (%)                   | 28 (93,3)          | 43 (87,7)         | 0,34 |
| Через 1 год, n (%)                  | 27 (90)            | 43 (87,8)         | 0,53 |

грелора у пациентов, прекративших принимать тикагрелор, выявлено не было.

Для оценки безопасности замены антитромбоцитарной терапии провели сравнение частоты возникновения «малых» и «больших» кровотечений на 8-е сут течения ИМпСТ и через 1 год. В течение госпитального периода «больших» кровотечений не прослеживалось ни в группе клопидогрела, ни в группе тикагрелора. Значимых различий по «малым» кровотечениям также выявлено не было. В группе тикагрелора «малые» кровотечения были у 3 (6,1%) пациентов, в группе клопидогрела – у 1 (3,2%) пациента (p=0,49).

Через 1 год развивались «малые» кровотечения в группе клопидогрела у 8 (26,6%) пациентов, в группе тикагрелора – у 12 (24,5%) пациентов. Достоверных различий в обеих группах не выявлено, p=0,48. В одном случае в группе клопидогрела (3,3%) развилось желудочно-кишечное кровотечение (рис. 2).

При исследовании агрегации тромбоцитов до замены клопидогрела на тикагрелор (12-24 ч после госпитализации) значимых различий гипоагрегационного эффекта в обеих группах ни с одним из индукторов выявлено не было (АДФ 1,25 и 2,5 мкг/мл, адреналин (эпинефрин), коллаген, ристоцетин). АДФ-индуцированная 1,25 мкг/мл агрегация тромбоцитов составила: клопидогрел – 41,2%, тикагрелор – 40,6% (p=0,86). АДФ-индуцированная 2,5 мкг/мл агрегация тромбоцитов составила: клопидогрел – 50,5%, тикагрелор – 39,3% (p=0,13).

При исследовании уровня СРБ и ИЛ-6 в первые сут от развития ИМпСТ в группах клопидогрела и тикагрелора значимых различий выявлено также не было. В группе клопидогрела уровень СРБ составил 12,9 (2,9; 20,7) мг/л, в группе тикагрелора – 12,8 (4,1; 18,8) мг/л (p=0,82). В группе клопидогрела уровень ИЛ-6 составил 3,7 (3,35; 8,83) пг/мл, в группе тикагрелора – 3,2 (2,1; 5,5) пг/мл (p=0,27).

На 8-е сут течения ИМпСТ (7-е сут после замены препаратов) в группе тикагрелора АДФ-индуцированная (1,25 мкг/мл, 2,5 мкг/мл) агрегация тромбоцитов была значимо ниже по сравнению с агрегацией тромбоцитов в группе клопидогрела. АДФ-индуцированная 1,25 мкг/мл агрегация тромбоцитов составила: клопидогрел: 34,8% (23; 47,9), тикагрелор: 20,45%

(11,8; 28,4); p=0,001. АДФ-индуцированная 2,5 мкг/мл агрегация тромбоцитов составила: клопидогрел – 45,61(32,7; 56)%; тикагрелор – 30,3 (13,3; 41,6)%, p=0,008 (табл. 4).

На 8-е сут течения ИМпСТ (7-е сут после замены препаратов) уровень СРБ как в группе клопидогрела, так и в группе тикагрелора повысился. Однако увеличение уровня СРБ в группе клопидогрела было достоверно: 12,9 (2,9; 20,7) мг/л и 25,3 (4,6; 46,4) мг/л, до и после замены препаратов, соответственно (p=0,01). Увеличение СРБ в группе тикагрелора было незначимым: 12,8 (4,1; 18,8) мг/л и 17,5 (4,6; 20,9) мг/л, до и после замены препаратов, соответственно (p=0,11). Уровень СРБ в группе клопидогрела на 8-е сут течения ИМпСТ был значимо выше по сравнению с группой тикагрелора, p=0,04 (табл. 4).

На 8-е сут течения ИМпСТ (7-е сут после замены препаратов) уровень ИЛ-6 остался в пределах нормативных значений в группе тикагрелора: 3,2 (2,1; 5,5) пг/мл и 2,8 (1,8; 4,2) пг/мл, до и после замены препаратов, соответственно (p=0,89). В группе клопидогрела уровень ИЛ-6 увеличился в 2 раза, но разница оказалась незначимой: 3,7 (3,35; 8,83) пг/мл и 7,03 (2,7; 11,3) пг/мл, до и после замены препаратов, соответственно (p=0,09). В группе клопидогрела уровень ИЛ-6 значимо был выше по сравнению с группой тикагрелора (p=0,01; табл. 3).

## Обсуждение

Тикагрелор является нетиенопиридиновым пероральным обратимым антагонистом P2Y<sub>12</sub>-рецепторов прямого действия [5]. Тикагрелор – это препарат, фармакологические и клинические эффекты которого не за-

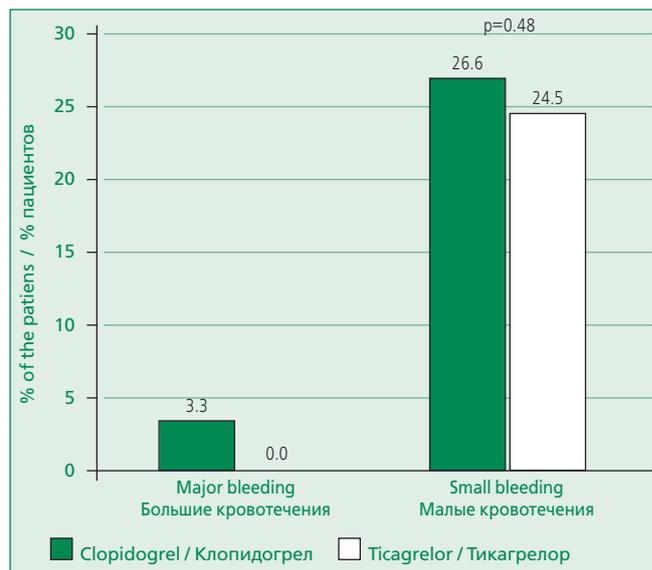


Figure 2. Frequency of bleedings during a year after ST segment elevation myocardial infarction

Рисунок 2. Частота кровотечений в течение года после развития ИМпСТ

Table 4. Platelets aggregation and pro-inflammatory (CRP and IL-6) markers levels on the 7th day after the replacement of clopidogrel with ticagrelor

Таблица 4. Уровни агрегации тромбоцитов и провоспалительных маркеров (СРБ и ИЛ-6) на 7-е сут после замены клопидогрела на тикагрелор

| Препарат                                                  | Клопидогрел (n=31) | Тикагрелор (n=49) | P     |
|-----------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|-------|
| АДФ-индуцированная (1,25 мкг/мл) агрегация тромбоцитов, % | 34,8               | 20,45             | 0,001 |
| АДФ-индуцированная (2,5 мкг/мл) агрегация тромбоцитов, %  | 45,61              | 30,3              | 0,008 |
| СРБ, мг/л                                                 | 25,3 (4,6; 46,4)   | 17,5 (4,6; 20,9)  | 0,04  |
| ИЛ-6, пг/мл                                               | 7,03 (2,7; 11,3)   | 2,8 (1,8; 4,2)    | 0,01  |

АДФ – аденозиндифосфат, ИЛ – интерлейкин, СРБ – с-реактивный белок

висят от метаболической активации *in vivo*. Для тикагрелора характерны более быстрое начало действия и более стабильный эффект по сравнению с клопидогрелом [10]. Результаты исследования PLATO продемонстрировано преимущество тикагрелора перед клопидогрелом в более выраженном ингибировании агрегации тромбоцитов (процент ингибирования агрегации тромбоцитов клопидогрелом составил  $44 \pm 15\%$ , тикагрелором –  $28 \pm 10\%$ ;  $p < 0,0001$ ) [11]. Данный факт также продемонстрирован в нашем исследовании. Тромбоциты живут максимум 10-12 дней, средняя продолжительность жизни тромбоцитов составляет 7 сут, т.е. только через 7 сут происходит полное обновление тромбоцитов, заблокированных клопидогрелом [12], в связи с этим и был выбран указанный срок определения концентрации цитокинов. Ингибирование агрегации тромбоцитов на 7-е сут после замены препаратов значимо сильнее в группе пациентов, которые были переведены на тикагрелор по сравнению с пациентами, которые продолжали принимать клопидогрел.

Результаты исследования PLATO показывают преимущества тикагрелора перед клопидогрелом у пациентов с ОКС в отношении уменьшения смертности от сердечно-сосудистых причин (21%) и случаев ИМ (16%). Значимое снижение общей смертности зарегистрировано в подгруппах пациентов с ИМ, подвергнутых как консервативному, так и инвазивному лечению [13]. Трудно объяснить этот эффект тикагрелора исключительно его антиагрегантным действием [14].

В настоящее время активно обсуждаются воспалительная теория атеросклероза, выдвинутая еще в XIX веке, и роль воспаления в развитии ОКС [15]. Эта идея подтверждается обнаружением в крови больных сердечно-сосудистыми заболеваниями повышенной концентрации маркеров воспалительного ответа, таких как СРБ, ИЛ-6, фибриноген и других. [16,17]. В опубликованном недавно эксперименте на крысах было показано, что СРБ накапливается в смоделированном ишемизированном участке миокарда крыс [18]. Guo F.M. с соавт. [19] в эксперименте на крупных животных продемонстрировали факт накопления ИЛ-6 в ишемизированном миокарде свиней после тромболиза.

Связь уровня СРБ и ИЛ-6 с прогнозом у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями доказана в ряде исследований. Ridker с соавт. [20] в ходе крупного исследования с участием здоровых мужчин обнаружили, что исходный уровень активности воспаления, оцененный путем определения концентрации СРБ в плазме, служил независимым предиктором риска развития первого ИМ и ишемического инсульта. Kiris I. с соавт. [21] на 60 больных показали, что уровни провоспалительных маркеров (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, фактора некроза опухоли) были выше после коронарного шунтирования в группе пациентов с предшествующим ИМ.

Однако провоспалительные факторы могут влиять и на функцию тромбоцитов, вызывая гиперкоагуляцию. Так, Bester J. и Pretorius E. [22] в эксперименте показали, что добавление к цельной крови ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-8 приводит к гиперактивации тромбоцитов. Сильное влияние на воспалительные факторы и протромботические механизмы ингибиторов P2Y<sub>12</sub> продемонстрировали в своей работе Thomas M.R. с соавт. [23]. Авторы на здоровых добровольцах показали важность тромбоцитов в качестве центрального звена системного воспаления, вызванного бактериальным эндотоксином. Данный факт исследователи ассоциировали с более низкой смертностью у пациентов с сепсисом в клинических исследованиях, связанной с ингибиторами P2Y<sub>12</sub>.

В настоящем исследовании в группе тикагрелора были выявлены достоверно более значимое ингибирование агрегации тромбоцитов, а также достоверно более низкие уровни СРБ и ИЛ-6 в группе тикагрелора на 7-е сут после замены препарата по сравнению с группой клопидогрела. Кроме того, в группе тикагрелора имела место тенденция к меньшему числу конечных точек через год после развития ИМпST по сравнению с группой клопидогрела. Подобную тенденцию можно объяснить более выраженным провоспалительным действием тикагрелора по сравнению с клопидогрелом. Возможно, что большее снижение общей смертности на фоне приема тикагрелора по сравнению с клопидогрелом в исследовании PLATO связано с тем, что тикагрелор сильнее блокирует тромбоциты, участвующие в синтезе провоспалительных факторов.

Тем не менее, замена клопидогрела на тикагрелор безопасна с позиции геморрагических осложнений. В настоящем исследовании не выявлено значимого увеличения частоты кровотечений в группе тикагрелора по сравнению с группой клопидогрела как в госпитальный период, так и в течение года после перенесенного ИМпСТ. Тикагрелор и клопидогрел не различались по частоте больших кровотечений в целом (11,6% в год и 11,2% в год, соответственно), летальных и/или угрожающих жизни кровотечений по критериям PLATO (5,8% в год в обеих группах). Однако частота совокупности «больших» и «малых» кровотечений в исследовании PLATO была выше в группе тикагрелора (16,1%) по сравнению с группой клопидогрела (14,6%,  $p=0,0084$ ) [13].

## References / Литература

1. Li Zh., Li Y., Zhang T. et al. Comparison of the influence of ticagrelor and clopidogrel on inflammatory biomarkers and vascular endothelial function for patients with ST-segment elevation myocardial infarction receiving emergency percutaneous coronary intervention: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016;17:75. doi: 10.1186/s13063-016-1168-9.
2. Tavlueva E.V., Yarkovskaya A.P., Alekseenko A.V. et al. Гипоагрегаторный эффект у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при замене клопидогрела на тикагрелор. *Атеротромбоз*. 2016;2:54-60. (In Russ.) [Тавлуева Е.В., Ярковская А.П., Алексеенко А.В. и др. Гипоагрегаторный эффект у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при замене клопидогрела на тикагрелор. *Атеротромбоз*. 2016;2:54-60]. doi: 10.21518/2307-1109-2016-2-54-60.
3. 2014 AHA/ACC Guidelines for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2014;130:e344-e426. doi: 10.1161/CIR.000000000000134.
4. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R., et al. Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (CURE) trial investigators. Effect of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502. doi: 10.1056/NEJMoa010746.
5. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-57. doi: 10.1056/NEJMoa0904327.
6. Varenhorst C., Alstrom U., E Braun O. et al. Causes of mortality with ticagrelor compared with clopidogrel in acute coronary syndromes. *Heart*. 2014;100(22):1762-69. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305619.
7. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M. et al. For the PEGASUS-TIMI 54 steering committee and investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791-1800. doi: 10.1056/NEJMoa1500857.
8. Nechaeva G.I., Drokina O.V., Fisun N.N. Modern antiplatelet therapy: the place of ticagrelor in clinical recommendations. *Lechashij Vrach*. 2015;3:72-5. (In Russ.) [Нечаева Г.И., Дрокина О.В., Фисун Н.Н. Современная антиагрегантная терапия: место тикагрелора в клинических рекомендациях. *Лечащий Врач*. 2015;3:72-5].
9. Markov V.A., Vyshlov E.V. Thrombolytic therapy with myocardial infarction. *Tomsk: STT*; 2011. (In Russ.) [Марков В.А., Вышлов Е.В. Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда. *Томск: STT*; 2011].
10. Averkov O.V. Dual antiplatelet therapy as a long-term intervention in the framework of secondary prevention after myocardial infarction: focus on ticagrelor. *Coniium medicum* 2015;5(17):38-43. (In Russ.) [Аверков О.В. Двойная антитромбоцитарная терапия как долгосрочное вмешательство в рамках вторичной профилактики после инфаркта миокарда: фокус на тикагрелор. *Coniium Medicum*. 2015;5(17):38-43].
11. Lindholm D., Varenhorst C., Cannon C.P. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patient with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J*. 2014;35:2083-93. doi: 10.1093/eurheartj/ehu160.

### About the Authors:

**Evgeniya V. Tavlueva** – MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Pathophysiology of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

**Olga V. Gruzdeva** – MD, PhD, Head of Laboratory of Homeostasis Research, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

**Alexey Alekseenko** – MD, Post-Graduate Student, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

**Olga L. Barbarash** – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

## Закключение

При замене клопидогрела на тикагрелор в 1-е сут инфаркта миокарда имеется тенденция к меньшей частоте развития конечных точек в течение первого года наблюдения. Такая замена безопасна с позиции риска геморрагических осложнений и ассоциируется с более низкими показателями агрегации тромбоцитов и активности воспаления, оцененных на 8-е сут инфаркта миокарда.

**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.

12. Pleskanovskaja S.A., Tachmuhammedova A. H. Influence of the decoction of MT on the population composition of leukocytes, the number and morphology of peripheral blood platelets of conventionally healthy individuals are in vitro. *Molodoy Uchenyj*. 2015;12:86-91. (In Russ.) [Плескановская С. А., Тачмухаммедова А. Х. Влияние отвара МТ на популяционный состав лейкоцитов, численность и морфологию тромбоцитов периферической крови условно здоровых лиц in vitro. *Молодой Ученый*. 2015;12:86-91].
13. Storey R.F., Angiolillo D.J., Patil S.B. et al. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes. The PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) PLATELET Substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(18):1456-62. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.100.
14. DiNicolantonio J.J., Tomek A. Inactivations, deletions, non-adjudications, and downgrades of clinical endpoints on ticagrelor: Serious concerns over the reliability of the PLATO trial. *Int J Cardiol*. 2013;168:4076-80. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.07.020.
15. Stone G.W. Ticagrelor in ACS: redefining a new standard of care? *Lancet*. 2010;375(9711):263-66. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60070-0.
16. Sunitha S., Rajappa M., Mohan Thappa D. et al. Is the ratio of antibodies against oxidized LDL to oxidized LDL an indicator of cardiovascular risk in psoriasis? *Oman Med J*. 2016;31(5):390-93. doi: 10.5001/omj.2016.78.
17. Widén C., Holmer H., Coleman M. et al. Systemic inflammatory impact of periodontitis on acute coronary syndrome. *J Clin Periodontol*. 2016;43(9):713-19. doi: 10.1111/jcpe.12540.
18. Oh S.J., Na Kim E., Jai Kim C. et al. The effect of C-reactive protein deposition on myocardium with ischaemia-reperfusion injury in rats. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017 May 5. doi: 10.1093/icvts/ivx107. [Epub ahead of print]
19. Guo F.M., Han X.H., Guo Y.Y. et al. Correlation study between interleukin-6 levels and coronary reflow. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(8):1837-42.
20. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J. et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation*. 1998;97:425-28.
21. Kiris I., Kapan S., Narin C. et al. Relationship between site of myocardial infarction, left ventricular function and cytokine levels in patients undergoing coronary artery surgery. *Cardiovasc J Afr*. 2016;27(5):299-306. doi: 10.5830/CVJA-2016-027.
22. Bester J., Pretorius E. Effects of IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-8 on erythrocytes, platelets and clot viscoelasticity. *Sci Rep*. 2016;6:32188. doi: 10.1038/srep32188.
23. Thomas M.R., Outteridge S.N., Ajan R.A. et al. Platelet P2Y<sub>12</sub> inhibitors reduce systemic inflammation and its prothrombotic effects in an experimental human model. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(12):2562-70. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306528.

### Сведения об авторах:

**Тавлуева Евгения Валерьевна** – д.м.н., в.н.с. лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний  
**Алексеенко Алексей Владимирович** – аспирант, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний  
**Груздева Ольга Викторовна** – д.м.н., зав. лабораторией исследования гомеостаза, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

**Барбараш Ольга Леонидовна** – д.м.н., член-корреспондент РАН, директор НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

# Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы азота как предиктор синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта

Геннадий Васильевич Матюшин, Светлана Юрьевна Никулина,  
Анна Александровна Чернова, Илона Игоревна Лебедева\*,  
Алексей Алексеевич Семенчуков

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

Открытие новых генетических предикторов сердечно-сосудистых заболеваний может использоваться при прогнозировании и диагностике скрытых форм заболевания. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW) встречается во всех возрастных группах и выявляется у 1-30 человек из 10000, его манифестация приходится в основном на молодой трудоспособный возраст (в среднем 20 лет), а риск внезапной сердечной смерти выше общепопуляционного.

**Цель.** Изучить взаимосвязь синдрома WPW с полиморфизмом гена эндотелиальной синтазы азота *NOS3* и выявление генетических предикторов данной патологии.

**Материал и методы.** Обследован 51 человек с ЭКГ признаками синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта и 153 человек без каких-либо сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенты разделены на подгруппы по половой принадлежности: 21 женщина, 30 мужчин. После подписания информированного согласия пациентам проведено стандартное кардиологическое обследование (сбор анамнеза, электрокардиография, эхокардиография, велоэргометрия, чрезпищеводная электрическая стимуляция предсердий, холтеровское мониторирование) и производился забор крови для молекулярно-генетического исследования ДНК.

**Результаты.** Полученные результаты показали статистически значимое преобладание редкого генотипа 4b\4b гена *NOS3* в контрольной группе женщин (16,3%;  $p < 0,05$ ) в сравнении с женщинами из основной группы, где данный генотип не встречался, тогда как генотип 4a\4a чаще встречался у женщин с синдромом WPW (81,0%;  $p < 0,05$ ), чем у женщин контрольной группы. У мужчин данного преобладания не обнаружено.

**Заключение.** Наличие генотипа 4b\4b гена *NOS3* уменьшает вероятность возникновения синдрома WPW и его симптомов у лиц женского пола. У мужчин данного преобладания не обнаружено, предположительно, в связи с некоторыми механизмами гормональной регуляции. Результаты могут использоваться при генетическом прогнозировании течения заболевания.

**Ключевые слова:** ген *NOS3*, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW\WPW), генетические предикторы.

**Для цитирования:** Матюшин Г.В., Никулина С.Ю., Чернова А.А., Лебедева И.И., Семенчуков А.А. Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы азота как предиктор синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(5):597-601. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-597-601

## Polymorphisms of Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene as Predictors of Wolff-Parkinson-White Syndrome

Gennady V. Matyushin, Svetlana Yu. Nikulina, Anna A. Chernova, Ilona I. Lebedeva\*, Aleksey A. Semenchukov  
Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky  
Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia

**Background.** The discovery of new genetic predictors of cardiovascular diseases can be used in predicting and diagnosing latent forms of the disease. Wolff-Parkinson-White syndrome (WPW) occurs in all age groups and detected in 1-30 people per 10000, it manifests mainly in young age (on average 20 years), and the risk of sudden cardiac death is higher than in general population.

**Aim.** To study the relationship of WPW syndrome with the polymorphism of endothelial nitric synthase gene (*NOS3*), and to identify genetic predictors of this syndrome.

**Material and methods.** The study included 51 people with ECG proven WPW syndrome and 153 people with no cardiovascular disease. The patients were divided into subgroups according to sex: 21 women, 30 men. All patients underwent a standard cardiac examination (anamnesis, electrocardiography, echocardiography, bicycle ergometry, transesophageal electrical stimulation of the atria, Holter monitoring) and blood was taken for molecular genetic testing of DNA.

**Results.** The results showed a statistically significant prevalence of rare genotype 4b\4b *NOS3* gene in the control group of women (16.3%;  $p < 0.05$ ) compared with women from the main group, who did not have this genotype, while there was significant prevalence of genotype 4a\4a in the main group of women (81.0%;  $p < 0.05$ ) compared with women from the control group. In men this prevalence was not found.

**Conclusion.** The presence of genotype 4b\4b *NOS3* gene reduces the likelihood of WPW syndrome and its symptoms in females. In men, this prevalence is not found, presumably, in connection with some mechanisms of hormonal regulation. The results can be used in the genetic prediction of the course of the disease.

**Keywords:** *NOS3* gene, Wolff-Parkinson-White syndrome, genetic predictors.

**For citation:** Matyushin G.V., Nikulina S.Y., Chernova A.A., Lebedeva I.I., Semenchukov A.A. Polymorphisms of Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene as Predictors of Wolff-Parkinson-White Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(5):597-601. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-597-601

\*Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): mii87@mail.ru

Received / Поступила: 11.04.2017

Accepted / Принята в печать: 19.06.2017

В 1893 г. Стэнли Кент описал боковой атриовентрикулярный путь, полагая, что он является частью нормальной проводящей системы. Позже Лев и Лернер, изучая ткани сердца новорожденных, не обнаружили боковых проводящих путей, предположив, что в своих исследованиях Кент описал «не нормальные» проводящие пути, являющиеся продолжением ткани предсердий. После чего стало использоваться понятие «пучок Кента». В августе 1930 г. в статье Паркинсона, Уайта и Вольфа были описаны 11 пациентов с коротким интервалом P-R и блокадой ножек пучка Гиса, которые также страдали пароксизмальной суправентрикулярной тахикардией или фибрилляцией предсердий.

Таким образом, под синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW) подразумевают сочетание электрокардиографического феномена предвозбуждения желудочков сердца по дополнительному (аномальному) атриовентрикулярному соединению и пароксизмальной атриовентрикулярной реципрокной (re-entry) тахикардии. Распространение электрических импульсов может идти от предсердий к желудочкам (антероградное), от желудочков к предсердиям (ретроградное), или проводиться в обоих направлениях [1]. Клинически выделяются следующие формы синдрома WPW: манифестирующая форма, интермиттирующая форма, латентная форма, скрытая форма. Кроме того, с 1980 г. согласно рекомендациям ВОЗ выделяют феномен WPW и синдром WPW. О феномене WPW говорят в том случае, если у пациента на фоне синусового ритма на поверхностной электрокардиограмме (ЭКГ) имеются признаки антероградного (от предсердия к желудочкам) проведения по дополнительному атриовентрикулярному соединению (предвозбуждение желудочков), но в анамнезе нет указаний на клинические проявления атриовентрикулярной реципрокной тахикардии.

Дополнительные проводящие пути гистологически представляют собой нити рабочего миокарда. По локализации различают септальные дополнительные проводящие пути: переднесептальные и передние парасептальные (вдоль кольца трикуспидального клапана), среднесептальные и заднесептальные (вдоль кольца трикуспидального клапана), заднесептальные (вдоль кольца митрального клапана). Дополнительные проводящие пути правой свободной стенки: правый передний, правый переднебоковой, правый боковой, правый заднебоковой, правый задний. Дополнительные проводящие пути левой свободной стенки: левый переднебоковой, левый боковой, левый заднебоковой, левый задний [2].

Синдром WPW встречается во всех возрастных группах и выявляется у 1-30 на 10000 человек, доля данного диагноза составляет 0,18% амбулаторных и 0,04% стационарных больных, причем у больных с врожденными пороками сердца данная патология

встречается чаще [3]. С 2000 по 2010 гг. были проведены обширные исследования 6086 случаев WPW синдрома у людей моложе 50 лет. По данным исследователей частота WPW синдрома составила 0,36 на 1000 в общей группе и 0,61 на 1000 – в группе людей от 20-24 лет. Риск внезапной сердечной смерти составил 0,071% в общей группе и 0,02% в группе от 20-24 лет. Зафиксировано 42 случая внезапной сердечной смерти в среднем в возрасте 29 лет. Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания были отмечены у 2,6% пациентов. У 2527 пациентов в среднем возрасте 25,7 лет было проведено лечение путем радиочастотной абляции дополнительных проводящих путей, при этом 6% из них требовалось повторное проведение данной процедуры [4].

На данный момент все больше внимания обращается на генетические аспекты различных заболеваний. Открываются новые генетические предикторы сердечно-сосудистых заболеваний, что может успешно использоваться при прогнозировании и диагностике скрытых форм. В генетическом отношении разделяют семейные и несемейные формы синдрома WPW. Так, семейная форма синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта наследуется по аутосомно-доминантному типу и обусловлена мутацией в гене, кодирующем гамма 2 субъединицу аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы (*PRKAG2*). Эта форма встречается реже, но именно при семейном синдроме WPW говорят о более высокой частоте внезапной сердечной смерти [1]. У пациентов с несемейной формой WPW синдрома мутация гена *PRKAG2* не обнаружена. Но, с другой стороны, в литературе описаны случаи изолированного семейного WPW синдрома с отсутствием мутации в гене *PRKAG2* у всех членов семьи [5].

Для исследования нами был выбран ген эндотелиальной синтазы азота *NOS3*, так как некоторые его генотипы характерны для таких заболеваний как инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, внезапная сердечная смерть, сахарный диабет 1 типа, открытоугольная глаукома [6]. Ген *NOS3* кодирует NO-синтазу 3 типа, он состоит из 26 экзонов и расположен на 7q36 хромосоме. Описано 11 полиморфных вариантов гена *eNOS*. Действуя на L-аргинин, NO-синтаза потенцирует образование оксида азота, активирующего цитозольную гуанилатциклазу, которая в своей активной форме запускает синтез цГМФ. В свою очередь цГМФ связывает регуляторную субъединицу цГМФ-зависимой протеинкиназы. Каталитическая субъединица протеинкиназы, отщепляясь от регуляторной субъединицы, фосфорилирует белки калиевых ионных каналов и активирует их, в результате чего возникает потенциал действия и возбуждение кардиомиоцита. Следовательно, изменения в образовании *NOS3* ведут к нарушению механизма возникновения возбуждения кардиомиоцитов

[7]. Доказано, что аллель 4a гена эндотелиальной синтазы азота является предиктором сниженной выработки одноименного фермента. При генотипах 4a/4a; 4a/4b наблюдается сниженная выработка эндотелиальной синтазы оксида азота в сравнении с генотипом 4b/4b [8].

Цель исследования: изучить взаимосвязь синдрома WPW с генотипами 4a/4a; 4a/4b; 4b/4b гена *NOS3*.

## Материал и методы исследования

Нами обследован 51 пациент с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта: 21 женщина и 30 мужчин. Пациенты основной группы были отобраны из архивов Красноярской межрайонной клинической больницы (КМКБ) № 20 им. И.С. Берзона и Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии г. Красноярск. В дальнейшем пациенты вызваны в КМКБ № 20 для обследования, либо обследованы во время их пребывания в стационаре. Средний возраст лиц основной группы ( $n=51$ ; 21 женщина и 30 мужчин) составил  $36,25 \pm 2,59$  лет. Равновесие генотипов Харди-Вайнберга в популяции соблюдено (1,51). Всем пациентам основной группы после подписания информированного согласия, утвержденного локальным этическим комитетом Красноярского Государственного медицинского университета, было проведено стандартное кардиологическое обследование и забор крови для молекулярно-генетического исследования. Кардиологическое обследование включало: сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр, электрокардиографию, эхокардиоскопию, суточное мониторирование ЭКГ, велоэргометрию (по показаниям), чрезпищеводную электрическую стимуляцию предсердий по показаниям. Молекулярно-генетическое исследование полиморфизма гена *NOS3* проводилось в ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН г. Новосибирск.

Группа контроля представлена популяционной выборкой 153 жителей г. Новосибирск ( $n=133$ ; 43 женщины и 90 мужчин), обследованных в рамках программы ВОЗ «MONICA». Средний возраст лиц группы контроля составил  $50,84 \pm 1,2$  лет. Обследование контрольной группы включало: измерение артериального давления, антропометрия (рост, вес), социально-демографические характеристики, опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), уровне физической активности, оценку липидного профиля (общий холестерин, триглицериды и холестерин липопротеидов высокой плотности), опрос на выявление стенокардии напряжения (Rose), ЭКГ покоя в 12-ти отведениях с оценкой по Миннесотскому коду, атропиновый тест для исключения синдрома слабости синусового узла, а также молекулярно-генетическое исследование полиморфизма гена *NOS3*.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 7.0 (Statsoft Inc.,

США). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался менее 0,05. Для выявления различия в распределении частот применяли критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Если ожидаемые частоты были менее 5, то использовался точный критерий Фишера.

## Результаты

Анализ частот встречаемости генотипов *NOS3* в общей группе больных с синдромом WPW по сравнению с контрольной группой не выявил статистически значимых различий. Однако у женщин контрольной группы наблюдалось статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа 4b/4b гена *NOS3* (16,3;  $p<0,05$ ) по сравнению с группой женщин с синдромом WPW, где данный генотип не встречался. При этом у женщин с синдромом WPW достоверно чаще встречался генотип 4a/4a (81,0;  $p<0,05$ ), чем у женщин группы контроля.

Частоты встречаемости генотипов гена *NOS3* в общей группе больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта представлены в табл. 1. Частота носителей гомозиготного генотипа 4b/4b по редкому аллелю среди больных с синдромом WPW статистически значимо не отличалась от таковой в контрольной группе (табл. 1).

Частота встречаемости генотипов гена эндотелиальной синтазы азота среди женщин с синдромом WPW и контрольной группы представлена в табл. 2. Частота носителей гомозиготного генотипа 4b/4b по редкому аллелю среди женщин в контрольной группе значимо отличалась от таковой в группе женщин с синдромом WPW, где данного генотипа не встречалось, тогда как гомозиготный генотип 4a/4a чаще встречался у женщин с WPW, чем у женщин контрольной группы (табл. 2).

Частота встречаемости генотипов гена эндотелиальной синтазы азота среди мужчин с синдромом WPW и контрольной группы представлена в табл. 3. Частота носителей гомозиготного генотипа 4b/4b по редкому аллелю среди мужчин в контрольной группе статистически значимо не отличалась от таковой в группе мужчин с синдромом WPW.

## Обсуждение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о редкой встречаемости гомозиготного генотипа 4b/4b и частой встречаемости генотипа 4a/4a гена эндотелиальной синтазы азота *NOS3* в группе женщин с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта в сравнении с женщинами без сердечно-сосудистой патологии. Мы предполагаем, что данное явление связано с тем, что аллель «b» гена *NOS3* считается нормальным и способствует выработке оксида азота, тогда как генотипы с аллелем

Table 1. Frequency distribution of genotypes of the *NOS3* gene among patients with WPW syndrome and in the control group

Таблица 1. Распределение частот генотипов гена *NOS3* среди пациентов с синдромом WPW и в контрольной группе

| Генотип      | Синдром WPW (n=51) | Контроль (n=153) | p      |
|--------------|--------------------|------------------|--------|
| 4a/4a, n (%) | 39 (76,5)          | 99 (64,7)        | p>0,05 |
| 4a/4b, n (%) | 10 (19,6)          | 42 (27,5)        | p>0,05 |
| 4b/4b, n (%) | 2 (3,9)            | 12 (7,8)         | p>0,05 |

Table 2. Frequency distribution of genotypes of the *NOS3* gene among women with WPW syndrome and women in the control group

Таблица 2. Распределение частот генотипов гена *NOS3* среди женщин с синдромом WPW и женщин контрольной группы

| Генотипы     | WPW синдром (n=21) | Контроль (n=43) | p      |
|--------------|--------------------|-----------------|--------|
| 4a/4a, n (%) | 17 (81,0)          | 21 (48,8)       | p<0,05 |
| 4a/4b, n (%) | 4 (19,0)           | 15 (34,9)       | p>0,05 |
| 4b/4b, n (%) | 0                  | 7(16,3)         | p<0,05 |

Table 3. Frequency distribution of genotypes of the *NOS3* gene among men with WPW syndrome and in the control group

Таблица 3. Распределение частот генотипов гена *NOS3* среди мужчин с синдромом WPW и в контрольной группе

| Генотипы     | WPW синдром (n=30) | Контроль (n=90) | p      |
|--------------|--------------------|-----------------|--------|
| 4a/4a, n (%) | 22 (73,3)          | 58 (64,4)       | p>0,05 |
| 4a/4b, n (%) | 6 (20)             | 27 (30,0)       | p>0,05 |
| 4b/4b, n (%) | 2 (6,7)            | 5 (5,6)         | p>0,05 |

«а» являются предикторами понижения его выработки и ассоциированы со многими сердечно-сосудистыми заболеваниями. В частности, при идиопатических атриовентрикулярных и желудочковых блокадах сердца, семейных формах синдрома слабости синусового узла достоверно чаще встречается генотип 4a/4b гена эндотелиальной синтазы азота [9]. Оксид азота способствует расслаблению гладкомышечных клеток и кардиомиоцитов. Если брать во внимание, что дополнительные проводящие пути гистологически состоят в основном из клеток рабочего миокарда, можно предположить, что эффекты оксида азота препятствуют прохождению возбуждения через дополнительные проводящие пути, следовательно, снижение его содержания при генотипах 4a/4b либо 4a/4a гена эндотелиальной синтазы азота способствует проявлениям синдрома WPW и его ма-

нифестации. У мужчин с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта в сравнении с мужчинами группы контроля достоверных различий по генотипам гена *NOS3*, как это наблюдалось у женщин, не выявлено. Мы полагаем, что это связано с различием гормонального регулирования у мужчин и женщин. Как известно, до периода менопаузы женские половые гормоны защищают сердечно-сосудистую систему. В частности эстрогены действуют опосредованно через повышение выработки оксида азота, но и андрогены в нормальных концентрациях оказывают кардиопротективный эффект, действуя на сердечно-сосудистую систему напрямую, а не опосредованно, как эстрогены, через фермент эндотелиальной синтазы азота. В 1977 г. Jaffe были впервые показаны кардиопроекторные эффекты мужских половых гормонов [10]. Вопреки расхожему мнению о том, что андрогены не оказывают благоприятного воздействия на сердце и сосуды, подобно женским половым гормонам, замечено, что у мужчин с сердечно-сосудистыми заболеваниями уровень тестостерона в крови ниже, чем у здоровых мужчин. Хотя и андрогены обеспечивают наиболее эффективное реагирование организма при пиковых или внезапных непродолжительных стрессовых ситуациях, уровень тестостерона очень нестабилен и быстро снижается при хроническом или запредельном стрессе. Учитывая современный высокий ритм жизни, как правило, более высокую профессиональную ответственность мужчин или их работу на вредных производствах, мужчины часто находятся в состоянии затяжного стресса. При этом негативное влияние хронического или запредельного стресса на сердечно-сосудистую систему у мужчин выражено больше, чем у женщин [11], следовательно, у мужчин с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта, даже при нормальном распределении генотипов гена *NOS3* и наличии протективного гомозиготного генотипа 4b/4b больше вероятность проявления симптомов и манифестации заболевания.

## Заключение

Полученные данные позволяют предположить, что наличие генотипа 4b/4b гена *NOS3* уменьшает вероятность наличия синдрома WPW, проявления его симптомов и манифестации у лиц женского пола. У мужчин же данной взаимосвязи не обнаружено, предположительно, в связи с некоторыми механизмами гормональной регуляции. Результаты могут использоваться при генетическом прогнозировании течения заболевания, развития его симптомов и манифестации.

**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. Bokerija L.A., Melikulov A.H. Wolff-Parkinson-White syndrome. Annaly Aritmologii. 2008;2:5-19. (In Russ.) [Бокерия Л.А., Меликулов А.Х. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта. Анналы Аритмологии. 2008;2:5-19].
2. Ardashov A.V., Rybachenko M.S., Zheljakov E. G., et al. Wolff-Parkinson-White syndrome: classification, clinical manifestations, diagnosis and treatment. Kardiologiya. 2009;10:84-94. (In Russ.) [Ардашев А.В., Рыбаченко М.С., Желяков Е.Г. и др. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта: классификация, клинические проявления, диагностика и лечение. Кардиология. 2009;10:84-94].
3. Vatutin N.T., Kalinkina N.V. Syndrome of ventricles preexcitation. Syndromes in cardiology. Donetsk: Kasha; 2010. (In Russ.) [Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В. Синдром преждевременного возбуждения желудочков. Синдромы в кардиологии. Донецк: Каштан; 2010].
4. Lu C.-W., Wu M.-H., Chen H.-C., et al. Epidemiological profile of Wolff-Parkinson-White syndrome in a general population younger than 50 years of age in an era of radiofrequency catheter ablation. International Journal of Cardiology. 2014;4:530-4.
5. Vaughan C.J., Hom Y., Okin D.A., et al. Molecular genetic analysis of PRKAG2 in sporadic Wolff-Parkinson-White syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol. 2003;14:263-8.
6. Battelino N., Sebestjen M., Keber I., et al. Endothelial nitric oxide synthase T(-786)C polymorphism in children and adolescents with type 1 diabetes and impaired endothelium-dependent dilatation. Horm Res Paediatr. 2011;4:248-53.
7. Alvarez R., Gonzalez P., Batalla A., et al. Association between the NOS3 (-786 T/C) and the ACE (I/D) DNA genotypes and early coronary artery disease. Nitric Oxide. 2001;5:343-8.
8. Teplyakov A.T., Shilov S.N., Berezikova E.N., et al. Polymorphism of eNOS and iNOS genes in chronic heart failure in patients with ischemic heart disease. Kardiologiya. 2010;4:23-30. (In Russ.) [Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Березикова Е.Н., и др. Полиморфизм генов eNOS и iNOS при хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2010;4:23-30].
9. Chernova A.A., Nikulina S.Ju., Maksimov V.N. et al. Polymorphic variants of the eNOS gene in patients with impaired cardiac conduction. Kardiologiya. 2014;10:26-31. (In Russ.) [Чернова А.А., Никулина С.Ю., Максимов В.Н., и др. Полиморфные варианты гена eNOS у больных с нарушением сердечной проводимости. Кардиология. 2014;10:26-31].
10. Jaffe M.D. Effect of testosterone cypionate on postexercise ST segment depression. Br Heart J. 1977;39(11):1217-22.
11. Semyachkina-Glushkovskaya O., Pavlov A., Semyachkin-Glushkovskiy I., et al. Role of testosterone in resistance to development of stress-related vascular diseases in male and female organisms: models of hypertension and ulcer bleeding. Proc of SPIE. 2015;9448:94481H.

### About the Authors:

**Gennady V. Matyushin** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Cardiology and Functional Diagnostics, Institute of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky

**Svetlana Yu. Nikulina** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Internal Diseases №1, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky

**Anna A. Chernova** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Diseases №1, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky

**Iлона I. Lebedeva** – MD, Post-Graduate Student, Chair of Internal Diseases №1, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky

**Aleksej A. Semenchukov** – Researcher, Russian-Italian Laboratory of Medical Genetics, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky

### Сведения об авторах:

**Геннадий Васильевич Матюшин** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Института последипломного образования, КрасГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

**Светлана Юрьевна Никулина** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №1, КрасГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

**Анна Александровна Чернова** – д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1, КрасГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

**Лебедева Илона Игоревна** – аспирант кафедры внутренних болезней №1, КрасГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

**Алексей Алексеевич Семенчуков** – н.с. Российско-Итальянской лаборатории медицинской генетики, КрасГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

# Можно ли улучшить приверженность к лечению артериальной гипертензии и дислипидемий у пациентов без клинических проявлений атеросклероза?

Анна Алексеевна Сарычева<sup>1</sup>, Давид Васильевич Небиеридзе<sup>2\*</sup>,  
Татьяна Валентиновна Камышова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Клиническая больница №1, Управление делами Президента РФ  
Россия, 121352, Москва, Старовольнская ул., 10

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины  
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

Поиск эффективных способов повышения приверженности терапии у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) высокого риска является важнейшей задачей в плане снижения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

**Цель.** Изучить возможности повышения приверженности терапии у пациентов с АГ высокого риска с дислипидемией (ДЛП) при помощи электронной версии шкалы SCORE в первичном звене здравоохранения.

**Материал и методы.** Обследовано 300 пациентов с АГ и ДЛП в возрасте от 40 до 65 лет без клинических проявлений атеросклероза, обратившихся на прием к врачу в первичное звено здравоохранения (ведомственная поликлиника г. Москвы). В исследование включены пациенты высокого риска (n=150), у которых были выявлены поражения органов-мишеней (микроальбуминурия, гипертрофия левого желудочка, субклинический атеросклероз сонных артерий). Пациенты рандомизированы в основную (n=76) и контрольную группы (n=74). Всем пациентам была назначена антигипертензивная и гиполипидемическая терапия, даны рекомендации по здоровому образу жизни. В основной группе с помощью электронной версии SCORE демонстрировалась позитивная динамика риска в случае достижения целевых уровней артериального давления (АД), общего холестерина, отказа от курения, снижения веса. Пациентам контрольной группы наглядная демонстрация не проводилась. Длительность исследования составила 12 мес. Оценивалось достижение целевых значений АД и липидных показателей, коррекция факторов риска, динамика риска по SCORE, приверженность терапии по шкале Мориски-Грина.

**Результаты.** К концу исследования средний балл по шкале Мориски-Грина в основной группе составил 2,14 против 1,27 в контрольной (p<0,001). Сохранение антигипертензивной терапии в основной группе составило 8,8 мес., на терапии статинами – 6,74 мес, а в контроле – 5,73 мес и 3,6 мес, соответственно (p<0,001). Достижение целевых уровней АД и общего холестерина в основной группе составило 55,3% и 35,5%, соответственно, в группе контроля – 18,9% и 10,8% (p<0,001). Риск по шкале SCORE был значительно ниже в основной группе, чем в контрольной (4,09 против 5,25, соответственно).

**Заключение.** Демонстрация электронной версии SCORE среди больных высокого риска с АГ и ДЛП позволяет повысить приверженность пациентов лечению. Это приводит к повышению эффективности проводимой терапии, лучшему контролю АД, липидных показателей, коррекции других модифицируемых факторов риска и, как следствие, к уменьшению общего сердечно-сосудистого риска.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, высокий риск, приверженность терапии, электронная версия SCORE.

**Для цитирования:** Сарычева А.А., Небиеридзе Д.В., Камышова Т.В. Можно ли улучшить приверженность к лечению артериальной гипертензии и дислипидемий у пациентов без клинических проявлений атеросклероза? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(5):602-608. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-602-608

## Is it Possible to Improve the Adherence to Treatment of Hypertension and Dyslipidemia in Patients without Clinical Manifestations of Atherosclerosis?

Anna A. Sarycheva<sup>1</sup>, David V. Nebieridze<sup>2\*</sup>, Tatiana V. Kamysheva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Clinical Hospital №1, Administrative Department of the President of the Russian Federation. Starovolynskaya ul. 10, Moscow, 121352 Russia

<sup>2</sup> National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10-3, Moscow, 101990 Russia

The search for effective ways to improve adherence to medication in patients with hypertension at high risk is critical in reducing morbidity and mortality from cardiovascular diseases.

**Aim.** To assess the possibility of improving adherence to therapy in high-risk hypertensive patients with dyslipidemia by means of electronic version of the SCORE scale in primary care.

**Material and methods.** 300 hypertensive patients with dyslipidemia aged 40 to 65 years without clinical manifestations of atherosclerosis visiting primary care doctor (departmental clinic of Moscow) were examined. The study included only patients (n=150) with high cardiovascular risk and target organ damages (microalbuminuria, left ventricular hypertrophy, subclinical carotid atherosclerosis). The patients were randomized into two groups – main (n=76) and control (n=74). All patients were prescribed antihypertensive and lipid-lowering therapy, recommendations for a healthy lifestyle. In the main group, the positive dynamics of risk was demonstrated with the electronic version of the SCORE scale in the case of achieving target levels of blood pressure (BP) and total cholesterol, smoking cessation and weight loss. No such demonstration was done in the reference group. The duration of study was 12 months. In the groups, evaluation of the achievements of target BP values and lipid variables, risk factors correction, dynamics of SCORE risk and adherence to therapy was done. Adherence to treatment was assessed by Morisky-Green scale.

**Results.** By the end of the study, the average Morisky-Green score in the main group was 2.14 vs 1.27 in the control group (p<0.001). In the main group, adherence to antihypertensive therapy persisted for 8.8 months, to statin therapy – 6.74 months; the same characteristics in the control group were 5.73 and 3.6 months, respectively (p<0.001). Achievement of target levels of BP and total cholesterol in the main group amounted to 55.3% and 35.5% of patients, respectively, in the control group – 18.9% and 10.8%, respectively (p<0.001). The SCORE risk value was significantly lower in the main group than this in control group (4.09 vs 5.25, respectively).

Received / Поступила: 29.09.2017

Accepted / Принята в печать: 10.10.2017

**Conclusion.** Demonstration of electronic version of SCORE scale for high-risk hypertensive patients with dyslipidemia allows increasing the patient's adherence to treatment. This leads to the increase in the effectiveness of therapy, better control of BP and lipid parameters, correction of other modifiable risk factors and as a result to reducing overall cardiovascular risk.

**Keywords:** hypertension, high risk, adherence to therapy, electronic version of the SCORE scale.

**For citation:** Sarycheva A.A., Nebieridze D.V., Kamyshova T.V. Is it Possible to Improve the Adherence to Treatment of Hypertension and Dyslipidemia in Patients without Clinical Manifestations of Atherosclerosis? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(5):602-608. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-602-608

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): dneberidze@gnicpm.ru

Артериальная гипертония (АГ) продолжает оставаться одной из ведущих проблем современного здравоохранения, являясь важнейшим фактором риска основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), определяющих высокую заболеваемость и смертность от ССЗ по всему миру. Распространенность АГ среди мужчин и женщин в России достигает 40%, вместе с тем эффективность терапии крайне невысока: только у 23,2% мужчин и 18,8% женщин при лечении АГ достигаются целевые уровни АД [1].

Своевременное выявление лиц с АГ и адекватное их ведение является основой эффективного предупреждения сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В связи с этим важно выявлять среди лиц с АГ группу высокого сердечно-сосудистого риска, т.е. тех, которые еще не имеют клинических проявлений атеросклероза, но имеют высокий риск их развития. Согласно стратификации риска к пациентам высокого риска относятся лица, имеющие 3 и более факторов риска (ФР) и/или субклиническое поражение органов-мишеней. Согласно ряду эпидемиологических исследований у пациентов с АГ имеется, как правило, не один, а несколько ФР, среди которых наиболее часто встречаются гиперхолестеринемия, курение и ожирение [2].

По данным исследования NHANES III, у 64% пациентов с АГ отмечают нарушения липидного обмена. У 47% больных с гиперхолестеринемией наблюдается АГ. Сочетание АГ и гиперхолестеринемии на 60% определяет риск преждевременной смертности от ССЗ [3]. Сопутствующая гиперхолестеринемия и избыточный вес при АГ выявляется в 80% случаев, до 50% пациентов имеют наследственную отягощенность [4]. Распространенность таких ФР, как курение и высокий индекс массы тела (ИМТ) среди больных АГ по данным национального регистра составляет в 2012 г. для мужчин 76,5% и 60,1% для женщин [5]. Вместе с этим по данным ряда российских исследований активное обследование пациентов с АГ, не имеющих клинических проявлений атеросклероза, довольно часто позволяет выявить различные поражения органов-мишеней, особенно субклинические их проявления. Результаты исследований свидетельствуют о том, что при АГ, даже у пациентов низкого и среднего риска, при ультразвуковом исследовании сонных артерий в

66% случаев выявляется субклинический атеросклероз [6-8]. У большинства пациентов с сочетанием АГ, ожирения и нарушением липидного обмена без клинических проявлений атеросклероза выявляется один из трех поражений органов-мишеней: гипертрофия левого желудочка, микроальбуминурия, субклинический атеросклероз сонных артерий [9].

Таким образом большинство пациентов с АГ при условии полноценного обследования являются пациентами высокого риска, требующими интенсивного медикаментозного вмешательства – комбинированной антигипертензивной терапии и липидснижающей терапии (при условии повышения липидных показателей). Учитывая, что среди кардиологических пациентов большинство составляют именно лица с АГ высокого риска, подавляющее количество осложнений приходится именно на эту группу. В связи с этим активное выявление пациентов с АГ высокого риска и адекватное медикаментозное и немедикаментозное их ведение является основой для снижения заболеваемости и смертности от ССЗ.

Однако проблема пациентов с АГ высокого риска заключается в том, что, несмотря на наличие у них субклинических поражений органов-мишеней и сопутствующих ФР, они часто не предъявляют жалоб и не мотивированы на лечение. Поэтому поиск эффективных способов повышения мотивации и приверженности к лечению пациентов высокого риска является важнейшей задачей. Проблема усугубляется тем, что большинство ССЗ являются хроническими и требуют длительной или пожизненной терапии. В настоящее время четко показана связь между приверженностью терапии и ее эффективностью. Низкая приверженность терапии хронических заболеваний является главной причиной уменьшения выраженности терапевтического эффекта, существенно повышает вероятность развития осложнений, ведет к снижению качества жизни и увеличению затрат на лечение. Помимо этого, недавно проведенные исследования продемонстрировали связь между недостаточной приверженностью к лечению и возрастанием сердечно-сосудистого риска. Согласно полученным данным низкая приверженность ассоциируется с трехкратным повышением риска развития ССО [10]. По данным американских исследователей использование совре-

менных препаратов для первичной и вторичной профилактики ССЗ позволило бы снизить сердечно-сосудистую смертность на 50%, но мета-анализ 44 проспективных исследований показал, что приверженность длительной терапии ССЗ составляет не более 60%, что не позволяет в ожидаемой степени рассчитывать на такое снижение [11]. Особую значимость проблема низкой приверженности приобретает при длительной терапии заболеваний, не сопровождающихся существенной субъективной симптоматикой. К числу таких заболеваний относятся, прежде всего, АГ и дислипидемия, которые часто протекают бессимптомно. В связи с этим ожидаемая приверженность к лечению у этой категории пациентов крайне низка, в том числе, и в отношении немедикаментозных методов, что еще больше препятствует эффективному лечению, особенно у пациентов с сопутствующими ФР. Так, приверженность антигипертензивной терапии в России в 2008 г. составила 69% [12], а в исследовании ПИФАГОР 3 – около 70% [13]. По данным других исследований только 78% больных, страдающих АГ, продолжают принимать антигипертензивную терапию через 1 год от начала лечения, а через 4,5 года этот показатель составляет только 46%. В связи с этим на современном этапе активно изучаются различные пути повышения приверженности антигипертензивной терапии. Среди факторов, способных повышать приверженность проводимой терапии, большое значение уделяется информированности больных об их заболевании, особенностях течения, терапии, необходимости лечения артериальной АГ, ее осложнениях, а также о последствиях низкой приверженности [14, 15]. В этом отношении заслуживает внимания электронная версия SCORE, которая позволяет в режиме online не только быстро оценить суммарный риск, но и может повысить мотивацию пациентов к медикаментозной и немедикаментозной терапии. Наглядная демонстрация пациентам их реального риска, преимуществ достижения целевых уровней АД, общего холестерина и отказа от курения может способствовать повышению приверженности лечению.

Целью данного исследования являлось изучение возможности повышения приверженности терапии у пациентов высокого риска с АГ и дислипидемией с помощью электронной версии SCORE в первичном звене здравоохранения.

## Материал и методы

Обследовано 300 пациентов с АГ и дислипидемией, обратившихся на прием к врачу в первичное звено здравоохранения (ведомственная поликлиника г. Москвы). В исследование включали мужчин и женщин в возрасте от 40 до 65 с АГ и дислипидемией [систо-

лическое АД (САД) > 140 мм рт.ст. и или диастолическое АД (ДАД) > 90 мм рт.ст., общий холестерин (ОХС) > 5,0 ммоль/л и/или холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) > 3,0 ммоль/л и/или холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) < 1,0 ммоль/л для мужчин и < 1,2 ммоль/л для женщин и/или триглицериды > 1,7 ммоль/л]. Пациенты имели различную продолжительность АГ (в среднем от 1 года до 5 лет), но обязательным условием было отсутствие эффективного лечения АГ в период, предшествующий исследованию, (отсутствие предшествующего антигипертензивного лечения или эпизодическое лечение) и недостижение коррекции дислипидемии нефармакологическими способами (диетой). В исследование не включались пациенты с установленным диагнозом ИБС, с клиническим атеросклерозом любой этиологии, с наличием сахарного диабета, с пороками сердца и другими хроническими, в том числе, онкологическими заболеваниями.

На первом визите всем пациентам, включенным в исследование, проводился опрос, направленный на выявление ФР, врачебный осмотр, антропометрическое исследование, биохимический анализ крови с определением ОХС, триглицеридов, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и регистрацию электрокардиограммы. Для выявления пациентов высокого риска всем больным, включенным в исследование, было проведено эхокардиографическое исследование сердца, дуплексное сканирование магистральных артерий головы, определение микроальбуминурии с последующей стратификацией риска, учитывающей как ФР, так наличие субклинических поражений органов-мишеней.

Пациенты с высоким риском были рандомизированы в основную (n=76) и контрольную (n=74) группы. Исходно обе группы значимо не отличались по основным характеристикам. Всем пациентам, включенным в исследование, как больным высокого риска была назначена антигипертензивная и гиполипидемическая терапия, даны рекомендации по здоровому образу жизни. Общая длительность исследования составила 12 мес. В ходе исследования в группах оценивалась эффективность и переносимость проводимой терапии, достижение/не достижение целевых значений АД и липидных показателей, коррекция модифицируемых ФР, динамика риска по шкале SCORE, приверженность к терапии. Оценка проводилась через 6 (визит 2) и 12 (визит 3) мес от начала исследования.

Для изучения приверженности пациентам основной группы на 1-м и 2-м визитах с помощью электронной версии SCORE демонстрировалась позитивная динамика риска в случае достижения целевых

уровней АД, общего холестерина, отказа от курения, снижения веса. Пациентам контрольной группы такая наглядная демонстрация не проводилась.

Приверженность пациентов к лечению оценивалась по шкале комплаентности Мориски-Грина.

1. Вы когда-нибудь забывали принять препараты?
2. Не относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема ЛС?
3. Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?
4. Если Вы чувствуете себя плохо после приема ЛС, не пропускаете ли Вы следующий прием?

Каждый пункт оценивается по принципу «да-нет», при этом ответ «да» – 0 баллов, а ответ «нет» – 1 балл. Комплаентными (приверженными) считаются больные, набравшие 4 балла. Больные, набравшие 2 балла и менее, считаются не приверженными. Больные, набравшие 3 балла, считаются недостаточно приверженными и находящимися в группе риска по развитию не приверженности.

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ Statistica 10 (StatSoft Inc.). В исследовании применяли методы параметрической и непараметрической статистики, которые включали описательную статистику с вычислением средней арифметической (M), стандартного отклонения ( $\sigma$ ), ошибки средней арифметической, процентного соотношения. Для сравнения двух исследуемых групп использовали U-критерий Манна-Уитни.

## Результаты и обсуждение

Анализ приверженности пациентов по группам представлен в табл. 1 и 2. Суммарный балл, рассчитанный по шкале Мориски-Грина (отражающий приверженность), оказался значимо выше в основной группе, уже ко 2-му визиту – 2,75 по сравнению с контрольной группой – 1,88. Следует отметить, что в целом приверженность к терапии оказалась невысокой,

что согласуется с имеющимися данными литературы: приверженность к терапии у пациентов при хронических заболеваниях во всем мире остается на достаточно низком уровне, ее степень колеблется от 43% до 78% [16, 17].

Оценка приверженности на 2-м визите показала, что количество высоко приверженных пациентов, набравших 4 балла (32,9%), а также недостаточно приверженных, набравших 3 балла (27,63%), было существенно больше ( $p < 0,005$ ) в основной группе, чем в контрольной – 16,22% и 12,16%. Количество же неприверженных пациентов в контрольной группе было достоверно выше – 71,62% против 39,47% в основной.

Известно, что приверженность пациентов с хроническими заболеваниями снижается с течением времени. По оценкам специалистов долгосрочная приверженность любому лечению независимо от заболевания не превышает 50% [18]. Значимая часть пациентов (около 1/3) прекращает рекомендованную терапию в течение 12 мес после перенесенного сердечно-сосудистого события. В данном исследовании также получено снижение показателей приверженности в течение года. К 3-му визиту число пациентов в основной группе, набравших 4 балла, к концу исследования снизилось вдвое и составило 16,22%, что значимо не отличалось от контрольной группы. Количество недостаточно приверженных, набравших 3 балла, в основной группе уменьшилось на 6,13%, в контрольной – на 6,75%, и составило 12,16% и 5,41%, соответственно. Увеличение числа неприверженных пациентов составило чуть более 20% в обеих группах: отсутствие приверженности в основной группе продемонстрировали 61,84% больных, в контрольной – 82,43%. Следует отметить, что приверженность пациентов в течение всего периода наблюдения оставалась достоверно выше в основной группе. К концу исследования средний балл по шка-

**Table 1. Average Morisky Green score in groups**

**Таблица 1. Средний балл по шкале Мориски-Грина по группам**

| Визит   | Основная группа | Контрольная группа | p           |
|---------|-----------------|--------------------|-------------|
| Визит 2 | 2,75            | 1,88               | $p < 0,001$ |
| Визит 3 | 2,14            | 1,27               | $p < 0,001$ |

**Table 2. Change in adherence in groups**

**Таблица 2. Динамика приверженности в группах**

| Параметр                                 | Визит 2         |                    |           | Визит 3         |                    |          |
|------------------------------------------|-----------------|--------------------|-----------|-----------------|--------------------|----------|
|                                          | Основная группа | Контрольная группа | p         | Основная группа | Контрольная группа | p        |
| Приверженные 4 балла, n (%)              | 25 (32,9)       | 12 (16,2)          | $< 0,005$ | 13 (17,1)       | 9 (12,2)           | $> 0,05$ |
| Недостаточно приверженные 3 балла, n (%) | 21 (27,6)       | 9 (12,2)           | $< 0,005$ | 16 (21,1)       | 4 (5,4)            | $< 0,01$ |
| Неприверженные 2 балла и менее, n (%)    | 30 (39,5)       | 53 (71,6)          | $< 0,001$ | 47 (61,8)       | 61 (82,4)          | $< 0,01$ |

ле Мориски-Грина в основной группе составил 2,14 против 1,27 в контрольной ( $p < 0,001$ ).

Согласно данным литературы для пациентов с АГ высокого риска характерна не только низкая приверженность к лечению, но и слабое удержание (длительность приема) на терапии [16-18]. Самостоятельное уменьшение дозировок ведет к недостижению целевых уровней АД и показателей липидограммы.

Данные о соблюдении рекомендаций врача по медикаментозной терапии и здоровому образу жизни в группах представлены в табл. 3. В обеих группах было зафиксировано самостоятельное уменьшение дозировок как антигипертензивных препаратов, так и статинов. Несмотря на отсутствие значимой разницы, обращает на себя внимание тот факт, что в группе, где проходила демонстрация электронной версии SCORE, уменьшение дозировок антигипертензивных препаратов отмечалось на 11,56% реже, чем в группе контроля, а уменьшение дозировок статинов – на 7,79%. Удержание на АГТ в основной группе составило 8,8 мес, а на терапии статинами – 6,74 мес, в то время как в контрольной группе продолжительность АГТ была 5,73 мес, а продолжительность приема статинов – 3,6

мес ( $p < 0,001$ ). Таким образом, удержание на терапии в основной группе было значимо выше. Исследование показало, что использование демонстрации калькулятора риска SCORE также повышает приверженность пациентов к более качественному соблюдению рекомендаций по здоровому образу жизни. Через 12 мес от начала наблюдения количество пациентов, соблюдающих диету, в основной группе составило 52,63%, что значимо больше, чем в контрольной – 32,43%. Количество пациентов, повысивших свою физическую активность до умеренной (которая оценивалась как прогулки до 1 ч в день) или высокой (регулярные занятия спортом или фитнесом), увеличилось в основной группе почти на 20%, в то время как в контрольной группе прирост составил всего 4,1% ( $p < 0,01$ ). Отказавшихся от курения в основной группе также было больше (хотя и недостоверно) – 5 пациентов бросили курить, в контрольной группе – 2.

Анализ основных исследуемых параметров показал следующее: в группе, где демонстрировалась электронная версия SCORE, по всем параметрам отмечалась выраженная положительная динамика. Средний уровень САД снизился со 155,5 мм рт.ст. до 134,9 мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ), причем значимое сниже-

**Table 3. Compliance with the doctor's recommendations on drug therapy and healthy lifestyles**

**Таблица 3. Соблюдение рекомендаций врача по медикаментозной терапии и здоровому образу жизни**

| Параметр                                             | Основная группа | Контрольная группа | p      |
|------------------------------------------------------|-----------------|--------------------|--------|
| Удержание на АГТ, мес                                | 8,8             | 5,73               | <0,001 |
| Удержание на терапии статинами, мес                  | 6,74            | 3,63               | <0,001 |
| Уменьшение дозировок АГТ, n (%)                      | 21 (27,6)       | 29 (39,2)          | >0,05  |
| Уменьшение дозировок статинов, n (%)                 | 29 (38,2)       | 34 (45,9)          | >0,05  |
| Соблюдение диеты через 12 мес, n (%)                 | 40 (52,6)       | 24 (32,4)          | <0,05  |
| Бросившие курить через 12 мес, n (%)                 | 5 (6,6)         | 2 (2,7)            | >0,05  |
| Увеличение физической активности через 12 мес, n (%) | 15 (19,7)       | 3 (4,1)            | <0,01  |

АГТ – антигипертензивная терапия

**Table 4. Comparative evaluation of key indicators in groups after 12 months**

**Таблица 4. Сравнительная оценка основных показателей по группам через 12 мес от начала исследования**

| Параметр                              | Основная группа | Контрольная группа | p       |
|---------------------------------------|-----------------|--------------------|---------|
| Курение, n (%)                        | 27 (35,5)       | 28 (37,8)          | >0,05   |
| Низкая физическая активность, n (%)   | 29 (38,2)       | 39 (51,4)          | <0,05   |
| ОХС, ммоль/л                          | 5,29            | 5,79               | <0,001  |
| ХС ЛПНП, ммоль/л                      | 3,21            | 3,79               | <0,001  |
| ХС ЛПВП, ммоль/л                      | 1,18            | 1,10               | >0,05   |
| Триглицериды, ммоль/л                 | 2,92            | 2,82               | >0,05   |
| Систолическое АД, ммоль/л             | 134,9           | 146,1              | <0,001  |
| Диастолическое АД, ммоль/л            | 78,8            | 93,4               | <0,001  |
| Достижение целевого уровня АД, n (%)  | 42 (55,3)       | 14 (18,9)          | <0,001  |
| Достижение целевого уровня ОХС, n (%) | 27 (35,5)       | 8 (10,8)           | <0,0001 |
| Риск по калькулятору SCORE            | 4,09            | 5,25               | <0,05   |

ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, АД – артериальное давление

ние было получено уже ко 2-му визиту. Средний уровень ДАД снизился с 98,4 мм рт.ст. до 78,8 мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ). Значимое снижение ДАД было зафиксировано как между 1-м и 2-м визитами, так и между 2-м и 3-м. Из 32-х курильщиков 5 пациентов бросили курить. К концу исследования значимо сократилось количество больных, имеющих низкую физическую активность: с 57,89% до 38,16% ( $p < 0,05$ ). Также значимо изменились показатели липидного спектра крови ( $p < 0,001$ ): уровень общего ХС снизился с 6,28 ммоль/л до 5,29 ммоль/л, ХС ЛПНП – с 4,33 ммоль/л до 3,21 ммоль/л, ХС ЛПВП увеличился с 1,02 ммоль/л до 1,2 ммоль/л. Отмечалась тенденция к снижению уровня ТГ с 3,37 ммоль/л до 2,92 ммоль/л, но значимой разницы не получено. Характер полученных изменений нашел отражение в уменьшении величины сердечно-сосудистого риска. Риск, рассчитанный по калькулятору SCORE, значимо снизился с 6,84 до 4,08 ( $p < 0,001$ ) к концу исследования.

Анализ динамики исследуемых показателей в контрольной группе продемонстрировал, что подавляющее большинство основных параметров практически не изменилось, и достоверно не отличалось от исходных. Значимые отличия получены только в отношении уровней САД и ДАД: средний уровень САД снизился со 155,3 мм рт.ст. до 146,1 мм рт.ст., средний уровень ДАД – с 98,9 мм рт.ст. до 93,4 мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ). Риск, рассчитанный по калькулятору SCORE, имел тенденцию к снижению, но к

концу исследования значимо не отличался от исходного.

Сравнительная оценка основных параметров по группам (табл. 4) на момент окончания исследования показала наличие значимых различий между группами. Риск, рассчитанный по калькулятору SCORE, был значимо ниже в основной группе.

## Заключение

Впервые в проведенном исследовании в качестве мотивационной технологии для повышения приверженности терапии была использована электронная версия SCORE. Полученные результаты убедительно свидетельствуют о том, что демонстрация электронного калькулятора SCORE среди больных высокого риска с АГ и дислипидемией позволяет повысить приверженность пациентов как в плане медикаментозного вмешательства, так и в отношении ведения здорового образа жизни. Это выражается в повышении эффективности проводимой терапии, лучшем контроле АД, ХС, коррекции других модифицируемых ФР и, как следствие, к уменьшению общего сердечно-сосудистого риска.

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

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

## References / Литература

1. Shalnova S.A., Balanova Yu.A., Konstantinov V.V., et al. Arterial hypertension: prevalence, awareness, anti-hypertensive pharmaceutical treatment, treatment effectiveness in Russian population. *Russian Journal of Cardiology*. 2006;4:45-50. (In Russ.) [Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Российский Кардиологический Журнал*. 2006;4:45-50] doi: 0.15829/1560-4071-2006-4-45-50
2. Oganov R.G., Maslennikova G.Ya., Koltunov I.E., Kalinina A.M. The indispensable conditions or the prevention of cardiovascular and other non-infectious diseases in the Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010;9(6):4-9. (In Russ.) [Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я., Колтунов И.Е., Калинина А.М. Необходимые условия для профилактики сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2010;9(6):4-9]
3. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipin: the VALUE ran-domised trial. *Lancet*. 2004;363(9426):2022-31. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16451-9
4. Oganov R.G., Shalnova S.A., Kalinina A.M. Prevention of cardiovascular diseases. Leadership. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.) [Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Калинина А.М. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство. Москва: GEOTAR-Media; 2009]
5. Posnenkova O.M., Kiselev A.P., Gridnev V.I., et al. Blood pressure control in primary care patients with arterial hypertension: analysing the Hypertension Register data. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(3):4-11. (In Russ.) [Посненкова О.М., Киселев А.Р., Гриднев В.И., Шварц В.А., Довгалевский П.Я., Ощепкова Е.В. Контроль артериального давления у больных гипертонией в первичном звене здравоохранения. Анализ данных регистра артериальной гипертонии. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2012;11(3):4-11]
6. Boytsov S.A., Kikharchuk V.V., Karпов Yu.A., et al. Subclinical atherosclerosis as a risk factor of cardiovascular events. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 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]
7. Gavrilova N.E., Meletskaya V.A., Yarovaya E.B., Boytsov S.A. Carotid artery duplex scan in diagnosing coronary atherosclerosis and assessing its severity. *Profilakticheskaja Medicina*. 2013;16(6):85-9. (In Russ.) [Гаврилова Н.Е., Метельская С.А., Бойцов С.А. Значение дуплексного сканирования сонных артерий в раннем выявлении коронарного атеросклероза. *Профилактическая Медицина*. 2013;16(6):85-9]
8. Urazalina S.Zh., Boytsov S.A., Balakhonova T.V., et al. Trends in the risk factors and signs of subclinical atherosclerosis in subjects at low and moderate risk according to the SCORE scale in different medical management tactics: Two-year follow-up results. *Ter Arkhive*. 2012; 84: 9: 58-64. (In Russ.) [Уразалина С.Ж., Бойцов С.А., Балахонова Т.В., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А. Динамика факторов риска и признаков субклинического атеросклероза у лиц с низким и умеренным риском по шкале SCORE при различной врачебной тактике ведения: итоги двухлетнего наблюдения. *Терапевтический Архив*. 2012;84(9):58-64]
9. Zhenakova Yu.V., Sharipova G.Kh., Chazova I.E. The risk of development of the lesions in the target organs of te patients presenting with arterial hypertension and the different number of the components of metabolic syndrome. *Sistemnye Gipertenzii* 2014;11(1):40-4. (In Russ.) [Жернакова Ю.В., Шарипова Г.Х., Чазова И.Е. Риск поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертонией с разным числом компонентов метаболического синдрома. *Системные Гипертензии*. 2014;11(1):40-4]
10. Puchin'yan N.F., Dovgalevskiy Ya.P., Dolotovskaya P.V., Furman N.V. The adherence to recommended therapy in patients after acute coronary syndrome, and risk of cardiovascular complications within a year after hospital admission. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7(5):567-73. (In Russ.) [Пучиньян Н.Ф., Довгалевский Я.П., Долотовская П.В., Фурман Н.В. Приверженность рекомендованной терапии больных, перенесших острый коронарный синдром, и риск развития сердечно-сосудистых осложнений в течение года после госпитализации. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2011;7(5):567-73]. doi:10.20996/1819-6446-2011-7-5-567-573
11. Ford E.S., Ajani U.A., Croft J. B. et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980- 2000. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2388-98. doi: 10.1056/NEJMsa053935
12. Timofeeva T. N., Deev A. D., Shalnova S. A. Analytical report about the epidemiological situation for AH in 2008 and its dynamics from 2003 to 2008 at the three previous monitoring. 2009. Available: <http://heartlib.ru/docs/index-2025.html>. Checked: Oct 23, 2017. (In Russ.) [Тимофеева Т.Н., Деев А.Д., Шальнова С.А. Аналитическая справка об эпидемиологической ситуации по АГ в 2008 году и ее динамике с 2003 по 2008 год по трем проведенным мониторингам. 2009. Доступно: <http://heartlib.ru/docs/index-2025.html>. Проверено: 23.10.2017]

13. Leonova M.V., Belousov Y.B., Steinberg L.L., Galitskiy A.A., Belousov D.Y. Pharmaco-epidemiology of arterial hypertension in Russia: the results of the pharmacoepidemiological study PIFAGOR III. Russian Journal of Cardiology. 2011;(2):9-16. (In Russ.) [Леонова М.В., Ю. Б. Белоусов, Л. Л. Штейнберг, А. А. Галицкий, Д. Ю. Белоусов. Фармакоэпидемиология артериальной гипертонии в России (по результатам фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III). Российский Кардиологический Журнал. 2011;88(2):9-16]. doi:10.15829/1560-4071-2011-2-9-16
14. Khokhlov A. L., Lisenkov, L. A., Rakov A. A. Analysis of the determinants of adherence to antihypertensive therapy. Kachestvennaja Klinicheskaja Praktika. 2003;4:59-66. (In Russ.) [Хохлов А.Л., Лисенкова Л.А., Раков А.А. Анализ факторов, определяющих приверженность к антигипертензивной терапии. Качественная Клиническая Практика. 2003;4:59-66]
15. Perreault S., Perreault S., Lamarre D., et al. Collin Persistence with treatment in newly treated middle-aged patients with essential hypertension. Ann Pharmacother. 2005;39(9):1401-8. doi:10.1111/j.1365-2125.2005.02355.x
16. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther. 2001;23(8):1296-310. doi: 10.1016/S0149-2918(01)80109-0
17. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med. 2005;353(5):487-97. doi: 10.1056/NEJMr050100
18. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Tolpygina S.N., et al. The efficacy and safety of drug therapy in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. Recommendations RSC, 2011. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2011;5:2-72. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Толпыгина С.Н., и др. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендации ВНОК, 2011. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2011;5:2-72]. doi: 10.20996/1819-6446-2011-7-5

*About the Authors:*

**Anna A. Sarycheva** – MD, Therapist, Clinical Hospital №1, Administrative Department of the President of the Russian Federation  
**Tatiana V. Kamyshova** – MD, Senior Researcher, Department of Metabolic Disorders Prevention, National Medical Research Center for Preventive Medicine  
**David V. Nebieridze** – MD, PhD, Head of Department of Metabolic Disorders Prevention, National Medical Research Center for Preventive Medicine

*Сведения об авторах:*

**Сарычева Анна Алексеевна** – врач, Клиническая больница №1, Управление делами Президента РФ  
**Камышова Татьяна Валентиновна** – с.н.с., отдел профилактики метаболических нарушений НМИЦПМ  
**Небиеридзе Давид Васильевич** – д.м.н., руководитель отдела профилактики метаболических нарушений, НМИЦПМ

# Рациональная фармакотерапия в кардиологии: от рутинного контроля к эффективному управлению

Николай Анатольевич Николаев<sup>1\*</sup>, Юлия Петровна Скирденко<sup>1,2</sup>,  
Светлана Сергеевна Бунова<sup>3</sup>, Антон Валерьевич Ершов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Омский государственный медицинский университет  
Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12

<sup>2</sup> Клинический кардиологический диспансер  
Россия, 644024, Омск, ул. Лермонтова, 41

<sup>3</sup> Медицинская клиника «Семейный доктор»  
Россия, 125047, Москва, ул. 1-я Миусская 2, стр. 3

**Цель.** У полиморбидных больных с артериальной гипертензией (АГ) изучить клиническую эффективность пациентоориентированной терапии в сравнении с традиционной терапией путем оценки рациональности (вторичная комбинированная конечная точка) и общей смертности (первичная конечная точка).

**Материал и методы.** У 1000 полиморбидных больных с АГ в циркулярном проспективном исследовании оценили динамику рациональности и общую смертность при пациентоориентированной и традиционной терапии.

**Результаты.** Начиная с 24 нед, стратегия пациентоориентированной терапии продемонстрировала статистически значимое преимущество перед традиционной терапией по критерию вторичной комбинированной конечной точки (Student's t-test:  $p=0,049$  на 50-й и 100-й нед;  $p=0,002$  на 150-й нед;  $p=0,004$  на 200-й нед). К завершению исследования в пациентоориентированной подвыборке положительная тенденция значений рациональности была достигнута у абсолютного большинства респондентов, тогда как в подвыборке традиционной терапии преобладающая часть исходных значений изменилась несущественно.

Начиная с 50 недели исследования показатель смертности в подвыборке традиционной терапии, по сравнению с подвыборкой пациентоориентированной терапии продемонстрировал тенденцию опережающего роста, сохраняющегося до завершения исследования, при этом тренд-анализ продемонстрировал экспоненциальный рост тенденции. Различия общей смертности в подвыборках оказались статистически значимыми. Была выявлена сильная связь между повышением значений показателя «рациональность» и снижением общей смертности.

**Заключение.** Подход, основанный на управлении лечением по критерию рациональности, продемонстрировал возможность повышения эффективности лечения, в том числе снижению общей смертности без привлечения дополнительных ресурсов и медицинских вмешательств.

**Ключевые слова:** рациональность, смертность, артериальная гипертензия, эффективная терапия, количественная оценка, управление лечением.

**Для цитирования:** Николаев Н.А., Скирденко Ю.П., Бунова С.С., Ершов А.В. Рациональная фармакотерапия в кардиологии: от рутинного контроля к эффективному управлению. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(5):609-614. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-609-614

## Rational Pharmacotherapy in Cardiology: from Routine Control to Effective Management

Nikolay A. Nikolayev<sup>1\*</sup>, Yulia P. Skirdenko<sup>1,2</sup>, Svetlana S. Bunova<sup>3</sup>, Anton V. Ershov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Omsk State Medical University. Lenina ul. 12, Omsk, 644099 Russia

<sup>2</sup> Omsk cardiological clinic. Lermontova ul. 41, Omsk, 644024 Russia

<sup>3</sup> Medical Clinic "Family doctor". Pervaya Miusskaya ul. 2-3, Moscow, 125047 Russia

**Aim.** To study the clinical effectiveness of patient-oriented therapy in polymorbid patients with arterial hypertension (HT) in comparison with the conventional therapy by the assessment of rationality (secondary combined endpoint) and total mortality (primary endpoints).

**Material and methods.** Dynamics of rationality and total mortality were evaluated in a circular prospective study in 1000 polymorbid patients with HT under patient-oriented or conventional therapies.

**Results.** The strategy of patient-oriented therapy demonstrated a statistically significant advantage over conventional therapy by the criterion of the secondary combined endpoint, starting from 24 week (Student's t-test:  $p=0.049$  at the 50th and 100th weeks;  $p=0.002$  at the 150th week;  $p=0.004$  at the 200th week). By the end of the study in the patient-oriented group, a positive trend in rationality indicators was achieved in the absolute majority of respondents, while in the conventional therapy group the majority of the baseline parameters changed insignificantly.

The total mortality rate in the group of conventional therapy showed a trend of outstripping growth compared with the patient-oriented therapy group, starting from the 50th week of the study. This growth trend was maintained until the end of the study and was of an exponential nature.

Differences in total mortality in the samples were statistically significant. A strong correlation was found between the increase in "rationality" indices and the decrease in total mortality.

**Conclusion.** The approach based on management of treatment by criterion of rationality, demonstrated an opportunity of increase in efficiency of treatment, including a reduction in total mortality without the involvement of additional resources and medical interventions.

**Keywords:** rationality, mortality, arterial hypertension, effective therapy, quantitative assessment, management of treatment.

**For citation:** Nikolay A. N., Skirdenko Y.P., Bunova S.S., Ershov A.V. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology: from Routine Control to Effective Management*. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(5):609-614. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-609-614

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): niknik.67@mail.ru

Received / Поступила: 22.06.2017

Accepted / Принята в печать: 01.08.2017

Болезни системы кровообращения, как в мире, так и в России среди причин смерти занимают ведущее место. Начиная с середины 1970-х гг., в России болезнями системы кровообращения обусловлены более половины смертей, ежегодно достигая 600000 случаев, причем причиной 87% из них являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ) [1]. На долю ИБС приходится более половины умерших от болезней системы кровообращения. Причиной смерти почти в каждом третьем таком исходе являются цереброваскулярные заболевания [1]. При стабильной стенокардии ежегодная смертность больных достигает 2%, при этом лица с установленным диагнозом стабильной стенокардии умирают от ИБС в 2 раза чаще, чем без этого заболевания. Мужчины, страдающие стабильной стенокардией, в среднем живут на 8 лет меньше по сравнению с теми, у кого эта болезнь отсутствует [2]. Проблемой остается и эффективный контроль над АГ. В настоящее время контролируют свое артериальное давление (АД) менее четверти пациентов, а полностью достигнуты целевые показатели лишь у каждой 6-й женщины и каждого 17-го мужчины [3].

В результате в 2007-2008 г.г. доля умерших от болезней системы кровообращения достигала 57%, продемонстрировав снижение лишь с 2012 г. (в 2013 г. – 53,2%, в 2016 г. – 48,7%) [4]. Важно отметить, что указанное снижение смертности в основном произошло за счет уменьшения количества летальных исходов при неотложных состояниях (острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения), и было обеспечено, в первую очередь, эффективными организационно-управленческими решениями [4]. В то же время успехи в снижении кардиоваскулярной смертности за счет лекарственной терапии, особенно у больных с хронической ИБС и АГ, за это время оказались более чем скромными.

Это объясняется целым рядом причин. Постоянное пополнение лекарственного арсенала новыми антигипертензивными средствами, часто с уникальными свойствами, при наличии существенных различий в эффектах между препаратами разных поколений одного класса, а в ряде случаев – и значимых различий эффектов между препаратами одного поколения затрудняет оптимальный выбор лекарственной терапии в реальной клинической практике. Одновременно в условиях существующего дефицита ресурсов особенности деятельности государственных медицинских организаций и работающих в них врачей часто приводят к не всегда оправданным деформациям выбора оптимальных терапевтических схем в сторону неоднородных по качеству и свойствам дженерических препаратов и ухудшению преемственности лекарственной терапии на этапах смены оказания стационарной и ам-

булаторной помощи, что вносит свой вклад в снижение качества контроля над лечением у этой категории пациентов.

Казалось бы, минимизировать значимость указанных проблем должны профильные клинические рекомендации. Однако даже сами авторы этих документов признают, что, обосновывая выбор лекарственных средств на уровне отдельных классов, «рекомендации не конкретизируют условий выбора конкретных средств, поскольку до настоящего времени для этого нет разработанных доказательств» [5]. Как следствие, отсутствие у врача объективизированных инструментов индивидуального подбора лекарственной терапии и контроля над ней приводит к тому, что во многих случаях препараты выбираются достаточно произвольно, а назначаются весьма хаотично. Это свидетельствует о том, что экстенсивный путь управления лечением больных с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями, связанный, преимущественно, с фармакологическими достижениями, себя почти исчерпал, и медицина нуждается в поиске новых путей и моделей, способных улучшить качество лечения указанной категории больных.

Такая возможность появилась с разработкой новых инструментов и созданием на их основе технологии пациентоориентированной автоматизированной интеллектуальной поддержки принятия врачебных решений, позволяющей количественно оценивать и сравнительно мониторировать клинический и экономический результат лечения больных хроническими кардиоваскулярными заболеваниями [6]. Эффективность применения технологии при лечении больных АГ была изучена в циркулярном исследовании со сравнительным активным контролем результатов вмешательств в контрольных точках исследования, с проспективным наблюдением включенных в исследовательский регистр респондентов в условиях реальной клинической практики.

*Цель исследования:* изучить у полиморбидных больных с синдромом АГ клиническую эффективность пациентоориентированной терапии в сравнении с традиционным терапевтическим подходом по критериям вторичной комбинированной (рациональность) и первичной конечной (общая смертность) точек исследования.

## **Материал и методы**

В регистровое проспективное когортное исследование продолжительностью 200 нед, выполненное на базе Клинического кардиологического диспансера (г. Омск), было включено 1000 респондентов (367 мужчин, 633 женщины) 35-85 лет, рандомизированных в 2 подвыборки по 500 участников в каждой. Участникам исследования, распределенным в первую подвыборку, назначали лечение по разработанным стратегиям,

основывающимся на количественной оценке приверженности к лечению, с контролем результатов по критерию «рациональность» с помощью системы интеллектуальной поддержки принятия врачебных решений «Система мониторинга рациональности антигипертензивной терапии (СИМПАТ)» (Св. №2015617160 РФ). Участникам исследования второй подвыборки продолжали лекарственную терапию, назначенную до включения в исследование, с необходимой коррекцией терапии в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Для всех респондентов были установлены контрольные визиты на 24, 50, 100, 150 и 200 нед исследования.

Конечными точками исследования были определены: общая смертность (первичная конечная точка), рациональность (комбинированная вторичная конечная точка).

Рациональность является количественным показателем, включающим оценки достижения клинического эффекта (E), данных лабораторного и инструментального контроля (U) и удовлетворенности пациента лечением (A), вычисляемым по формуле:

$R = E^2 \times U \times A$ , где R – рациональность, E – эффективность, U – полезность, A – приемлемость [6].

Формула расчета основана на модели, условием которой было формирование комбинированного интегрального количественного показателя, включающего компоненты оценки «твердых» и «мягких» исходов и объема вмешательств, с присвоением каждому компоненту этого показателя веса, отражающего его относительное значение по сравнению с другими компонентами, посредством объективных критериев и субъективного ранжирования. В качестве отдельных контролируемых компонентов были приняты: клиническая эффективность вмешательств – E (выраженная в виде рангов, соответствующих степени достижения целевого АД); полезность – U (выраженная как отношение связанных с применяемыми вмешательствами критериев:  $O_{(neg)}$  – несоответствие норме или ухудшение хотя бы одного из контролируемых лабораторных и инструментальных параметров,  $S_{(neg)}$  – оцениваемое респондентом ухудшение хотя бы одной из характеристик состояния здоровья,  $O_{(pos)}$  – улучшение хотя бы одного из контролируемых лабораторных и инструментальных параметров,  $S_{(pos)}$  – оцениваемое респондентом улучшение хотя бы одной из характеристик состояния здоровья); приемлемость – A (выраженная как отношение значений для каждого лекарственного вмешательства:  $m$  – применяемая доза,  $m_{max}$  – максимально допустимая для применения доза,  $t$  – количество применений препарата;  $n$  – общее количество использованных препаратов). Критерий «E» определен как обладающая квадратичной зависимостью дискретная величина на промежутке

«1;3», при  $E \in N$ . Критерий «U» формируется на базе системы дискретных оценок и представляет собой отношение «негативных» и «позитивных» оценок. Во избежание операции умножения/деления на 0 к оценке добавлена единица. Критерий «A» выражен в виде соотношений кратности и дозировки лекарственных средств, которые в каждом случае могут быть определены в различных интервалах, поэтому принято учитывать, что  $A \in R$ .

Контроль соответствия исходной выборке всех когорт и подвыборок исследования выполняли методами многоуровневого статистического анализа с пересекающимися проверками не менее чем двумя альтернативными статистическими инструментами. Уровнем значимости устанавливали вероятность  $\alpha$  менее 0,05. Вид распределения тестировали критериями Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk's W-test. Во всех случаях при возможности параметрического исследования применяли Student's t-test. Если поставленные задачи не могли быть им решены, применяли непараметрические методы, в каждом конкретном случае отдавая предпочтение наиболее чувствительному критерию. Для проверки гипотез о принадлежности к однородным совокупностям независимых выборок использовали критерии Wald-Wolfowitz, Mann-Whitney, Kruskal-Wallis и медианный критерий, а связанных выборок – критерии Wilcoxon, Friedman Kendall, Spearman ( $\rho_s$ ) и Kendall ( $\tau$ ). Эффекты воздействия оценивали критерием McNemar и методом ВНК-анализа Fisher. Статистическая обработка материала выполнена в сертифицированных программных пакетах SPSS 13.0 (IBM, США) и Statistica 6.1 (StaSoft, США).

## Результаты и обсуждение

Пациенты сравниваемых подвыборок были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам (табл. 1), отражающих клинический статус пациентов.

В исследовании были выявлены значительные различия между подвыборками по большинству оцениваемых параметров. Начиная с 50-й нед, доля респондентов, ответивших на вызов в первой подвыборке, была больше, чем во второй (89,8% против 84,2% – на 50-й нед; 84,8% против 77,6% – на 100-й нед; 74,4% против 65,4% – на 150-й нед), с максимальным разрывом (70,8% против 54,8%) к завершению исследования. Внутривыборочные абсолютные значения отклика респондентов в контрольных точках исследования и экспоненциальные тренды представлены на рис. 1. Различия между подвыборками по накопленной доле утраченных контактов, начиная с 50-й нед, достигли уровня статистической значимости (Wald-Wolfowitz runs test, Z;  $p < 0,05$ ) и сохранялись на всех дальнейших этапах исследования.

Table 1. Comparative characteristics of sample participants  
Таблица 1. Сравнительная характеристика участников выборки

| Параметр                                                                            | Пациентоориентированная терапия<br>(n = 500) | Традиционная терапия<br>(n = 500) |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------|
| Возраст, лет                                                                        | 63 ± 9,1                                     | 63 ± 8,0                          |
| ЧСС, уд/мин                                                                         | 66 ± 29,5                                    | 68 ± 28,1                         |
| Стаж АГ, лет                                                                        | 12 ± 9,4                                     | 11 ± 8,2                          |
| Систолическое АД, мм рт. ст.                                                        | 166 ± 44,7                                   | 169 ± 43,1                        |
| Диастолическое АД, мм рт. ст.                                                       | 92 ± 24,3                                    | 95 ± 21,8                         |
| Семейный анамнез,отягощенный в отношении ранних сердечно-сосудистых заболеваний, %  | 43,7                                         | 42,2                              |
| Курение, включая лиц, прекративших курение менее чем за 6 мес до даты опроса, %     | 20,7                                         | 20,9                              |
| Низкая физическая активность, охарактеризованная участником исследования, %         | 45,8                                         | 43,9                              |
| Избыточная масса тела и (или) объем талии >102 см для мужчин и >88 см для женщин, % | 54,9                                         | 55,1                              |

Для всех межгрупповых сравнений  $p > 0,05$ . Данные представлены в виде  $M \pm SD$ , если не указано иное

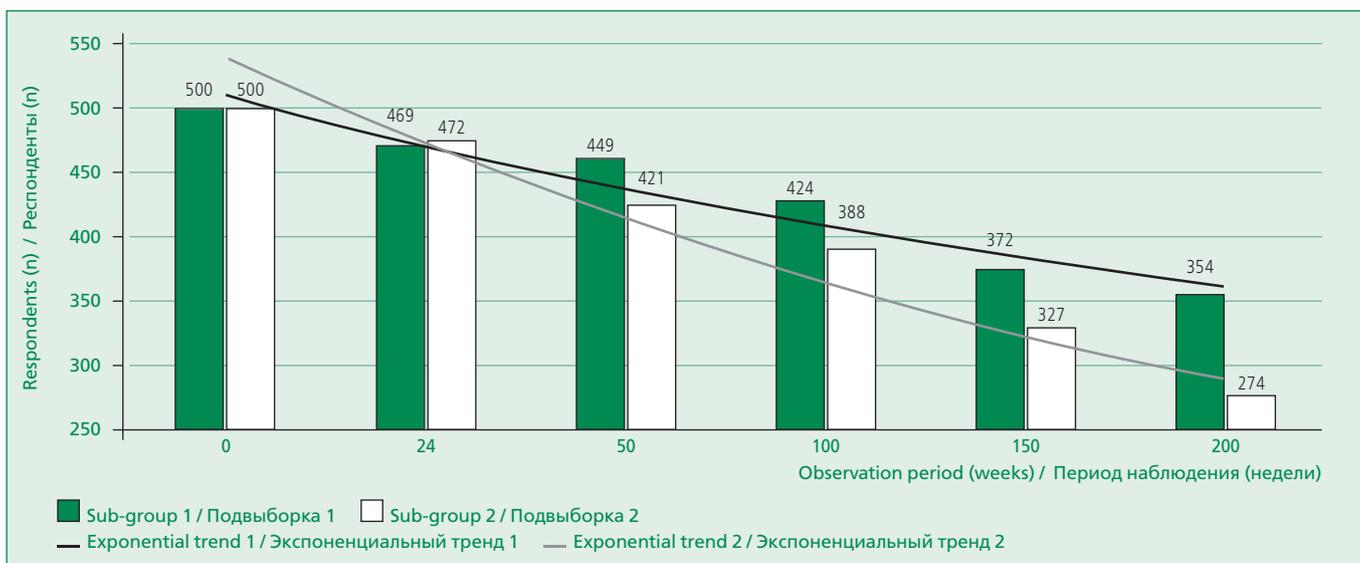


Figure 1. The number of respondents who responded to the challenge at the stages of the study in patient-based management of treatment (Sub-group 1) and traditional therapy (Sub-group 2), with intra-group exponential trends

Рисунок 1. Количество респондентов, ответивших на вызов на этапах исследования при пациентоориентированном управлении лечением (подвыборка 1) и традиционной терапии (подвыборка 2), с внутривыборочными экспоненциальными трендами

Выраженные различия между подвыборками возникли при формировании терапевтических программ. В первой подвыборке терапевтическая модификация сопровождалась трехкратным сокращением количества респондентов с монотерапией и двукратным – с двухкомпонентной терапией, при этом возросло количество респондентов, получавших трех- и четырехкомпонентные схемы лечения. В подвыборке традиционной терапии при аналогичной тенденции эти изменения имели значительно менее выраженный характер. К 200-й нед исследования различия между подвыборками в модификации лекарственной терапии оказались статистически значимыми (t-критерий;  $p = 0,004$ ).

При оценке рациональности у респондентов из первой подвыборки уже к 24-й нед исследования

было выявлено статистически значимое (t-критерий,  $p = 0,003$ ) улучшение этого показателя, с дальнейшей прогрессивной положительной динамикой показателя во всех последующих точках вмешательства (t-критерий,  $p < 0,001$ ). У респондентов с продолжением традиционной терапии к 24-й нед исследования также было выявлено статистически значимое (t-критерий,  $p = 0,004$ ) улучшение рациональности, с дальнейшей прогрессивной положительной динамикой показателя в точках вмешательства (t-критерий,  $p < 0,001$ ). Однако при сравнительном анализе (табл. 2) оказалось, что, начиная со второго контрольного визита, появились и в последующем неуклонно нарастали различия между подвыборками ( $p = 0,049$  на 50-й и 100-й нед;  $p = 0,002$  на 150-й нед;  $p = 0,004$  на 200-й нед). Таким

**Table 2. Comparison of rationality indicators**

**Таблица 2. Сравнительная динамика рациональности**

| Статистики $t$ -критерия              | Недели   |          |          |          |          |
|---------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
|                                       | 24-я     | 50-я     | 100-я    | 150-я    | 200-я    |
| Сравнение средних в подвыборке 2      | 1,576150 | 1,524028 | 1,362618 | 1,278742 | 1,287547 |
| Сравнение средних в подвыборке 1      | 1,579499 | 1,537729 | 1,237824 | 1,072965 | 1,086809 |
| $t$ -значение                         | -2,34981 | -0,17829 | 1,821054 | 3,150332 | 2,865408 |
| $p$ ( $p < 0,05$ )                    | 0,898977 | 0,049853 | 0,048943 | 0,001691 | 0,004290 |
| Стандартное отклонение в подвыборке 2 | 1,234775 | 1,227892 | 1,148410 | 1,093489 | 1,090675 |
| Стандартное отклонение в подвыборке 1 | 1,265585 | 1,126980 | 0,860525 | 0,749213 | 0,746793 |
| F-отношение дисперсии                 | 1,050525 | 1,187103 | 1,781013 | 2,130188 | 2,132998 |
| P дисперсии                           | 0,582164 | 0,063483 | 0,000000 | 0,000000 | 0,000000 |

образом, стратегия пациентоориентированной терапии продемонстрировала существенное преимущество перед стандартно проводимым лечением по критерию вторичной комбинированной конечной точки исследования.

Выявленные различия в рациональности вызвали закономерный вопрос о том, какие именно факторы в наибольшей степени повлияли на полученный результат. Для их оценки в каждой из подвыборок был выполнен регрессионный анализ с последующим выделением неизвестных коэффициентов модели регрессии методом взвешенных наименьших квадратов (ВНК-анализ). Таким образом, остаткам обобщенной модели регрессии из каждой подвыборки были приданы веса, равные обратным величинам дисперсий, что позволило минимизировать малозначимые влияния и выделить факторы, внесшие наибольший вклад в конечный результат. Исходно тождественное распределение значений рациональности, обеспеченное послойной рандомизацией в подвыборках, позволило сформировать идентичные модели. Однако уже через 50 нед их трансформация оказалась различной: в первой подвыборке сформировалась тенденция тотального снижения массы значений, что привело к их относительно равномерному распределению, тогда как подвыборка традиционной терапии разделилась на области с достигнутой прогрессией показателя рациональности и отсутствием таковой. В результате именно респонденты без выраженной динамики рациональности в наибольшей степени повлияли на формирование ранее описанных различий между подвыборками. На последующих этапах контроля развитие выявленных тенденций продолжилось. В первой подвыборке реализовывалась плоскостная модель, тогда как в подвыборке традиционной терапии тренд определяли респонденты с неудовлетворительными показателями рациональности. К завершению исследования в первой подвыборке положительная тенденция показателей рациональности была достигнута у абсолютного большинства респондентов, и лишь незначительная часть

значений сохранялась на уровнях, близких к исходным, тогда как в подвыборке традиционной терапии преобладающая часть исходных значений изменилась незначительно.

Продолжительность исследования позволила оценить общую смертность в качестве первичной интегральной конечной точки. Умерших выявляли ретроспективно из числа участников исследования, пропустивших дату очередного офисного контроля, при этом основываясь на дизайне циркулярной модели, количественно регистрировали все установленные летальные исходы, вне зависимости от их причины (табл. 3). Всего за период исследования был установлен факт смерти 46 респондентов (4,8% от объема выборки), в том числе – 19 респондентов (3,8%) в подвыборке пациентоориентированной терапии, и 27 респондентов (5,4%) – в подвыборке традиционной терапии. Уже с 50-й нед исследования показатель смертности в подвыборке традиционной терапии продемонстрировал тенденцию опережающего роста по сравнению с первой подвыборкой, сохраняющегося до завершения исследования, при этом тренд-анализ свидетельствовал об экспоненциальном росте тенденции. Различия общей смертности между подвыборками оказались статистически значимыми (АСВС,  $const=0,00$ ;  $t=3,921992$ ;  $p=0,017$ ). Корреляционный анализ показал сильную связь между повышением показателя «рациональность» и снижением общей смертности. Это определяет возможность использования показателя «рациональность» не только в качестве инструмента активного управления лечением, но и в качестве перспективного предиктора ожидаемого течения и прогноза болезни.

Таким образом, впервые примененный в условиях реальной клинической практики пациентоориентированный подход, основанный на управлении лечением по критерию рациональности, продемонстрировал возможность повышения эффективности лечения, в том числе, приводя к снижению общей смертности. Это представляется особенно важным, поскольку достигнутое

**Table 3. Comparison of overall mortality**

**Таблица 3. Сравнительная динамика общей смертности**

| Неделя исследования   | Подвыборка 1 (n=500) | Подвыборка 2 (n=500) | Выборка в целом (n=1000) |
|-----------------------|----------------------|----------------------|--------------------------|
| 24-я, n (%)           | 2 (0,4)              | 2 (0,4)              | 4 (0,4)                  |
| 50-я, n (%)           | 2 (0,4)              | 7 (1,4)              | 9 (0,9)                  |
| 100-я, n (%)          | 3 (0,5)              | 4 (0,8)              | 7 (0,7)                  |
| 150-я, n (%)          | 6 (1,2)              | 5 (1,0)              | 11 (1,1)                 |
| 200-я, n (%)          | 6 (1,2)              | 9 (1,9)              | 15 (1,5)                 |
| За весь период, n (%) | 19 (3,8)             | 27 (5,4)             | 46 (4,8)                 |

в исследовании пятилетнее снижение смертности на 1,6% по сравнению со смертностью при традиционной терапии, было обеспечено только за счет эффективной модификации имеющегося арсенала лекарственных средств и вмешательств, без привлечения дополнительных ресурсов.

Использованная в исследовании циркулярная модель, в наибольшей степени приближенная к реальной клинической практике, позволяет рассчитывать на высокую степень воспроизводимости полученных результатов. В настоящее время авторами выполняется ряд циркулярных и рандомизированных клинических исследований по эффективному управлению лечением полиморбидных кардиоваскулярных пациентов с иной ведущей патологией (нарушения сердечного ритма, хроническая ИБС, сахарный диабет). Авторы приветствуют любое расширение изысканий в этом направлении и готовы оказать потенциальным исследователям всю необходимую методологическую помощь.

## Заключение

Управление лечением полиморбидных больных с синдромом АГ по критерию рациональности привело к снижению смертности от всех причин на 1,6% в течение 5 лет по сравнению со смертностью при традиционно проводимой антигипертензивной терапии. Терапевтическая стратегия управления лечением на основе критерия рациональности не приводит к необходимости использования дополнительных средств и медицинских вмешательств, и может быть реализована в условиях относительного дефицита ресурсов. Количественная оценка рациональности является предиктором течения и исхода болезни у пациентов с хронической соматической кардиоваскулярной патологией.

**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

- Russia: the demographic results of 2013 (part 2). Demoskop Weekly. 2014;589-590. Available at: <http://www.demoscope.ru/weekly/2014/0589/barom03.php>. Checked by 10/10/2017. (In Russ.) [Россия: демографические итоги 2013 (часть 2). Демоскоп Weekly. 2014; 589-590. Доступно на: <http://www.demoscope.ru/weekly/2014/0589/barom03.php>. Проверено 10.10.2017]
- Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease. Russian recommendations. Available at: [https://www.cardioweb.ru/files/Klinicheskie\\_rekomendacii/Diagnosis\\_and\\_treatment\\_of\\_chronic\\_ischemic\\_heart\\_disease.docx](https://www.cardioweb.ru/files/Klinicheskie_rekomendacii/Diagnosis_and_treatment_of_chronic_ischemic_heart_disease.docx). Checked by 10/10/2017. (In Russ.) [Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Российские рекомендации. Доступно на: [https://www.cardioweb.ru/files/Klinicheskie\\_rekomendacii/Diagnosis\\_and\\_treatment\\_of\\_chronic\\_ischemic\\_heart\\_disease.docx](https://www.cardioweb.ru/files/Klinicheskie_rekomendacii/Diagnosis_and_treatment_of_chronic_ischemic_heart_disease.docx). Проверено 10.10.2017].
- Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian guidelines (4 revision). Available at <http://scardio.ru/content/Guidelines/recommendation-ag-2010.pdf>. Checked by 10/10/2017. (In Russ.) [Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4 пересмотр). Доступно на <http://scardio.ru/content/Guidelines/recommendation-ag-2010.pdf>. Проверено 10.10.2017]
- Collegium of the Ministry of Health of the Russian Federation / About the results of the work of the Ministry in 2016 and tasks for 2017. Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/open/kollegiya-ministerstva-zdravoohraneniya-rossijskoy-federatsii/materialy-kollegii-ministerstva-zdravoohraneniya-rossijskoy-federatsii/kollegiya-2017>. Checked by 10/10/2017. (In Russ.) [Коллегия Министерства здравоохранения Российской Федерации / Об итогах работы Министерства в 2016 году и задачах на 2017 год. Доступно на: <https://www.rosminzdrav.ru/open/kollegiya-ministerstva-zdravoohraneniya-rossijskoy-federatsii/materialy-kollegii-ministerstva-zdravoohraneniya-rossijskoy-federatsii/kollegiya-2017>. Проверено 10.10.2017].
- Mancia, G. New threshold and target blood pressures in the hypertension guidelines. Which implications for the hypertensive population? J Hypertension. 2015;33:702-3. doi: 10.1097/HJH.0000000000000513.
- Nikolaev N.A. Guide to clinical research of internal diseases: a scientific monograph. Moscow: Izdatel'skiy dom Akademii Estestvoznaniya; 2015. Rossiya. (Николаев Н.А. Руководство по клиническим исследованиям внутренних болезней: научная монография. М.: Издательский дом Академии Естествознания; 2015.).

### About the Authors:

**Nikolay A. Nikolayev** – MD, PhD, Associate professor, Chair of Faculty Therapy, Occupational Diseases, Omsk State Medical University  
**Yulia P. Skirdenko** – MD, Assistant, Chair of Faculty Therapy, Occupational Diseases, Omsk State Medical University; Cardiologist, Omsk Cardiological Clinic  
**Svetlana S. Bunova** – MD, PhD, Medical Director, Chairman of the Board of Medical Directors, Medical Clinic "Family Doctor"  
**Anton V. Ershov** – MD, PhD, Associate professor, Chair of Pathophysiology, Clinical Pathophysiology, Omsk State Medical University

### Сведения об авторах:

**Николаев Николай Анатольевич** – д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней, ОмГМУ  
**Скиренко Юлия Петровна** – ассистент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней, ОмГМУ; врач-кардиолог, Клинический кардиологический диспансер  
**Бунова Светлана Сергеевна** – д.м.н., медицинский директор, председатель Совета медицинских директоров, Медицинская Клиника «Семейный доктор»  
**Ершов Антон Валерьевич** – д.м.н., доцент кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии, ОмГМУ

# Роль факторов, влияющих на формирование хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Мария Владимировна Куркина\*, Александр Георгиевич Автандилов,  
Игорь Анатольевич Крутовцев

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования  
Россия, 123242, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

**Цель.** Изучить сочетание и вклад факторов риска (возраст, гипертоническая болезнь (ГБ), ожирение, сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек (ХБП), стаж заболевания), приводящих к формированию хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ).

**Материал и методы.** В исследование включено 100 пациентов с ГБ в сочетании с ожирением или сахарным диабетом 2 типа или ХБП. Пациенты были разделены на 4 группы по наличию одного основного и/или нескольких сопутствующих заболеваний. Всем пациентам была выполнена эхокардиография, оценены показатели индексов жесткости крупных артериальных сосудов (SI м/с и CAVI м/с) и определен тонус мелких мышечных артерий (RI%).

**Результаты.** У всех пациентов с коморбидными состояниями выявлено ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) и левого предсердия (ЛП), снижение диастолической функции. Индекс массы миокарда ЛЖ в 1-й группе составил  $117,2 \pm 31,4$  г/м<sup>2</sup>, во 2-й –  $125,9 \pm 27,4$  г/м<sup>2</sup>, в 3-й –  $121,5 \pm 15,6$  г/м<sup>2</sup> и в 4-й –  $126,1 \pm 11,5$  г/м<sup>2</sup>. Отмечено значимое увеличение индекса объема ЛП: в 1-й группе – до  $33,4 \pm 3,9$  мл/м<sup>2</sup>, во 2-й – до  $39,6 \pm 9,1$  мл/м<sup>2</sup>, в 3-й – до  $38,1 \pm 5,2$  мл/м<sup>2</sup> и в 4-й – до  $39,8 \pm 6,6$  мл/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ). Параметры, отражающие жесткость крупных артериальных сосудов (SI м/с и CAVI м/с), также превышали пороговые значения в каждой группе, значимые отличия SI были между 1-й и 4-й, 2-й и 4-й группами ( $p < 0,05$ ), CAVI – между 1-й и 3-й группами ( $p < 0,05$ ). Выявлена значимая корреляция CAVI и возраста ( $r = 0,63$ ), что указывало на увеличение жесткости артериальных сосудов с возрастом.

**Заключение.** При формировании ХСН с сохраненной ФВ дополнительные факторы усиливают изменения, связанные с ремоделированием ЛЖ, перегрузкой ЛП. Указанные изменения происходят на фоне прогрессивного снижения диастолической функции ЛЖ с ростом жесткости миокарда. ГБ и ожирение вносят основной вклад в развитие ХСН с сохраненной ФВ. Ремоделирование ЛЖ, ЛП и сосудистой системы при ХСН с сохраненной ФВ формируются одновременно.

**Ключевые слова:** ремоделирование левого желудочка, жесткость сосудов, коморбидные состояния, диастолическая дисфункция.

**Для цитирования:** Куркина М.В., Автандилов А.Г., Крутовцев И.А. Роль факторов, влияющих на формирование хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(5):615-621. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-615-621

## The role of factors affecting the formation of chronic heart failure with preserved ejection fraction

Maria V. Kurkina\*, Alexander G. Avtandilov, Igor A. Krutovcev  
Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education  
Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 123242 Russia

**Aim.** To study the combination and contribution of risk factors (age, hypertension (HT), obesity, diabetes mellitus, chronic kidney disease (CKD), length of illness) leading to the formation of chronic heart failure (CHF) with preserved ejection fraction (EF).

**Material and methods.** The study included 100 hypertensive patients (aged 40 to 80 years) with concomitant obesity or diabetes or CKD. Patients were divided into 4 groups depending on the presence of one major and/or several concomitant diseases. Echocardiography, assessment of large arterial vessels stiffness indices (SI m/s, CAVI m/s), and determination of small muscle arteries tonus (RI%) were performed in all patients.

**Results.** Remodeling of the left ventricle (LV) and left atrial (LA) was observed in all patients with comorbid status, as well as reduction in diastolic function. The LV myocardial mass index in the first group was  $117.2 \pm 31.4$  g/m<sup>2</sup>, in the second one –  $125.9 \pm 27.4$  g/m<sup>2</sup>, in the third group –  $121.5 \pm 15.6$  g/m<sup>2</sup> and in the fourth one –  $126.1 \pm 11.5$  g/m<sup>2</sup>. A significant increase in the LA volume index was founded in the first group –  $33.4 \pm 3.9$  ml/m<sup>2</sup>, in the second one –  $39.6 \pm 9.1$  ml/m<sup>2</sup>, in the third group –  $38.1 \pm 5.2$  ml/m<sup>2</sup> and in the fourth one –  $39.8 \pm 6.6$  ml/m<sup>2</sup> ( $p < 0.05$ ). The parameters reflecting the rigidity of large arterial vessels (SI m/s, CAVI m/s) also exceeded the threshold values in each group; significant differences SI were between the first and fourth, second and fourth groups ( $p < 0.05$ ), CAVI between the first and third groups ( $p < 0.05$ ). A significant correlation was found between CAVI and age ( $r = 0.63$ ), which indicated an increase in arterial stiffness with age.

**Conclusions.** In the formation of CHF with preserved EF, additional factors enhance the changes associated with LV remodeling and LA overload. These changes occur with a progressive decrease in LV diastolic function and increase in myocardial stiffness. HT and obesity are the main contributors to the development of CHF with preserved EF. Remodeling of the LV, LA and vascular system in CHF with preserved EF develop simultaneously.

**Keywords:** left ventricular remodeling, stiffness vessels, comorbid states, diastolic dysfunction.

**For citation:** Kurkina M.V., Avtandilov A.G., Krutovcev I.A. The role of factors affecting the formation of chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(5):615-621. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-615-621

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kurkina\_mariya@bk.ru

Received / Поступила: 05.07.2017

Accepted / Принята в печать: 17.10.2017

На сегодняшний день среди всех пациентов, страдающих ХСН, у 50% регистрируется сохраненная систолическая функция ЛЖ [1-3]. Отличительным признаком ХСН с сохраненной ФВ является нарушенная релаксация миокарда с последующим изменением его жесткости в зависимости от возраста. Большая роль в патофизиологии этого процесса принадлежит эндотелиальной дисфункции, сопровождающейся повышением метаболической активности эндотелия, приводящей к росту жесткости сосудов, изменению сердечно-сосудистого сопряжения, заключающегося в повышении эффективной артериальной жесткости и снижении конечно-систолической эластичности ЛЖ. Нормальная диастолическая функция зависит от расслабления миокарда, податливости ЛЖ, функции левого предсердия (ЛП), частоты сердечных сокращений (ЧСС). Развитию жесткости ЛЖ предшествуют изменения во внеклеточном матриксе миокарда и изменения соотношения синтеза коллагена, в результате чего с возрастом коллаген I типа начинает преобладать над коллагеном III типа, также накопление коллагена I типа происходит за счет снижения активности матриксных металлопротеиназ и повышения их тканевых ингибиторов [4]. Клинически ХСН с сохраненной ФВ проявляется повышенной утомляемостью, снижением физической активности, одышкой, сердцебиением, отеками нижних конечностей, на более поздних стадиях возможно появление влажных хрипов в легких, присоединяется пароксизмальная ночная одышка [5]. По мнению некоторых ученых плохая переносимость физических нагрузок и повышенная утомляемость связаны с микрососудистой эндотелиальной дисфункцией. Kitzman M.D. и соавт. изучали микрососудистую функцию в скелетной мускулатуре бедра у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ, они обнаружили значительное снижение капиллярной плотности, что в последующем отражало степень снижения физической активности [6]. Несмотря на длительное и активное изучение ХСН с сохраненной ФВ, механизм ее развития до конца не ясен. По данным ряда исследователей она ассоциирована с возрастом, наличием коморбидных заболеваний, таких как гипертоническая болезнь (ГБ), ожирение, сахарный диабет (СД), хроническая болезнь почек (ХБП) [7,8]. Эти заболевания влияют на изменение сердечно-сосудистого сопряжения и исходы у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ, но комплексная оценка их последовательного присоединения не проводилась [7,8]. Другие авторы указывают, что сопутствующие заболевания, вызывают системное воспаление, которое способствует окислительному стрессу в эндотелиальном слое коронарных микрососудах. За счет этого в миокарде снижается биодоступность оксида азота (NO), в кардиомиоцитах уменьшается активность протеинкиназы-G, вследствие чего они гипертрофируются [9]. Многие годы

считалось, что сердечная недостаточность с сохраненной ФВ возникает в следствии диастолической дисфункции ЛЖ. Однако, в 2000 г. были предложены специфические критерии для определения предположительной, вероятной и явной диастолической сердечной недостаточности (СН). По этим критериям требовалась нормальная фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и клинически доказанная СН. Признаки диастолической дисфункции (нарушение активного расслабления миокарда ЛЖ, ухудшение податливости его стенок) были рекомендованы только для диагностики явной клинически выраженной диастолической СН [10]. Zile и соавт. подтвердили, что у всех пациентов с ХСН с сохраненной ФВ при доплеровском исследовании выявляется диастолическая дисфункция, однако, они пришли к выводу, что эти параметры не являются чувствительными и специфическими для диагностики ХСН с сохраненной ФВ. Это связано с тем, что при эхокардиографии не всегда можно выявить ключевой пассивный компонент диастолы, также он носит изменчивый характер (амплитуды пиков доплеровских волн), связан с возрастными изменениями, гипертонией и другими сопутствующими заболеваниями [11]. Некоторые источники свидетельствуют о том, что даже при наличии яркой клинической картины ХСН с сохраненной ФВ у многих пациентов при доплеровском исследовании не подтверждалось наличие диастолической дисфункции 2-го и 3-го типов, соответственно, нарушение диастолической функции не всегда может присутствовать или полностью объяснять ХСН с сохраненной ФВ [7,12]. В связи с этими данными появились новые диагностические критерии ХСН с сохраненной ФВ, в которых не было указано обязательное наличие диастолической дисфункции, гипертрофии ЛЖ и ЛП, повышения мозгового натрийуретического пептида (BNP). В 2013 г. предложены критерии, основанные на нескольких признаках (наличие типичных симптомов и признаков СН; нормальная или почти нормальная ФВ ЛЖ; отсутствие других причин, включая клапанную патологию, объясняющих симптомы СН) [13]. Дальнейшие исследования пациентов с клиникой сердечной недостаточности и ФВ ЛЖ более 50% показали, что у многих пациентов имелась умеренная диастолическая дисфункция в состоянии покоя. Подобные изменения наблюдались у пожилых пациентов с гипертонической болезнью, но без признаков СН [14,15]. Каждое из заболеваний (гипертоническая болезнь, ожирение, СД, ХБП) может влиять на структуру и функцию сердца и сосудов, но не понятно, является ли ХСН с сохраненной ФВ самостоятельным заболеванием, или результатом сочетания нескольких сопутствующих заболеваний наряду с возрастом.

Артериальная жесткость формируется на ранних этапах этих заболеваний и стремительно прогресси-

рует с длительностью болезни. Изменения сосудистой стенки сопровождаются накоплением коллагена и ухудшением ее эластичности, нарушается проводящая и демпфирующая функция сосудов, увеличивается скорость распространения пульсовой волны, корень аорты расширяется и растет ее жесткость. Вследствие этого происходит преждевременный возврат отраженной волны в поздней систоле, формируется ДД ЛЖ, увеличивается постнагрузка, развивается гипертрофия миокарда и микроциркуляторные расстройства [16].

По данным литературы последних лет оценено и изучено влияние возраста и коморбидных заболеваний на формирование ХСН с сохраненной ФВ, но отсутствуют работы по изучению последовательного вклада дополнительных заболеваний в виде ожирения, СД, ХБП и их влияние на ее развитие. Такими образом, актуальным для клиницистов является изучение вклада коморбидных заболеваний при их сопоставимом стаже в состояние миокарда и сосудистого русла.

Цель исследования: изучить сочетание и вклад факторов риска (возраст, стаж заболевания, наличие гипертонической болезни, ожирения, СД, ХБП), приводящих к формированию ХСН с сохраненной ФВ.

## Материал и методы

Исследование осуществлялось на базе терапевтического, кардиологического и эндокринологического отделений ГКБ им. В.В. Вересаева г. Москвы. В исследовании приняли участие 100 пациентов (32 мужчины и 68 женщин) в возрасте от 40 до 80 лет, имеющие гипертоническую болезнь в сочетании с одним или несколькими заболеваниями, такими как ожирение (1-4 степени), СД 2 типа, ХБП. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен комитетом этики научных исследований российской медицинской академией непрерывного профессионального образования (РМАНПО).

Критериями исключения явились: отказ пациента от исследования, наличие инфаркта миокарда, инсульта, нарушений ритма сердца и проводимости на момент исследования и в анамнезе, врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатии, онкологические и психические заболевания.

Пациенты были разделены на 4 группы по имеющимся заболеваниям: 1-я группа – пациенты с ГБ и избыточной массой тела (n=20); 2-я группа – пациенты с ГБ и ожирением I-IV степени (n=29); 3-я группа – пациенты с ГБ, ожирением I-IV степени и СД 2 типа (n=27); 4-я группа – пациенты с ГБ, ожирением I-IV, СД 2 и ХБП 3а стадии (n=24).

Пациенты получали фармакотерапию согласно основному и сопутствующим заболеваниям: ингибиторы

АПФ, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, антиагреганты, 17 пациентов из 1-й и 2-й групп принимали тиазидные и тиазидоподобные диуретики, 5 пациентов принимали антагонисты альдостерона, пациенты 3-й и 4-й групп, учитывая наличие СД, принимали пероральные гипогликемические препараты группы сульфонилмочевины II поколения, в случае декомпенсации СД назначался инсулин короткого действия, тиазидные и тиазидоподобные диуретики принимал 31 пациент.

Всем пациентам производились антропометрические измерения (рост, вес, расчет массы тела по индексу Кетле, измеряли окружность талии), проводили измерение «офисного» давления по методу Короткова, определяли уровень креатинина и глюкозы в плазме крови натощак. Для определения функционального резерва всем пациентам проводили тест шестиминутной ходьбы с определением исходно и после теста числа дыхательных движений и ЧСС. По результатам теста выделяли следующие критерии ФК ХСН: 550 м и более – ФК 0, 426-550 м – ФК I, 301-425 м – ФК II, 151-300 м – ФК III, 150 м и менее – ФК IV. ГБ подтверждалась анамнезом, медицинской документацией, уровнем САД  $\geq 140$  мм рт.ст., ДАД  $\geq 90$  мм рт.ст. Индекс массы тела  $\geq 30$  был расценен как ожирение. Окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин считалось центральным (абдоминальным) типом ожирения. Диагноз СД также был подтвержден анамнезом, медицинской документацией, применением гипогликемических препаратов. ХБП и стадия определялись по скорости клубочковой фильтрации с использованием формулы MDRD.

Эхокардиография выполнялась на ультразвуковом аппарате VividE9 (Норвегия). Для оценки структурного состояния миокарда по ФВ в М-режиме определялась систолическая функция ЛЖ (ФВ ЛЖ  $> 50\%$  считается нормой), для выявления нарушенной геометрии ЛЖ определяли массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ, г), индекс ММЛЖ и относительную толщину стенки (ОТС) ЛЖ по формулам R.V. Devereux [17-20]. В М-режиме измерен объем ЛП, индекс объема ЛП (ИОЛП, мл/м<sup>2</sup>) рассчитывали по формуле: объем ЛП/S (площадь поверхности тела). Значение данного индекса 16-28 мл/м<sup>2</sup> считали нормой, 29-33 мл/м<sup>2</sup> – незначительное увеличение, 34-39 мл/м<sup>2</sup> – умеренное увеличение, и более 40 мл/м<sup>2</sup> – значительное увеличение [18]. Релаксацию миокарда оценивали по максимальной скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в фазу быстрого наполнения ЛЖ (e', м/с), повышение давления наполнения ЛЖ определяли соотношением максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ к максимальной скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (E/e') [21-23].

Определение жесткости артериальных сосудов и тонуса мелких мышечных артерий выполнялось методом пальцевой фотоплетизмографии и объемной сфигмометрии. На приборе Pulse Trace PCA 2 («MicroMedical», Великобритания) оценивали параметры индекса жесткости артерий (SI, м/с) и индекса отражения (RI, %). RI характеризует тонус мелких мышечных артерий, нормальная величина не должна превышать 30%, SI зависит от ригидности аорты [24]. В автоматическом режиме проводилось трехкратное измерение с вычислением средних значений. При помощи прибора VaSera-1500 (FUKUDADENSHI, Япония) проводилось измерение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI, м/с).

Статистическая обработка результатов выполнена в программе GraphPadPrism 5.0. Данные на графиках представлены в виде медианы, интерквартильного размаха и диапазона между минимальным и максимальным значением. Данные в таблице представлены в виде  $M \pm SD$ . Для проверки параметров распределения применены критерии Колмогорова-Смирнова, Д`Агостина-Пирсона и Шапиро-Уилка. Применялись методы непараметрической статистики – однофакторный дисперсионный анализ по ранговому критерию Краскела-Уоллиса и пост-хок тест по критерию Данна. Корреляционный анализ проводился по ранговому критерию Спирмена.

**Table 1. 6-minute walk test results in patients with heart failure with preserved ejection fraction**

**Таблица 1. Показатели теста шестиминутной ходьбы у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ**

| Параметр            | 1 группа (n=18) | 2 группа (n=26) | 3 группа (n=27) | 4 группа (n=23) |
|---------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Расстояние, м       | 465,3±36,3      | 346,7±23,9      | 339,5±28,9      | 330,1±26,5      |
| ЧСС исходно, уд/мин | 76,3±6,1        | 76,5±7,8        | 77,2±5,6        | 79,6±8,5        |
| ЧСС тест, уд/мин    | 105,8±6,5       | 115,6±7         | 109,6±6,9       | 111,3±7,7       |
| ЧДД исходно, в мин. | 17±2            | 18±2,3          | 18±3,1          | 17±1,5          |
| ЧДД тест, в мин.    | 19±1            | 23±3,2          | 22±1,8          | 24±1,1          |

Данные представлены в виде  $M \pm SD$   
 ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧДД – число дыхательных движений

**Table 2. Clinical and demographic characteristics of patients in the studied groups**

**Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика пациентов изучаемых групп**

| Показатели                          | 1-я группа (n=20) | 2-я группа (n=29) | 3-я группа (n=27) | 4-я группа (n=24) |
|-------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Возраст, лет                        | 64,4±7,8          | 56,2±7,4          | 59,2±9,2          | 60±10,5           |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>              | 28,8±0,5          | 36,4±4,6*         | 37,3±4,7*         | 35,8±4,2*         |
| Объем талии, см                     | 96,5±1,2          | 112,7±0,9*        | 115,4±1*          | 111,5±0,6*        |
| Глюкоза, ммоль/л                    | 4,6±0,2           | 5,5±0,4*          | 7,8±0,8*          | 8,3±0,8*          |
| САД, мм.рт.ст.                      | 153,4±3           | 157±13,2†         | 159,2±2,2*†       | 166,5±2,7*        |
| Стаж АГ, лет                        | 13,2±5,9          | 12±5,3†           | 14,5±6,7          | 17,5±10,8         |
| Стаж ожирения, лет                  | 1,8±1,6           | 11,7±6,2*         | 13,8±6,1*         | 13,9±6*           |
| Стаж СД, лет                        | -                 | -                 | 10±5              | 10,3±6            |
| ФВ ЛЖ, %                            | 65,4±6,2          | 65,3±6            | 65,2±5,4          | 66,8±4,7          |
| ОТС                                 | 0,50±0,04         | 0,55±0,06*        | 0,53±0,05         | 0,55±0,07*        |
| иММЛЖ, г/м <sup>2</sup>             | 117,2±31,4        | 125,9±27,4*       | 121,5±15,6*       | 126,1±11,5*       |
| Индекс объема ЛП, мл/м <sup>2</sup> | 33,4±3,9          | 39,6±9,18         | 38,1±5,2*         | 39,8±6,6*         |
| E', м/с                             | 0,06±0,01         | 0,06±0,01†        | 0,06±0,01†        | 0,05±0,1*         |
| E/e'                                | 11,5±3,9          | 11,1±2,7†         | 12,8±5,3          | 14,2±4,1          |
| SI, м/с                             | 9,3±0,7           | 9,4±1,1†          | 10,3±1,9          | 10,6±1,6*         |
| RI, %                               | 73,2±10,5         | 68,4±9,2          | 70,3±7,09         | 71,05±10,5        |
| CAVI, м/с                           | 9,3±0,6           | 8,8±0,7           | 8,6±0,7*          | 9,2±1,3           |

Данные представлены в виде  $M \pm SD$ , проведен однофакторный дисперсионный анализ по ранговому критерию Краскела-Уоллиса с пост-хок тестом Данна  
 \* $p < 0,05$  по сравнению с 1 группой, † $p < 0,05$  по сравнению с 4-й группой  
 ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ОТС – относительная толщина стенки;  
 иММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; E' – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана, E/e' – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения трансмитрального кровотока к максимальной скорости ранней диастолической волны движения фиброзного кольца митрального клапана,  
 SI – индекс жесткости, RI – индекс отражения, CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс

## Результаты и их обсуждение

Тест шестиминутной ходьбы был выполнен 94 пациентам (табл. 1), двум пациентам из 1-й группы, трем из 2-й, и одному из 4-й групп тест не выполнен в связи с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. С учетом проведенного нагрузочного теста у пациентов 1-й группы был установлен I функциональный класс (ФК) ХСН, при прохождении дистанции в данной группе отсутствовали какие-либо жалобы. В остальных группах был установлен II ФК ХСН, во 2-й группе 17 пациентов жаловались на сердцебиение. В 3-й группе всеми пациентами были отмечены жалобы на появление одышки и сердцебиения. В 4-й группе всех пациентов беспокоила одышка и усталость, 17 пациентов отмечали сердцебиение. Антропометрические данные больных, показатели ремоделирования ЛЖ, ЛП и сосудистой ригидности представлены в табл. 2. У всех пациентов было зарегистрировано ожирение по центральному типу, а в 1-й группе – по абдоминальному. В 3-й и 4-й группах был повышенный уровень глюкозы натощак, что подтверждало диагноз СД 2 типа. На фоне ожирения, в указанных группах имелись признаки метаболического синдрома (3 критерия). Нарушение функции почек выявлено только в 4-й группе (СКФ 53-45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

По данным эхокардиографии все пациенты имели нормальную систолическую функцию ЛЖ (ФВ ≥ 60%), и у всех выявлено нарушение диастолической функции по типу замедленной релаксации (n=54) и по псевдонормальному типу (n=46). У всех пациентов с коморбидными заболеваниями отмечалось ремоделирование ЛЖ с ростом ИММ и изменением ЛП, повышение давления наполнения ЛЖ и снижение скорости

движения фиброзного кольца митрального клапана. Следует отметить, что ИММ ЛЖ прогрессивно нарастал от 1-й до 4-й группы (p<0,05; рис. 1). Относительная толщина стенок ЛЖ в каждой группе значительно превышала пороговое значение (0,42), при этом статистически значимые различия были выявлены между 1-й и 2-й, 1-й и 4-й группами (p<0,05). Также отмечалось значимое увеличение индекса объема ЛП (p<0,05, рис. 2), что свидетельствует о нарастающей перегрузке ЛП, и также является предиктором развития нарушений ритма [25]. Полученные в исследовании меньшие значения ОТС ЛЖ (0,50±0,04) и индекса объема ЛП (33,4±3,9) в 1-й группе, вероятнее всего, обусловлены наличием только артериальной гипертензии. При появлении дополнительного фактора риска в виде ожирения происходило значительное увеличение указанных показателей. Длительное течение артериальной гипертензии, ожирения и СД приводят к гемодинамическим нарушениям, способствуют повреждению микроциркуляторного русла почек и развитию ХБП.

Скорость движения фиброзного кольца митрального клапана прогрессивно снижалась от 1-й до 4-й группы достигая в последней 0,05±0,01 м/с (p<0,05). В проведенном исследовании индекс объема ЛП в 3-й группе достигал 38,1±5,2 мл/м<sup>2</sup>, в 4-й – 39,8±5,2 мл/м<sup>2</sup>, при этом e' снижалась в 3-й группе до 0,06±0,01 м/с, а в 4-й – 0,05±0,01 м/с. Это косвенно подтверждает нарушение диастолической функции ЛЖ и позволяет использовать эти показатели в качестве дополнительных маркеров ДД (последнее требует сопоставления указанных параметров с показателями трансмитрального кровотока). Снижение e' указывает на повышенную жесткость, гипертрофию миокарда и фиб-

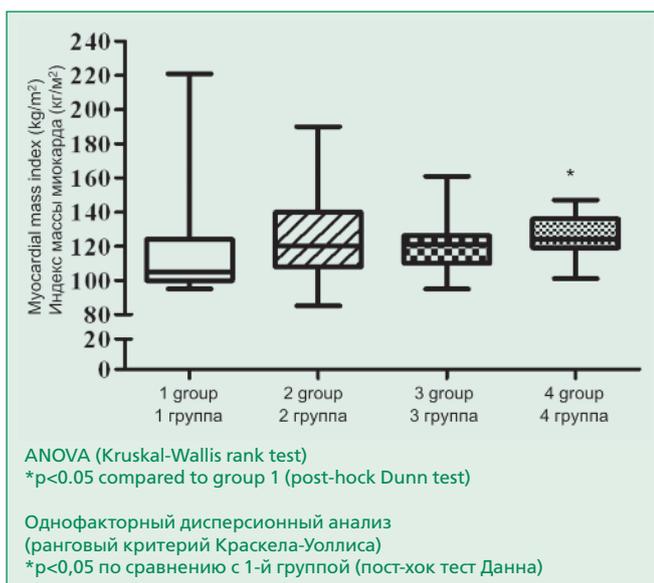


Figure 1. Myocardial mass index in the study groups  
Рисунок 1. Индекс массы миокарда в исследуемых группах

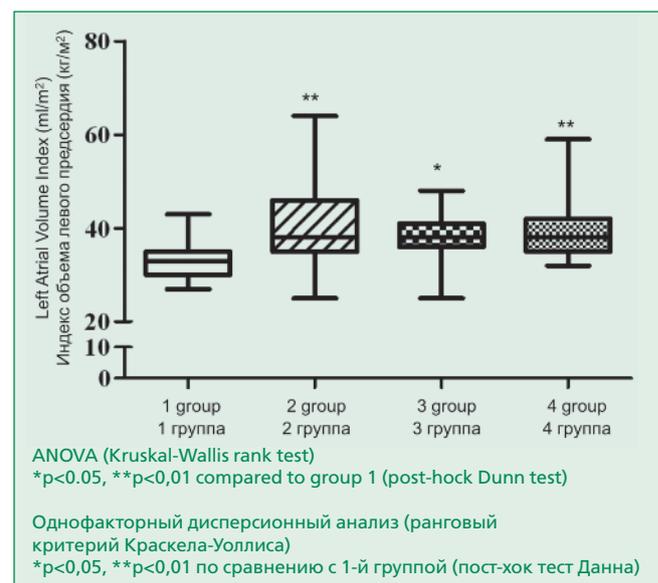


Figure 2. Left Atrial Volume Index in the study groups  
Рисунок 2. Индекс объема левого предсердия в исследуемых группах

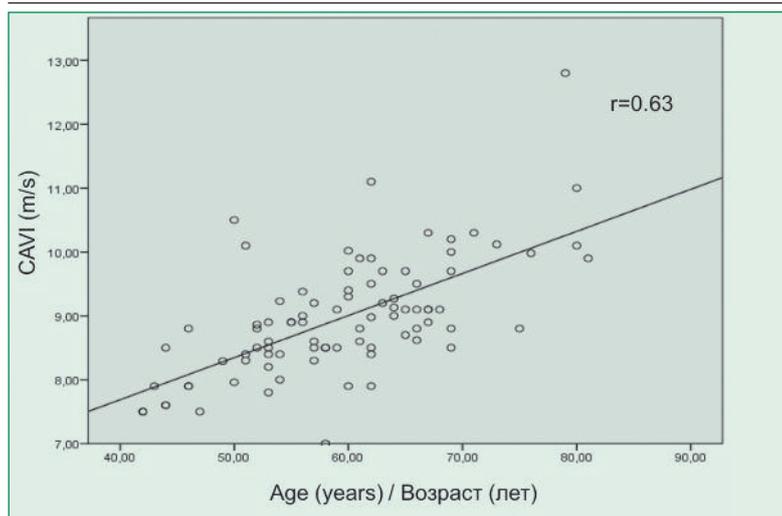


Figure 3. Correlation of cardio-ankle vascular index (CAVI) in the studied groups

Рисунок 3. Корреляция сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) в исследуемых группах

роз, и как следствие, нарушение его релаксации. Показатель  $E/e'$ , отражающий повышение давления наполнения в ЛЖ, увеличивался в каждой группе, хотя значимые отличия были только между 2-й и 4-й группами ( $p < 0,05$ ). При увеличении стажа ГБ и присоединении СД 2 типа и ХБП он достигал максимальных значений ( $14,2 \pm 4,1$ ), что свидетельствует об их весомом вкладе в развитие ХСН с сохраненной ФВ.

При исследовании жесткости крупных артериальных сосудов были найдены значимые отличия индекса жесткости (SI, м/с) между 1-й и 4-й, 2-й и 4-й группами ( $p < 0,05$ ), а также параметрами сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI, м/с) между 1-й и 3-й группами ( $p < 0,05$ ). Увеличение SI и CAVI, возможно, происходило за счет наличия ожирения, поскольку жировая ткань секретирует множество биологически активных веществ, которые обладают эндокринными, паракринными и аутокринными свойствами, приводящими к оксидативному стрессу, воспалительным реакциям в сосудистой стенке и нарастанию ее жесткости. При определении тонуса мелких мышечных артерий (RI, %) наблюдалось его увеличение в каждой группе, хотя значимых отличий между группами не было. Как видно из табл. 2, наблюдалось увеличение SI, что указывало на снижение эластичности аорты и ее ветвей. CAVI не превышал критический уровень (12 м/с и более), но был выше возрастной нормы. Вероятнее всего, это связано с проводимым лечением, поскольку известно, что при приеме гипотензивных и гипогликемических препаратов его значения могут быть заниженными [26]. Тем не менее, полученные данные указывают на повышение сосудистой жесткости. Индекс отражения (RI, %) в указанных группах также значительно превышал нормальные значения, что свидетельствовало

о повышенном тонусе и спазме мелких мышечных артерий и артериол. В некоторых исследованиях была показана связь индексов жесткости (SI, м/с) и отражения (RI, %) в зависимости от возраста и величины артериального давления. Возраст является одним из главных факторов, приводящих к снижению эластичности артериальных сосудов, а при наличии дополнительных факторов риска (АГ, ожирение, СД, ХБП) происходит нарушение метаболизма и межклеточных взаимодействий в сосудистой стенке, сосудистая жесткость формируется раньше и развивается с большей скоростью. CAVI является сравнительно новым интегральным показателем жесткости сосудистой стенки, который не зависит от величины артериального давления. Изменения сосудистого русла на всем протяжении – сужение артериол и мелких артерий при постоянном спазме и повышенном тонусе с

уменьшением их просвета и утолщением мышечного слоя артерий, а также снижение эластичности аорты приводят к дальнейшему повышению АД, которое, в свою очередь, усиливает изменения в сердечно-сосудистой системе.

Для оценки вклада факторов риска (возраст, стаж ГБ, артериальная жесткость) в ремоделирование ЛЖ и ЛП, формирование ДД ЛЖ и развитие ХСН с сохраненной ФВ был использован метод корреляционного анализа с расчетом парных коэффициентов. Была выявлена достоверная корреляция CAVI и возраста ( $r = 0,63$ ; рис. 3). Это свидетельствует об увеличении жесткости артериальных сосудов с возрастом, что подтверждается данными других авторов [27]. Также отмечена слабая связь CAVI и стажа ГБ ( $r = 0,28$ ). Показатель  $E/e'$  больше коррелировал со стажем ГБ ( $r = 0,37$ ) и с SI ( $r = 0,36$ ), чем с возрастом ( $r = 0,18$ ). Это подтверждает влияние роста артериальной жесткости на повышение давления наполнения ЛЖ [28]. Обнаруженная отрицательная связь показателя  $e'$  с возрастом ( $r = -0,26$ ), стажем ГБ ( $r = -0,26$ ) и с индексом ригидности (SI;  $r = -0,24$ ), возможно, свидетельствует об одновременном изменении крупных сосудов и миокарда. Корреляция ИММ ЛЖ и SI ( $r = 0,37$ ) доказывает, что артериальная жесткость вносит свой вклад в развитие гипертрофии ЛЖ за счет повышения давления и увеличения постнагрузки на ЛЖ.

## Заключение

При формировании ХСН с сохраненной ФВ появление дополнительных взаимоотношающих факторов (ГБ, ожирение, СД, ХБП, возраст и стаж заболевания) усиливают изменения, связанные с нарастанием ИММ ЛЖ, увеличением ремоделирования ЛЖ,

перегрузкой ЛП. Указанные изменения происходят на фоне прогрессивного увеличения конечно-диастолического давления ЛЖ, снижения скорости движения фиброзного кольца митрального клапана. Это свидетельствует о росте жесткости миокарда при ХСН с сохраненной ФВ. Основной вклад в развитие ХСН с сохраненной ФВ вносит ГБ и ожирение. Ремоделирование сосудистой системы (аорты и ее ветви), ЛЖ и

ЛП при ХСН с сохраненной ФВ формируется одновременно.

**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

- Lindenfeld J, Albert N. M., et al. Comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail.* 2010; 16:e1-194. doi:10.1016/j.cardfail.2010.04.004.
- Mareev V.Yu., Danielyan MO, Belenkov Yu.N. On behalf of the EPOCH-O-CHF study group. Comparative characteristics of patients with CHF, depending on the size of the ejection fraction according to the results of the Russian multicenter study EPOCH-A-O-CHF: again about the problem of CHF with preserved systolic function of the left ventricle. *Zhurnal Serdechnaja Nedostatochnost.* 2006;4:164-71. (In Russ.) [Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. От имени рабочей группы исследования ЭПОХА-О-ХСН. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины фракции выброса по результатам российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН: снова о проблеме ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2006; 4:164-71]. doi:10.18087/rhfj.2015.1.2038.
- Vasan R.S., Benjamin E.J., Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 2: 1565-74. doi:10.1016/0735-1097(95)00381-9.
- Lopez B., Gonzalez A., Ravassa S., et al. Circulating biomarkers of myocardial fibrosis. *Journal of the American College of Cardiology.* 2015; 65(22):2449-56. doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.026.
- Barry A., Borlaug, Margaret M., Redfield. Diastolic and Systolic heart failure phenotypes of the heart failure syndrome. *Circulation.* 2011;123(18):2006-14. doi:10.1161/circulationaha.110.954388.
- Kitzman D.W., Nicklas B., Kraus W.E., et al. Skeletal muscle abnormalities and exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014;306:H1364-70. doi:10.1152/ajpheart.0004.2014.
- Kitzman D.W., Upadhye B., Vasu S. What the dead can teach the living: the systemic nature of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2015;131:522-4. doi:10.1161/circulationaha.114.014420.
- Mohammed S.F., Borlaug B.A., Roger V.L., et al. Comorbidity and Ventricular and Vascular Structure and Function in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Community Based Study. *Circulation.* 2012; 126(6):669-71. doi:10.1161/circheartfailure.112.968594.
- Paulus W, Tschope C. A Novel Paradigm for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and Remodeling Through Coronary Microvascular Endothelial Inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62:263-271. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.092.
- Vasan R.S., Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation.* 2000;101:2118-21. doi.org/10.1161/01.Cir.101.17.2118.
- Zile M.R., Gaasch W.H., Carroll J.D., et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure. *Circulation.* 2001;104:779-82. doi.org/10.1161/hc3201.094226.
- Burkhardt D., Maurer M.S., Packer M. Heart failure with a normal ejection fraction: is it really a disorder of diastolic function? *Circulation.* 2003;107:656-8. doi.org/10.1161/01.Cir.0000053947.82595.03.
- Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:e147-e239. doi:10.1161/Cir.0b013e31829e8776.
- Solomon S., Zile M., Pleske B., et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380:1387-95. doi:10.1016/S0140-6736(12)61227-6.
- Rigolli M., Whalley G.A. Heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of Geriatric Cardiology.* 2013;(10):369-76. doi:10.3969/j.issn.1671-5411.2013.04.001.
- Maurer M.S. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Persistent Diagnosis, Therapeutic Enigma. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2011;5(5):440-9. doi:10.1007/s12170-011-0184-2.
- Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986;7(6):450-8. doi.org/10.1016/0002-9149(86)90771-X.
- Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., et al. Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440-63. doi:10.1016/j.echo.2005.10.005.
- Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:1550-8. doi.org/10.1016/0735-1097(92)90617-V.
- Gaasch W.H., Zile M.R. Left ventricular structural remodeling in health and disease: with special emphasis on volume, mass, and geometry. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1733-40. doi:10.1016/j.jacc.2011.07.022.
- Safar M.E., London G.M. The arterial system in human hypertension. In: Swales J.D., ed. *Textbook of hypertension.* London: Blackwell Scientific;1994. P85-102. doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00081-8.
- Svishchenko E.P., Matova E.A., Mishchenko L.A. Diastolic LV dysfunction in patients with essential hypertension: the possibility of correction with valsartan. *Arterial'naja Gipertenzija.* 2012; 22 (2): 39-46. (In Russ.) [Свищенко Е.П., Матова Е.А., Мищенко Л.А. Диастолическая дисфункция ЛЖ у больных гипертонической болезнью: возможности коррекции с помощью валсартана. *Артериальная Гипертензия.* 2012;22(2):39-46].
- Rivas-Gotz C., Manolios M., Thohan V., Nagueh S.F. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. *Am J Cardiol.* 2003;91:780-4. doi:10.1016/s0002-9149(02)03433-1.
- Kosobyan EP, Yarek-Martynova IR, Parfenov AS, Bolotskaya LL, Shestakova MV Evaluation of the state of endothelial function and rigidity of the arterial wall in patients with type 1 diabetes at different stages of diabetic nephropathy. *Saharnyj diabet. Diagnostika, kontrol', lechenie.* 2011; 3: 55-9. (In Russ.) [Кособян Е.П., Ярек-Мартынова И.Р., Парфенов А.С., Болотская Л.Л., Шестакова М.В. Оценка состояния эндотелиальной функции и ригидности артериальной стенки у больных сахарным диабетом 1 типа на разных стадиях диабетической нефропатии. *Сахарный диабет. Диагностика, контроль, лечение.* 2011;3:55-9].
- Pinto A., Tuttolomondo A., Casuccio A. et al. Immuno-inflammatory predictors of stroke at follow-up in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation. *Clin Sci (London).* 2009;116:781-9. doi:10.1042/cs20080372.
- Mikhin V.P., Boldyreva Yu.A., Chernyatina M.A., Gromnatskiy M.I. The condition of stiffness parameters of the vascular wall in patients with arterial hypertension on the background of complex therapy with cytoprotectors and sartans. *Arhiv Vnutrennej Mediciny.* 2015;25(5):40-4. (In Russ.) [Михин В.П., Болдырева Ю.А., Черныatina М.А., Громнацкий М.И. Состояние параметров жесткости сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией на фоне комплексной терапии цитопротекторами и сартанами. *Архив Внутренней Медицины.* 2015;25(5):40-4].
- Drapkina O.M., Fadeeva M.V. Vascular age as a risk factor for cardiovascular disease. *Arterial'naja Gipertenzija.* 2014; 20 (4): 224-31. (In Russ.) [Драпкина О.М., Фадеева М.В. Сосудистый возраст как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Артериальная Гипертензия.* 2014;20(4):224-31]. doi:10.18705/1607-419x-2014-20-4-224-231.
- Kawaguchi M., Hay I., Fetis B., Kass D.A. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circulation.* 2003;107:714-20. doi:10.1161/01.cir.0000048123.22359.A0.

### About the Authors:

**Maria V. Kurkina** – MD, Postgraduate Student, Chair of Therapy and Adolescent Medicine, Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education

**Alexander G. Avtandilov** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy and Adolescent Medicine, Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education

**Igor A. Krutovcev** – MD, PhD, Assistant, Chair of Therapy and Adolescent Medicine, Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education

### Сведения об авторах:

**Куркина Мария Владимировна** – аспирант, кафедра терапии и подростковой медицины, РМАНПО

**Автандилов Александр Георгиевич** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и подростковой медицины, РМАНПО

**Крутовцев Игорь Анатольевич** – к.м.н., ассистент, кафедра терапии и подростковой медицины, РМАНПО

# Коморбидность у больных ишемической болезнью сердца: гендерные особенности

Алексей Николаевич Сумин\*, Екатерина Викторовна Корок,  
Анна Викторовна Щеглова, Ольга Леонидовна Барбараш

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний  
Россия, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

В силу высокой социальной значимости сердечно-сосудистых заболеваний проблеме коморбидности при ишемической болезни сердца (ИБС) всегда уделялось повышенное внимание. Однако зачастую решение проблемы заключалось в изучении кардиальной патологии в сочетании с тем или иным сопутствующим заболеванием (сахарным диабетом, патологией легких, почек и др.), а не в комплексном подходе с учетом всей имеющейся коморбидности. Важным фактором персонализации подходов также являются имеющиеся гендерные особенности, которые могут проявляться в различной частоте коморбидности и в разной склонности к тем или иным коморбидным состояниям.

**Цель.** Изучить гендерные особенности коморбидных состояний у больных ИБС.

**Материал и методы.** В исследование включены данные 742 пациентов с ИБС, обследованных в НИИ КПССЗ в 2011 г. перед плановым аорто-коронарным шунтированием. В зависимости от половой принадлежности были сформированы 2 группы: I группа – 147 женщин (возраст 63 [57;69] лет), II группа – 595 мужчин (возраст 58 [54;64] лет).

**Результаты.** При сопоставлении исследуемых групп отмечено, что женщины были старше мужчин, чаще имели избыточную массу тела ( $p < 0,001$ ). Большая часть курильщиков представлена лицами мужского пола ( $p < 0,001$ ). В период предоперационной подготовки развитие инфаркта миокарда (ИМ) отмечено у 12,9% женщин и 7,4% мужчин ( $p = 0,031$ ). При этом ИМ в анамнезе чаще прослеживался в группе мужчин ( $p = 0,004$ ). При оценке выраженности стенокардии и хронической сердечной недостаточности (ХСН) отмечено, что у мужчин преобладали I и II функциональные классы (ФК) стенокардии ( $p = 0,057$  и  $p = 0,007$ , соответственно) и I стадия ХСН ( $p < 0,001$ ), а у женщин – наоборот, более тяжелые III и IV ФК стенокардии ( $p = 0,005$  и  $p = 0,050$ , соответственно) и IIa стадия ХСН ( $p < 0,001$ ). Женщины чаще мужчин страдали артериальной гипертензией ( $p = 0,01$ ) и фибрилляцией предсердий ( $p = 0,024$ ). При этом значимое атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей преобладало среди мужчин ( $p = 0,022$ ).

Анализ коморбидной патологии в группах показал, что нарушение углеводного обмена, заболевания щитовидной железы, бронхиальная астма и варикозная болезнь чаще выявлялись у лиц женского пола ( $p < 0,05$ ), а хронический гепатит ( $p = 0,079$ ) и мочекаменная болезнь – у представителей мужского пола ( $p = 0,028$ ). При расчете уровня коморбидности значимых межгрупповых различий также выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Однако в целом по популяции установлено преобладание среднего уровня коморбидной патологии, что составило 66% среди женщин и 70,4% среди мужчин.

**Заключение.** Выявление коморбидной патологии у больных ИБС с учетом гендерных особенностей целесообразно для улучшения как непосредственных результатов оперативного лечения, так и дальнейших лечебно-профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** коморбидность, ишемическая болезнь сердца, гендерные особенности.

**Для цитирования:** Сумин А.Н., Корок Е.В., Щеглова А.В., Барбараш О.Л. Коморбидность у больных ишемической болезнью сердца: гендерные особенности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(5):622-629. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-622-629

## Comorbidities in Patients with Ischemic Heart Disease: Gender Differences

Alexey N. Sumin\*, Ekaterina V. Korok, Anna V. Shcheglova, Olga L. Barbarash  
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases  
Sosnoviy bulvar 6, Kemerovo, 650002 Russia

**Background.** The problem of comorbidity in ischemic heart disease (IHD) has always been given increased attention, due to the high social significance of cardiovascular diseases. However, often the problem solution involved studying cardiac pathology along with concomitant diseases, such as diabetes mellitus, pulmonary or kidneys pathology, etc., but not a comprehensive approach, which takes into account all available comorbidities. An important issue that should be considered in the shift to the personalized medicine is the presence of gender differences, which varies greatly and depends on different correlations with specific comorbidities.

**Aim.** To study gender differences in comorbidities in patients with IHD.

**Material and methods.** 742 patients with IHD examined in the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases in 2011 before elective coronary by-pass surgery were included into the study. All the patients were divided into 2 groups depending on the gender: Group 1 – 147 females, Group 2 – 595 males.

**Results.** The obtained results reported that women were commonly older than men and more often had excess body weight ( $p < 0,001$ ). The majority of current smokers were males ( $p < 0,001$ ). During preoperative preparation, the development of myocardial infarction (MI) was observed in 12.9% of women and 7.4% of men ( $p = 0,031$ ), while the history of MI was more often found in male patients ( $p = 0,004$ ). The evaluation of the severity of angina pectoris and chronic heart failure (CHF) revealed that in men the I and II functional classes (FC) of angina ( $p = 0,057$  and  $p = 0,007$ , respectively) and stage I CHF ( $p < 0,001$ ) were prevailed, whereas women had angina FC 3-4 ( $p = 0,005$  and  $p = 0,050$ , respectively) and stage IIa CHF ( $p < 0,001$ ). Women more often than men suffered from hypertension ( $p = 0,01$ ) and atrial fibrillation ( $p = 0,024$ ), while peripheral artery disease prevailed among men ( $p = 0,022$ ). The analysis of comorbidities showed that disorders of carbohydrate metabolism, thyroid disease, bronchial asthma and varicose disease were more common in female patients ( $p < 0,05$ ), whereas chronic hepatitis ( $p = 0,079$ ) and urolithiasis – in males ( $p = 0,028$ ). The comorbidity score did not differ significantly between the study groups ( $p > 0,05$ ), wherein the average level of comorbidity score prevailed among men (70.4%) and women (66%).

**Conclusion.** Detection of comorbidities in IHD patients based on gender differences is advisable to improve both the immediate results of surgical management and further preventive measures.

**Keywords:** comorbidities, ischemic heart disease, gender differences.

\*Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): an\_sumin@mail.ru

Received / Поступила: 27.06.2017

Accepted / Принята в печать: 19.07.2017

Основным трендом современной медицины является пациент-ориентированный подход. В отличие от традиционной модели медицины данное направление проявляется сосредоточением внимания на пациенте, и направлено на улучшение исходов у каждого больного. При традиционной модели медицины парадигмой являются рандомизированные клинические исследования, глобализация и обобщение результатов, направленность на «среднего» пациента («медицина, основанная на доказательствах»). В пациент-ориентированных исследованиях упор делается на наблюдательные и экспериментальные исследования, индивидуализацию результатов, оценку эффективности в подгруппах пациентов вплоть до конкретного больного, интеграция с реальной практикой («доказательства, основанные на медицине») [1-3]. В этом же ряду можно рассматривать проблему коморбидности, распространенность которой растет в развитых странах [4]. В рандомизированных клинических исследованиях существует стремление к максимальной однородности исследуемых групп с исключением больных с множественной сопутствующей патологией. В реальной же клинической практике таких больных много, особенно в старших возрастных группах: если среди всей когорты обследованных пациентов разных возрастов коморбидность выявлена в 22,6% случаев, то среди лиц старше 65 лет – в 77,3% [5]. В результате у большого числа пациентов с сочетанной множественной патологией не совсем понятно, какими должны быть оптимальные диагностические и лечебные подходы [6]. В силу высокой социальной значимости сердечно-сосудистых заболеваний проблеме коморбидности у данной категории больных всегда уделялось повышенное внимание [7-10]. Однако зачастую решение проблемы заключалось в изучении кардиальной патологии в сочетании с тем или иным сопутствующим заболеванием (сахарным диабетом, патологией легких, почек и др.) [11, 12], а не в комплексном подходе с учетом всей имеющейся коморбидности. Важным фактором персонализации подходов также являются имеющиеся гендерные особенности, которые могут проявляться в различной частоте коморбидности и в разной склонности к тем или иным коморбидным состояниям [5, 13]. Все это послужило основанием для проведения настоящего исследования, целью которого было изучить гендерные

особенности коморбидных состояний у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

## Материал и методы

В исследование включены данные 742 пациентов со стабильной ИБС, обследованных в НИИ КПССЗ в 2011 г. перед операцией аортокоронарного шунтирования. В зависимости от половой принадлежности были сформированы 2 группы: I группа – женщины (n=147; медиана возраста 63 [57;69] года), II группа – мужчины (n=595; медиана возраста 58 [54;64] лет). Исследуемые группы были сопоставлены по распространенности мультифокального атеросклероза, факторов сердечно-сосудистого риска, частоте атеротромботических событий в анамнезе, выраженности клинической симптоматики основного заболевания и наличию сопутствующей патологии, данным лабораторного и инструментального обследования. В анализ коморбидной патологии были включены наиболее часто встречающиеся сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта, бронхо-легочной и мочевыделительной систем и др. Из лабораторных показателей оценивался липидный спектр, сывороточные уровни глюкозы и креатинина. Всем больным проводили эхокардиографию с оценкой фракции выброса левого желудочка. Верификация атеросклеротического поражения каротидного бассейна, артерий нижних конечностей, брюшной аорты осуществлялась с применением цветного дуплексного сканирования. Коронароангиографию и селективные ангиографические исследования выполняли по методике Сельдингера через радиальный или феморальный артериальные доступы с использованием ангиографических установок «Innova 3100» (GE, Германия) и «Artis» (Siemens). Дополнительно произведен расчет уровня коморбидности (индекс Чарлсона), были выделены низкий (0-1 балл), средний (2-3 балла), высокий (4 и более баллов) уровни [14].

Работа выполнена в соответствии с Хельсинской декларацией, одобрена локальным этическим комитетом. Для статистической обработки использовали статистический пакет Statistica 8.0 (Statsoft Inc., США). Качественные значения представляли в абсолютных числах (n) и процентах (%), сравнивали их с использованием критерия  $\chi^2$  по Пирсону. Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Колмо-

рова-Смирнова. Для всех количественных переменных распределение отличалось от нормального, они представлены в виде медианы и квартилей ME [LQ, UQ]. При сопоставлении двух независимых групп по количественному признаку использовался критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при значении  $p < 0,05$ .

## Результаты

При сопоставлении исследуемых групп отмечено, что женщины были старше мужчин,  $p < 0,001$  (табл. 1), у них выявлен более высокий средний индекс массы тела – 30,8 и 27,7 кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ). Большая часть курильщиков на момент исследования была представлена лицами мужского пола (42% и 4,8%;  $p < 0,001$ ), при этом курильщиками в анамнезе являлись 29,6% мужчин и 9,5% женщин ( $p < 0,001$ ). Длительность курения в среднем составил 33 года в группе мужчин, и 20 лет в группе женщин ( $p < 0,001$ ). В период предоперационной подготовки развитие инфаркта миокарда (ИМ) от-

мечено у 12,9% женщин и 7,4% мужчин, соответственно ( $p = 0,031$ ). Постинфарктный кардиосклероз чаще прослеживался в группе мужчин по сравнению с группой женщин (65,2% и 52,4%;  $p = 0,004$ ). Оценивая выраженность клинических проявлений стенокардии и хронической сердечной недостаточности (ХСН) отмечено, что у мужчин преобладали I и II функциональные классы (ФК) стенокардии ( $p = 0,057$  и  $p = 0,007$ ) и I стадия ХСН (59,2% и 40,8%;  $p < 0,001$ ). У женщин же преобладали более тяжелые III и IV ФК стенокардии ( $p = 0,005$  и  $p = 0,050$ ) и IIa стадия ХСН (32,3% и 50%;  $p < 0,001$ ). По распространенности стенокардии и ХСН в целом группы были сопоставимы ( $p = 0,721$  и  $p = 0,954$ ). Женщины чаще мужчин страдали артериальной гипертензией (АГ; 95,9% и 86,5%;  $p = 0,01$ ) и фибрилляцией предсердий (14,4% и 8,3%;  $p = 0,024$ ). Группы не имели значимых различий по наличию в анамнезе инсультов ( $p = 0,764$ ), операций реваскуляризации миокарда ( $p > 0,05$ ) и вмешательств на периферических артериальных бассейнах ( $p > 0,05$ ). При этом

Table 1. General characteristics of patients depending on sex

Таблица 1. Общая характеристика пациентов в зависимости от пола

| Показатели                         | Женщины (n=147)  | Мужчины (n=595)  | p      |
|------------------------------------|------------------|------------------|--------|
| Возраст, лет                       | 63 [57;69]       | 58 [54;64]       | <0,001 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>             | 30,8 [26,8;33,6] | 27,7 [24,8;30,4] | <0,001 |
| Курение, n (%)                     | 7 (4,8)          | 250 (42)         | <0,001 |
| Курильщик в анамнезе, n (%)        | 14 (9,5)         | 176 (29,6)       | <0,001 |
| Стаж курения, лет                  | 20 [7;25]        | 33 [25;40]       | <0,001 |
| АГ, n (%)                          | 141 (95,9)       | 515 (86,5)       | 0,001  |
| Стенокардия, n (%)                 | 113 (76,9)       | 449 (75,5)       | 0,721  |
| ФК I, n (%)                        | 1 (0,7)          | 22 (3,7)         | 0,056  |
| ФК II, n (%)                       | 34 (23,1)        | 204 (34,7)       | 0,007  |
| ФК III, n (%)                      | 72 (48,9)        | 214 (36,4)       | 0,005  |
| ФК IV, n (%)                       | 6 (4,1)          | 9 (1,5)          | 0,050  |
| Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%) | 19 (12,9)        | 44 (7,4)         | 0,031  |
| ПИКС в анамнезе, n (%)             | 77 (52,4)        | 388 (65,2)       | 0,004  |
| ХСН, n (%)                         | 140 (95,2)       | 566 (95,1)       | 0,954  |
| I стадия ХСН, n (%)                | 60 (40,8)        | 352 (59,2)       | <0,001 |
| IIa стадия ХСН, n (%)              | 72 (50)          | 192 (32,3)       | <0,001 |
| ФП, n (%)                          | 21 (14,4)        | 49 (8,3)         | 0,024  |
| КШ в анамнезе, n (%)               | 1 (0,7)          | 5 (0,8)          | 0,846  |
| ЧКВ в анамнезе, n (%)              | 13 (8,8)         | 57 (9,6)         | 0,784  |
| Инсульты в анамнезе, n (%)         | 11 (7,5)         | 49 (8,2)         | 0,764  |
| Стенозы БЦА >50%, n (%)            | 26 (17,7)        | 112 (18,8)       | 0,751  |
| Стенозы АНК >50%, n (%)            | 17 (11,6)        | 117 (19,7)       | 0,022  |
| КЭЭ в анамнезе, n (%)              | 1 (0,7)          | 17 (2,9)         | 0,124  |
| Операции на ПАБ в анамнезе, n (%)  | 0                | 4 (0,7)          | 0,318  |

Данные представлены в виде ME [LQ, UQ], если не указано иное  
ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; ФК – функциональный класс; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ИМ – инфаркт миокарда; ХСН – хроническая сердечная недостаточная; ФП – фибрилляция предсердий; КШ – коронарное шунтирование; ЧКВ – чрескожное вмешательство; БЦА – брахиоцефальные артерии; АНК – артерии нижних конечностей; КЭЭ – каротидная эндартерэктомия; ПАБ – периферический артериальный бассейн

**Table 2. Prevalence of comorbidity in the groups**

**Таблица 2. Распространенность коморбидной патологии в группах**

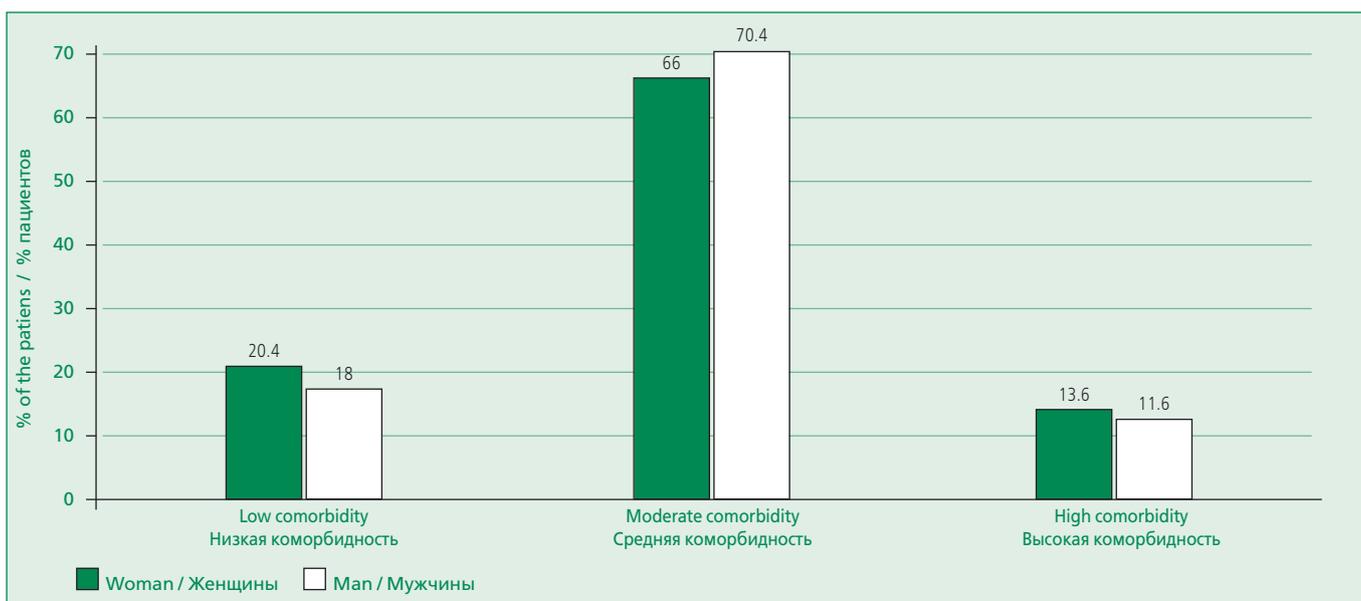
| Показатели                                 | Женщины (n=147) | Мужчины (n=595) | p      |
|--------------------------------------------|-----------------|-----------------|--------|
| Нарушение толерантности к углеводам, n (%) | 19 (12,2)       | 47 (7,9)        | 0,095  |
| Нарушение гликемии натощак, n (%)          | 7 (4,8)         | 16 (2,7)        | 0,194  |
| СД, n (%)                                  | 45 (30,6)       | 82 (13,8)       | <0,001 |
| ЯБ желудка/ДПК, n (%)                      | 22 (15)         | 123 (20,7)      | 0,118  |
| Хронический гепатит, n (%)                 | 1 (0,7)         | 20 (3,4)        | 0,079  |
| Заболевания щитовидной железы, n (%)       | 26 (17,7)       | 13 (2,2)        | <0,001 |
| Заболевания МВП, n (%)                     | 60 (40,8)       | 259 (43,5)      | 0,551  |
| Хронический цистит, n (%)                  | 11 (7,5)        | 60 (10,1)       | 0,337  |
| Хронический пиелонефрит, n (%)             | 46 (31,3)       | 172 (28,9)      | 0,569  |
| Мочекаменная болезнь, n (%)                | 14 (9,5)        | 100 (16,8)      | 0,028  |
| Хронические заболевания легких, n (%)      | 14 (9,5)        | 75 (12,6)       | 0,303  |
| Хронический бронхит, n (%)                 | 10 (6,8)        | 67 (11,3)       | 0,112  |
| Бронхиальная астма, n (%)                  | 5 (3,4)         | 3 (0,5)         | 0,002  |
| Туберкулез легких в анамнезе, n (%)        | 0               | 5 (0,8)         | 0,264  |
| Варикозная болезнь, n (%)                  | 22 (15)         | 32 (5,4)        | <0,001 |

СД – сахарный диабет; ЯБ – язвенная болезнь; ДПК – двенадцатиперстная кишка; МВП – мочевыводящие пути

значимое атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей преобладало среди мужчин (19,7% и 11,6%;  $p=0,022$ ).

Анализ коморбидной патологии в группах показал (табл. 2), что нарушение углеводного обмена чаще прослеживалось у лиц женского пола, сахарным диабетом страдали 30,6% женщин и 13,8% мужчин ( $p<0,001$ ). Заболевания щитовидной железы и варикозная болезнь также превалировали в группе женщин по сравнению с группой мужчин ( $p<0,001$ ). Несмотря на то, что доля курильщиков среди мужчин была больше таковой

среди женщин, значимых межгрупповых различий в распространенности хронических заболеваний бронхо-легочной системы выявлено не было ( $p>0,05$ ), за исключением бронхиальной астмы, которая чаще регистрировалась среди женщин (3,4% и 0,5%;  $p=0,002$ ). Оценивая патологию желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы отмечено, что в группе мужчин в сравнении с группой женщин преобладали лица с наличием хронического гепатита ( $p=0,079$ ) и мочекаменной болезни ( $p=0,028$ ). В отношении остальных нозологических единиц различия не достигли



**Figure 1. The level of comorbidity in the groups (the Charlson index)**

**Рисунок 1. Уровень коморбидности в группах (индекс Чарлсона)**

**Table 3. Laboratory indicators in the groups**  
**Таблица 3. Лабораторные показатели в группах**

| Показатели                            | Женщины (n=147)  | Мужчины (n=595)   | p      |
|---------------------------------------|------------------|-------------------|--------|
| Глюкоза, ммоль/л                      | 5,9 [5,1;7,1]    | 5,5 [5;6,2]       | <0,001 |
| Креатинин, ммоль/л                    | 76 [60;88]       | 87 [74;104]       | <0,001 |
| Общий холестерин, ммоль/л             | 5,4 [4,5;6,5]    | 4,8 [4,1;5,8]     | <0,001 |
| ЛПВП, ммоль/л                         | 1,06 [0,88;1,22] | 0,97 [0,81;1,15]  | 0,002  |
| ЛПНП, ммоль/л                         | 3,1 [2,4;3,9]    | 2,8 [2,2;3,7]     | 0,056  |
| Триглицериды, ммоль/л                 | 2,1 [1,4;2,8]    | 1,7 [1,2;2,2]     | <0,001 |
| ИА                                    | 4,0 [2,9;5,4]    | 4,2 [3,0;5,4]     | 0,931  |
| СКФ (MDRD), мл/мин/1,73м <sup>2</sup> | 73,6 [62,6;94,6] | 85,5 [70,4;103,9] | <0,001 |

Данные представлены в виде ME [LQ, UQ], если не указано иное  
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ТГ – триглицериды; ИА – индекс атерогенности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации

статистической значимости ( $p > 0,05$ ). При расчете уровня коморбидности (рис. 1) значимых межгрупповых различий также выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Однако в целом по популяции установлено преобладание среднего уровня коморбидной патологии, 66% среди женщин и 70,4% среди мужчин.

При анализе лабораторных данных отмечено (табл. 3), что медиана уровня глюкозы и показателей липидограммы были выше в группе женщин ( $p < 0,001$ ), а медиана уровня креатинина и скорости клубочковой фильтрации превалировали в группе мужчин ( $p < 0,001$ ).

Основные результаты эхокардиографии представлены в табл. 4. Медиана фракции выброса левого желудочка была значимо выше в группе женщин по сравнению с группой мужчин (61% против 58%,  $p < 0,001$ ), что, вероятно, обусловлено преобладанием количества ИМ в анамнезе среди лиц мужского пола. При этом в группе мужчин по отношению к группе женщин отмечены большие значения индексов конечного систолического размера, конечного диастолического и систолического объемов, ударного выброса ( $p < 0,05$ ).

По результатам коронароангиографии (табл. 5) не отмечено значимых межгрупповых различий по количеству пораженных коронарных артерий. При этом прогностически неблагоприятное трехсосудистое поражение чаще прослеживалось в обеих группах – 42,2% и 43,2%. Стенозы ствола левой коронарной артерии 50% и более с одинаковой частотой встречались как у мужчин, так и у женщин ( $p = 0,239$ ).

## Обсуждение

Среди больных со стабильной ИБС не отмечено гендерных различий в частоте выявления сопутствующей патологии: средняя и высокая коморбидность выявлена у 79,6% женщин и у 82,0% мужчин. По структуре коморбидности группы различались: у женщин чаще встречались АГ, сахарный диабет, патология щитовидной железы, бронхиальная астма и варикозная бо-

лезнь, у мужчин – стенозы артерий нижних конечностей и мочекаменная болезнь.

В проведенных ранее исследованиях получены противоречивые результаты относительно гендерных различий в коморбидности. В Рочестерском эпидемиологическом проекте было показано, что общая частота наличия как минимум двух хронических заболеваний была немного выше у женщин, чем у мужчин (38,8 и 35,5/1000 человеко-лет, соответственно). В то же время частота трех и более заболеваний была сопоставимой у мужчин и женщин (соответственно, 25,5/1000 и 26,6/1000 человеко-лет) [15]. Также было показано, что с возрастом наличие как минимум 2-х заболеваний возрастает в равной степени у женщин и мужчин, однако частота случаев с наличием 5 заболеваний и больше у мужчин выше, чем у женщин, особенно в возрасте старше 65 лет [5]. В шведской когорте обследованных частота коморбидности была сопоставимой для мужчин и женщин (15% против 14%;  $p = 0,288$ ) [16]. При возрастании уровня коморбидности у пациентов врачей общей практики в течение 10 лет с 12,7% до 16,2% ( $p < 0,01$ ) этот прирост был выше у мужчин по сравнению с женщинами (на 8,0% и 3,7%, соответственно;  $p < 0,01$ ). Тем не менее, общий уровень коморбидности сохранялся более высоким у женщин (51,2%), чем у мужчин (41,7%) [17]. При мета-анализе 7 исследований отмечено преобладание коморбидности у женщин по сравнению с мужчинами (на 3%) [18]. С этими данными вполне согласуются результаты исследования ЭССЕ-РФ при оценке наличия сопутствующей патологии у больных ИБС. У мужчин распространенность ИБС ассоциируется с ростом коморбидности от 0 в возрастной группе 25-34 лет до 77% в возрасте 55-64 лет, практически удваиваясь в каждом десятилетии. У женщин отмечается аналогичная, но менее выраженная тенденция, достигая значения 55,9% в возрасте 55-64 лет [19]. Отсутствие гендерных различий в коморбидности в настоящем исследовании объясняется, прежде всего, когортой обследованных боль-

**Table 4. Echocardiography in the groups**

**Таблица 4. Показатели эхокардиографии в группах**

| Показатели              | Женщины (n=147)     | Мужчины (n=595)     | p      |
|-------------------------|---------------------|---------------------|--------|
| Ао, мм                  | 3,3 [3,1;3,5]       | 3,5 [3,3;3,8]       | <0,001 |
| ЛП, мм                  | 4,2 [3,9;4,5]       | 4,3 [3,9;4,6]       | 0,186  |
| КДР ЛЖ, мм              | 5,3 [5;5,7]         | 5,7 [5,3;6,3]       | <0,001 |
| КДР индекс              | 2,9 [2,7;3,2]       | 3,0 [2,7;3,2]       | 0,151  |
| КСР ЛЖ, мм              | 3,6 [3,2;4,3]       | 4,0 [3,5;4,8]       | <0,001 |
| КСР индекс              | 2,0 [1,7;2,3]       | 2,1 [1,8;2,5]       | 0,011  |
| КДО ЛЖ, мл              | 139,5 [118;160]     | 160 [141;199]       | <0,001 |
| КДО индекс              | 75,4 [65,5;90,6]    | 83,2 [72,1;102,5]   | <0,001 |
| КСО ЛЖ, мл              | 53 [44;78]          | 66 [51;99]          | <0,001 |
| КСО индекс              | 28,2 [22,9;42,2]    | 34,9 [26,8;51,1]    | <0,001 |
| ФВ ЛЖ, %                | 62 [54;65]          | 58 [49;64]          | <0,001 |
| УВ, мл                  | 82 [68;94]          | 90 [79;105]         | <0,001 |
| УВ индекс               | 45,1 [38,3; 51,4]   | 46,1 [40,7;55,1]    | 0,022  |
| ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup> | 161,7 [127,6;184,4] | 161,7 [132,8;200,6] | 0,153  |
| МЖПд, см                | 1,1 [1,0;1,2]       | 1,1 [1,0;1,2]       | 0,537  |
| ЗСЛЖд, см               | 1,1 [1,0;1,2]       | 1,1 [1,0;1,2]       | 0,530  |
| Аневризма ЛЖ, n (%)     | 9 (6,1)             | 60 (10,1)           | 0,138  |
| ДЛА сист., мм рт.ст.    | 21 [13;30]          | 18 [12;28]          | 0,243  |

Данные представлены в виде ME [LQ, UQ], если не указано иное  
 Ао – аорта; ЛП – диаметр левого предсердия; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка;  
 КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка;  
 УВ – ударный выброс левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; МЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу;  
 ЗСЛЖд – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу; ЛЖ – левый желудочек; ДЛА – давление в легочной артерии

**Table 5. Prevalence of coronary atherosclerosis in the groups**

**Таблица 5. Распространенность коронарного атеросклероза в группах**

| Показатели                  | Женщины (n=147) | Мужчины (n=595) | p     |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|-------|
| Поражение одной КА, n (%)   | 35 (23,8)       | 126 (21,2)      | 0,487 |
| Поражение двух КА, n (%)    | 36 (24,5)       | 162 (27,2)      | 0,501 |
| Поражение трех КА, n (%)    | 62 (42,2)       | 257 (43,2)      | 0,823 |
| Поражение ствола ЛКА, n (%) | 22 (15)         | 114 (19,2)      | 0,239 |

КА – коронарная артерия; ЛКА – левая коронарная артерия

ных (пациенты со стабильной ИБС перед оперативным лечением); данные, полученные в эпидемиологических исследованиях у менее тяжелых категорий пациентов, заведомо отличаются. Например, по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА у больных ИБС, обратившихся в поликлинику, только в 0,2% не было сочетания с другой сердечно-сосудистой патологией, доля лиц с АГ составила 98,8%, с сахарным диабетом – 27,4%, с заболеваниями органов пищеварения – 47,4% [20], что близко к результатам, полученным в настоящем исследовании. Другой причиной отсутствия различий в уровне коморбидности в настоящей работе может быть старший возраст женщин по сравнению с мужчинами (как показано ранее, с возрастом число коморбидной патологии возрастает [5, 17]).

В эпидемиологических исследованиях структура коморбидности у мужчин и женщин заметно отличается. При наличии двух или трех заболеваний у мужчин чаще выявляется онкопатология, у женщин – заболевания суставов; также у женщин чаще, чем у мужчин выявляется депрессия как коморбидность в возрастных группах 50-59 и 60-69 лет [5]. Среди 10 наиболее часто встречающихся коморбидных состояний и у мужчин и у женщин преобладали дислипидемия и АГ, несколько реже – сахарный диабет, депрессия, тревожность, ожирение, поясничный остеохондроз. Только у женщин в число наиболее часто встречающихся коморбидностей вошли остеопороз, варикозная болезнь и воспалительные артропатии, только у мужчин – заболевания предстательной железы, злоупотребление алкоголем и эндокринные/метаболические расстройства [13]. В исследовании

ЭССЕ-РФ у мужчин выявлены значимые ассоциации только с АГ, которая в 2,5 раза увеличивает риск развития ИБС, тогда как у женщин наряду с АГ значимыми являются ассоциации с заболеваниями печени. Сочетания с сахарным диабетом не влияют на частоту ИБС у мужчин и женщин. В то же время любое сочетание с двумя заболеваниями увеличивает риск наличия ИБС более чем в 3-4 раза. Наиболее неблагоприятно сочетание всех трех болезней, при которых ИБС выявляется в 8,7 раза чаще, чем при их отсутствии [19]. В настоящей работе также отмечены гендерные различия в коморбидной патологии, хотя их спектр отличается от данных эпидемиологических исследований, что требует, по-видимому, дополнительного углубленного анализа с более тщательным обследованием пациентов.

Клиническое значение исследования заключается в том, что среди больных стабильной ИБС наличие сопутствующей патологии является правилом, а ее отсутствие – исключением. При этом следует подчеркнуть несколько важных аспектов. Во-первых, наиболее часто встречающиеся сочетания ИБС с другими заболеваниями (АГ, сахарный диабет, заболевания печени) вызываются, в основном, общими факторами риска и их взаимодействием [19]. Соответственно, существует возможность снижения бремени этих ассоциаций как путем контроля данных факторов риска, так и путем улучшения тактики лечения сочетанной патологии. Во-вторых, необходимо учитывать наличие коморбидной патологии при назначении медикаментов. Именно среди пациентов с коморбидной патологией расходы на лечение могут только возрасти при ее несвоевременном выявлении [21], тем более что коморбидность

увеличивается с возрастом, и в связи с постарением населения это будет налагать дополнительные требования к системе здравоохранения в целом и к ее первичному звену [22]. В-третьих, существует более частый вопрос – при обследовании больных ИБС перед коронарным шунтированием также требуется выявление коморбидной патологии для своевременной коррекции и минимизации риска периоперационных осложнений [23, 24].

## Заключение

Среди больных со стабильной ИБС средний уровень коморбидности выявлен у 66,0% женщин и 70,4% мужчин, высокий – у 13,6% и 11,6%, соответственно, т.е. существенных гендерных различий в частоте выявления сопутствующей патологии не отмечено. Среди сопутствующих заболеваний у женщин чаще встречались АГ, сахарный диабет, патология щитовидной железы, бронхиальная астма и варикозная болезнь, у мужчин – стенозы артерий нижних конечностей и МКБ. Выявление коморбидной патологии у больных ИБС с учетом гендерных особенностей целесообразно для улучшения непосредственных результатов оперативного лечения и дальнейших лечебно-профилактических мероприятий.

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

**Disclosures.** All authors have stated that there were no potential conflicts of interest requiring disclosure in this paper.

## References / Литература

- Shlyakhto E.V., Konradi A.A. Key areas and prospects for translational research in cardiology. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2015;5:33-7. (In Russ.) [Шляхто Е.В., Конради А.О. Основные направления и перспективы трансляционных исследований в кардиологии. Вестник Росздравнадзора. 2015;5:33-7].
- Chung J.S., Young H.N., Moreno M.A., et al. Patient-centred outcomes research: brave new world meets old institutional policies. *Fam Pract*. 2017;34(3):296-300. doi: 10.1093/fampra/cmw129.
- Bouchard C., Antunes-Correa L.M., Ashley E.A., et al. Personalized preventive medicine: genetics and the response to regular exercise in preventive interventions. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;57(4):337-46. doi: 10.1016/j.pcad.2014.08.005.
- Pefoy A.J., Bronskill S.E., Gruneir A., et al. The increasing burden and complexity of multimorbidity. *BMC Public Health*. 2015;15:415. doi: 10.1186/s12889-015-1733-2.
- Rocca W.A., Boyd C.M., Grossardt B.R., et al. Prevalence of multimorbidity in a geographically defined American population: patterns by age, sex, and race/ethnicity. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(10):1336-49. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.07.010.
- Smith S.M., Soubhi H., Fortin M., et al. Managing patients with multimorbidity: systematic review of interventions in primary care and community settings. *BMJ*. 2012;345:e5205. doi: 10.1136/bmj.e5205.
- Chamberlain A.M., St Sauver J.L., Gerber Y., et al. Multimorbidity in heart failure: a community perspective. *Am J Med*. 2015;128(1):38-45. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.08.024.
- Tolpygina S.N., Martsevich S.Yu., Deev A.D. The influence of concomitant diseases on a long-term prognosis in patients with chronic ischemic heart disease according to the "Prognosis IHD" Register. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(6):571-6. (In Russ.) [Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. Влияние сопутствующих заболеваний на отдаленный прогноз пациентов с хронической ишемической болезнью сердца по данным регистра «Прогноз ИБС». Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(6):571-6]. doi: 10.20996/1819-6446-2015-11-6-571-576.
- Oganov R.G. Vascular comorbidity: general approaches to prevention and treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(1):4-7. (In Russ.) [Оганов Р.Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(1):4-7].
- Akhmedova E.B., Mardanov B.U., Badyonikova 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):31-5. (In Russ.) [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):31-5]. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-1-31-35.
- Tavlujeva E.V., Yarkovskaya A.P., Barbarash O.L. Relationship of diabetes mellitus with proinflammatory status in STEMI females and males. *Kompleksnye Problemy Serdechno-Sosudistykh Zabolevanij*. 2014;1:42-6. (In Russ.) [Тавлуева Е.В., Яркoвская А.П., Барбараш О.Л. Взаимосвязь сахарного диабета с провоспалительным статусом у женщин и мужчин с ИМПСТ. Комплексные Проблемы Сердечно-Сосудистых Заболеваний. 2014;1:42-6]. doi: 10.17802/2306-1278-2014-1-42-46.
- Zykov M.V. The course and risk stratification of acute coronary syndrome in conjunction with renal dysfunction and various treatment strategies (literature review). *Kompleksnye Problemy Serdechno-Sosudistykh Zabolevanij*. 2014;3:68-78. (In Russ.) [Зыков М.В. Особенности течения и стратификации риска осложнений острого коронарного синдрома в сочетании с почечной дисфункцией и различной стратегией лечения (обзор литературы). Комплексные Проблемы Сердечно-Сосудистых Заболеваний. 2015;3:68-78]. doi: 10.17802/2306-1278-2015-3-68-78.
- Violán C., Foguet-Boreu Q., Roso-Llorach A., et al. Burden of multimorbidity, socioeconomic status and use of health services across stages of life in urban areas: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2014;14:530. doi: 10.1186/1471-2458-14-530.
- Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006413.
- Rizza A., Kaplan V., Senn O., et al; FIRE study group. Age- and gender-related prevalence of multimorbidity in primary care: the Swiss FIRE project. *BMC Fam Pract*. 2012;13:113. doi: 10.1186/1471-2296-13-113.

17. van Oostrom S.H., Gijzen R., Stirbu I., et al. Time Trends in Prevalence of Chronic Diseases and Multimorbidity Not Only due to Aging: Data from General Practices and Health Surveys. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160264. doi: 10.1371/journal.pone.0160264.
18. Holzer B.M., Siebenhuener K., Bopp M., Minder C.E. Evidence-based design recommendations for prevalence studies on multimorbidity: improving comparability of estimates. *Popul Health Metr*. 2017;15(1):9. doi: 10.1186/s12963-017-0126-4.
19. Shalnova S.A., Oganov R.G., Deev A.D., et al. Comorbidities of ischemic heart disease with other non-communicable diseases in adult population: age and risk factors association. *Kardiovaskuljarnaja Terapija i Profilaktika*. 2015;4:44-51. (In Russ.) [Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д. и др. Сочетания ишемической болезни сердца с другими неинфекционными заболеваниями в популяции взрослого населения: ассоциации с возрастом и факторами риска. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2015;4:44-51]. doi: 10.15829/1728-8800-2015-4-44-51.
20. Boytsov S.A., Luk'yanov M.M., Yakushin S.S., et al. Cardiovascular diseases registry (RECVASA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. *Kardiovaskuljarnaja Terapija i Profilaktika*. 2015;4:44-51. (In Russ.) [Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечнососудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторнополиклинической практики. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2014;6:44-50]. doi: 10.15829/1728-8800-2014-6-44-50.
21. Zulman D.M., Pal Chee C., Wagner T.H., et al. Multimorbidity and healthcare utilisation among high-cost patients in the US Veterans Affairs Health Care System. *BMJ Open*. 2015;5(4):e007771. doi: 10.1136/bmjopen-2015-007771.
22. Dunlay S.M., Chamberlain A.M. Multimorbidity in Older Patients with Cardiovascular Disease. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2016;10. pii: 3. doi: 10.1007/s12170-016-0491-8.
23. Suidan R.S., Leita M.M. Jr, Zivanovic O., et al. Predictive value of the Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index on perioperative complications and survival in patients undergoing primary debulking surgery for advanced epithelial ovariancancer. *Gynecol Oncol*. 2015;138(2):246-51. doi: 10.1016/j.ygy-no.2015.05.034.
24. Barbarash O.L., Semjonov V.Yu., Samorodskaya I.V., et al. Comorbidity in coronary heart disease patients undergoing bypass grafting: an experience of two surgery centers. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;3:6-13. (In Russ.) [Барбараш О.Л., Семенов В.Ю., Самородская И.В. и др. Коморбидная патология у больных ишемической болезнью сердца при коронарном шунтировании: опыт двух кардиохирургических центров. *Российский Кардиологический Журнал*. 2017;3:6-13]. doi: 10.15829/1560-4071-2017-3-6-13.

*About the Authors:*

**Alexei N. Sumin** – M.D., Ph.D., Head of Department of Multivessel Coronary Artery Disease and Polyvascular Disease, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

**Ekaterina V. Korok** – M.D., Ph.D., Researcher, Laboratory of Blood Circulation Pathology, Department of Multivessel Coronary Artery Disease and Polyvascular Disease, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

**Anna V. Shcheglova** – M.D., Ph.D., Researcher, Laboratory of Blood Circulation Pathology, Department of Multivessel Coronary Artery Disease and Polyvascular Disease, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

**Olga L. Barbarash** – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

*Сведения об авторах:*

**Сумин Алексей Николаевич** – д.м.н, зав. отделом мультифокального атеросклероза, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

**Корок Екатерина Викторовна** – к.м.н., н.с., лаборатория патологии кровообращения, отдел мультифокального атеросклероза, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

**Щеглова Анна Викторовна** – к.м.н., н.с., лаборатория патологии кровообращения, отдел мультифокального атеросклероза, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

**Барбараш Ольга Леонидовна** – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

## Острый коронарный синдром вследствие спонтанного коронарного ангиоспазма. Описание клинического случая

Семен Диомидович Климовский<sup>1</sup>, Георгий Георгиевич Газарян<sup>1\*</sup>,  
Михаил Давидович Кричман<sup>1</sup>, Павел Борисович Писецкий<sup>1</sup>,  
Антон Геннадьевич Колединский<sup>2</sup>, Темури Шотаевич Мирилашвили<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева. Россия, 129327, Москва, ул. Ленская, 15

<sup>2</sup> Российский Университет Дружбы Народов. Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Спазм коронарных артерий (КА) – сужение одного или нескольких сосудов сердца, приводящее к значимому ограничению просвета. Сужение сосудов играет важную роль в развитии не только вазоспастической стенокардии, но и других форм стенокардии, острого инфаркта миокарда, желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти. В диагностике спазма КА ведущую роль играет коронарография, а также дополняющие ее провокационные пробы. Механизмы его развития остаются не до конца изученными, и заболевание рассматривают как многофакторное, для которого характерны иные факторы риска, чем для других форм коронарной болезни. Кроме того, своевременная диагностика вазоспастической стенокардии имеет важное практическое значение по причине превалирующей пользы в лечении от антагонистов кальциевых каналов. Несмотря на то, что прогноз в подавляющем большинстве случаев благоприятный, возвратные эпизоды стенокардии наблюдаются достаточно часто.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда; мультифокальный спазм коронарных артерий; вариантная стенокардия.

**Для цитирования:** Климовский С.Д., Газарян Г.Г., Кричман М.Д., Писецкий П.Б., Колединский А.Г., Мирилашвили Т.Ш. Острый коронарный синдром вследствие спонтанного коронарного ангиоспазма. Описание клинического случая. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(5):630-636. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-630-636

### Acute Coronary Syndrome due to Coronary Vasospasm – Case Report

Semen D. Klimovskiy<sup>1</sup>, Georgy G. Gazaryan<sup>1\*</sup>, Mikhail D. Krichman<sup>1</sup>, Pavel B. Pisetskiy<sup>1</sup>, Anton G. Koledinskiy<sup>2</sup>, Temuri Sh. Mirilashvili<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Municipal Clinical Hospital named after A.K. Eramishantsev. Lenskaya ul. 15, Moscow, 129327, Russia

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198, Russia

Spasm of the coronary arteries is a dynamic narrowing of one or more coronary arteries, leading to significant restriction of the lumen. The leading role in coronary artery spasm diagnostic belongs to coronary angiography and its accompanying provocative tests. Mechanisms of coronary artery spasm development remain incompletely clarified and it's considered as a multifactorial disease with its own specific risk factors. Though pathophysiology is no longer a matter of dispute, further efforts should be aimed at the practical application of the recommendations. Diagnosis of the coronary artery spasm has important practical significance, due to the prevailing benefit of calcium antagonists in the treatment and absence of benefit from percutaneous coronary interventions in most cases. A clinical case of the patient with multivessel, multifocal coronary artery spasm is presented.

**Keywords:** acute myocardial infarction; multifocal coronary artery spasm; variant angina.

**For citation:** Klimovskiy S.D., Gazaryan G.G., Krichman M.D., Pisetskiy P.B., Koledinskiy A.G., Mirilashvili T.S. Acute Coronary Syndrome due to Coronary Vasospasm – Case Report. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(5):630-636. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-630-636

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): gerdji@inbox.ru

### Введение

Вазоспастическая стенокардия была описана в 1959 г. в статье М. Prinzmetal под заголовком «Иная форма стенокардии», и была охарактеризована как отличная от форм, описанных в 1772 г. W. Heberden. В докладе было представлено 32 случая, в которых боль в сочетании с транзиторными электрокардиографическими

(ЭКГ) изменениями в виде элевации сегмента ST возникла в покое или при обычной повседневной деятельности, но не провоцировалась нагрузкой, в 12 случаях из них развился инфаркт миокарда. При патологоанатомической оценке обеих форм стенокардии выявлялось наличие атеросклероза, в связи с чем спонтанный сосудистый спазм стали рассматривать в каче-

Received / Поступила: 24.10.2016

Accepted / Принята в печать: 12.05.2017

стве причины вариантной стенокардии. Моделируя неустойчивую окклюзию крупных эпикардиальных коронарных артерий, М. Prinzmetal и соавт. успешно воспроизвели клинические и ЭКГ-признаки стенокардии, включая аритмии и элевацию сегмента ST. При ослаблении лигатуры изменения исчезали, при затягивании возобновлялись вновь. Это дало основание предположить, что гипертонус пораженного сосуда может служить причиной синдрома. После внедрения коронароангиографии в 1959 г. было обнаружено, что спазм может наблюдаться и в неизмененных коронарных артериях. Это было определено в качестве «варианта вариантной» или «коронарной вазоспастической» стенокардии. Термин «вариантная стенокардия» используется чаще для обозначения стенокардии с транзиторной элевацией сегмента ST.

### Клиническое наблюдение

Приводим собственное клиническое наблюдение больного, пролеченного в нашем учреждении.

Пациент Ф., 49 лет, доставлен в отделение кардиореанимации ГКБ им. А.К. Ерамишанцева в утренние часы бригадой скорой медицинской помощи с диагнозом: «Ишемическая болезнь сердца: острый коронарный синдром без элевации сегмента ST». На догоспитальном этапе у пациента возник приступ загрудинной боли с иррадиацией в левую руку, продолжавшийся 1,5 ч, со-

провождавшийся обильным потоотделением. Подобный приступ, со слов пациента, также имел место накануне. На ЭКГ отмечался синусовый ритм, частота сердечных сокращений (ЧСС) 60 ударов/мин, патологический Q-зубец в III, aVF отведениях, диагностически значимого смещения ST-сегмента не выявлено (рис. 1). Артериальное давление (АД) во время болевого эпизода составляло 100/60 мм рт.ст. Лечение на догоспитальном этапе включало нагрузочные дозы ацетилсалициловой кислоты (500 мг) и клопидогрела (300 мг), гепарин 4000 Ед подкожно, внутривенную инфузию препарата нитроглицерина. На этом фоне болевой эпизод был купирован и к моменту поступления в стационар пациент жалоб не предъявлял.

Из анамнеза известно, что пациент не курит, на протяжении нескольких лет страдает сахарным диабетом II типа, а также артериальной гипертензией 3 степени.

На повторной ЭКГ значимой динамики по сравнению с исходной не отмечено. Выявлено повышение уровня тропонина I – 3,56 (норма – 0,0–0,05 нг/мл). При эхокардиографии (Эхо-КГ) обращал внимание гипокинез верхушечных сегментов, нижнего и заднего сегментов на среднем уровне, фракция выброса левого желудочка – 48%.

Коронарография: сбалансированный тип кровоснабжения; передняя межжелудочковая ветвь – стеноз 65% в проксимальной трети, 95% в дистальной тре-

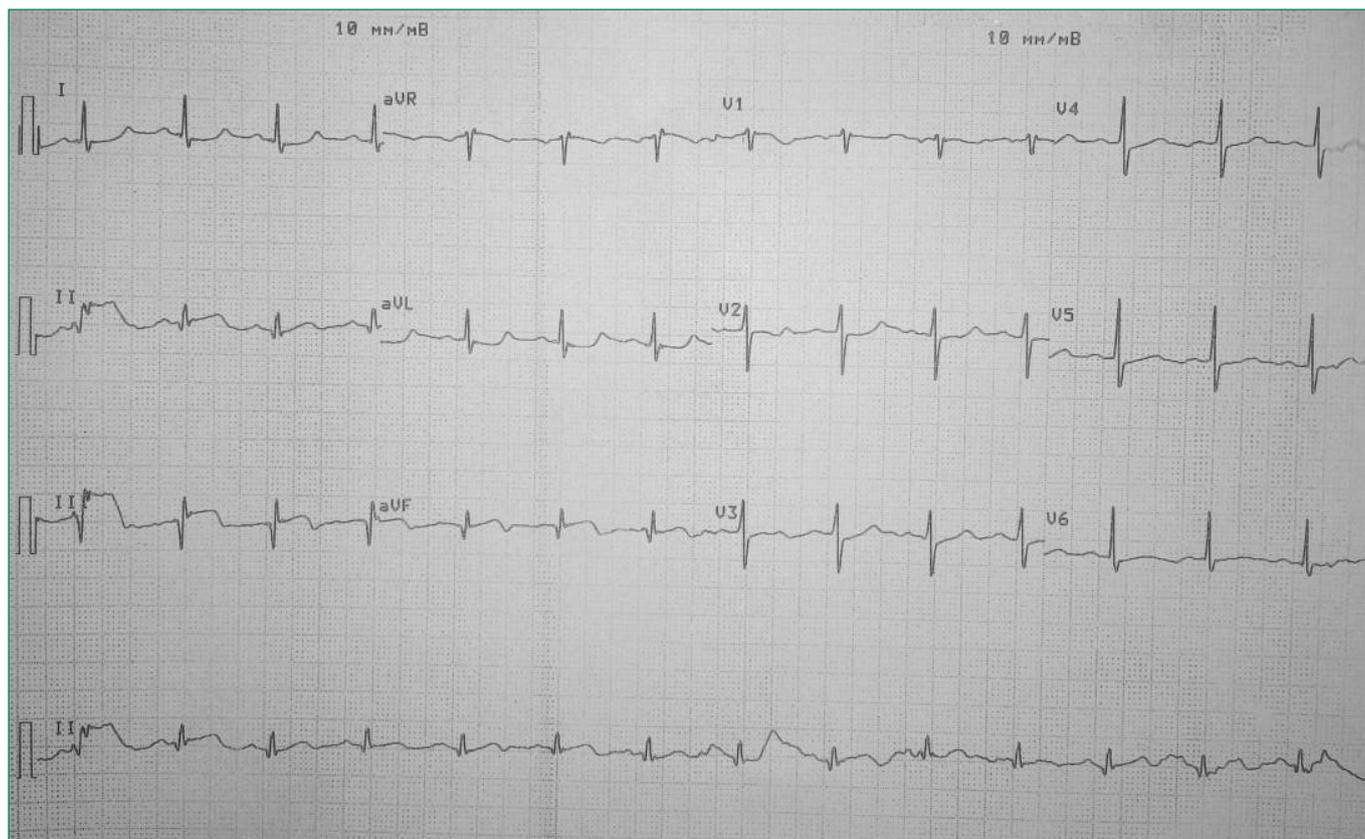


Figure 1. ECG patient when entering the hospital (description in the text)

Рисунок 1. ЭКГ пациента при поступлении в больницу (описание в тексте)

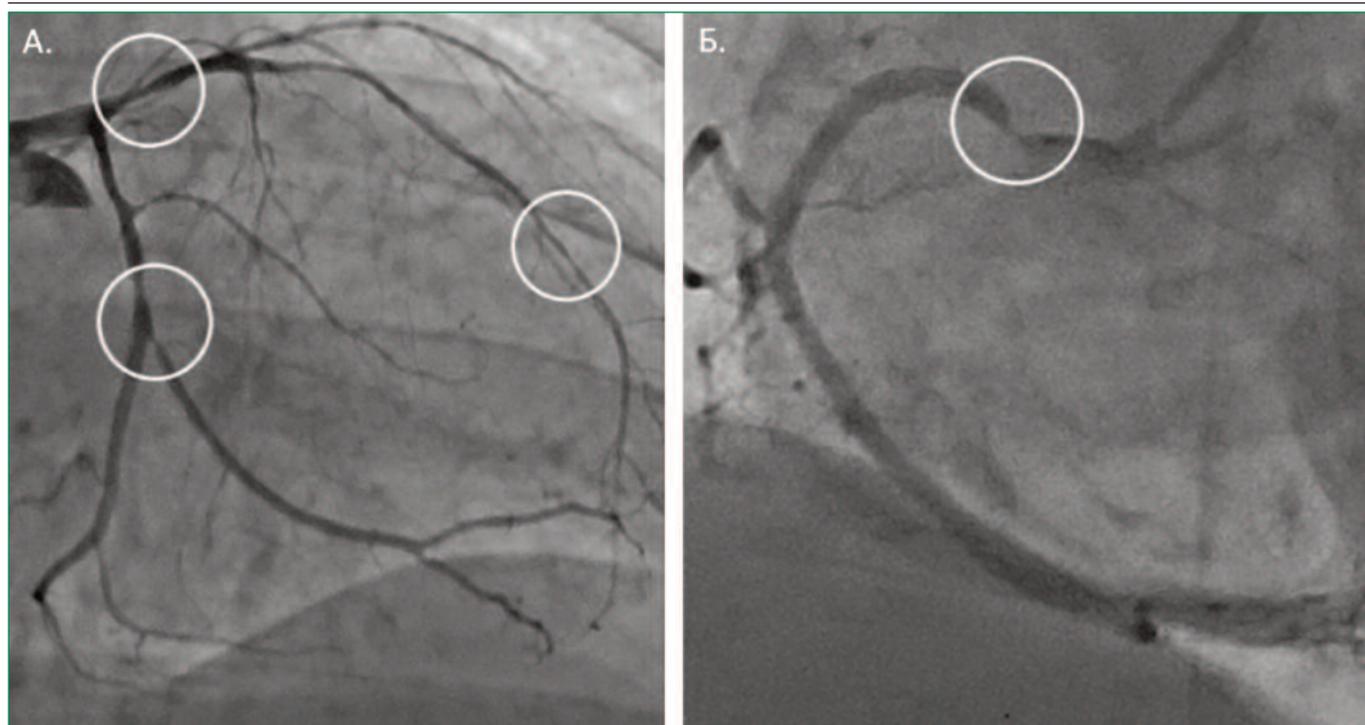


Figure 2. Initial Coronarography of the patient. A. Left coronary artery. B. Right coronary artery. Circles indicate areas of local spasm

Рисунок 2. Коронарография пациента исходно. А. Левая коронарная артерия. Б. Правая коронарная артерия. Окружностями отмечены области локального спазма

ти; огибающая ветвь – стеноз 70% в проксимальной трети; правая коронарная артерия – субтотальный стеноз в проксимальной трети (рис. 2).

На момент поступления АД было 100/60 мм рт.ст., пациенту была начата инфузионная терапия, после чего проведена проба с интракоронарным введением раствора нитроглицерина. При контрольной коронарографии как в системе левой, так и правой коронарной артерии гемодинамически значимых стенозов уже выявлено не было (рис. 3).

Проводилось консервативное медикаментозное лечение, в том числе – двойная ангиагрегантная терапия, антагонисты кальция, нитраты пролонгированного действия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Бета-адреноблокаторы пациенту не назначались. В последующем за время нахождения в стационаре болевой синдром не рецидивировал.

Диагноз при выписке:

Основной: ИБС: острый нижний инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (вазоспастический вариант). Риск по TIMI 3 балла, GRACE 75 баллов.

Фон: Артериальная гипертензия III стадии, 3 степени, риск 4. Сахарный диабет II типа. Дислипидемия.

Осложнения: Хроническая сердечная недостаточность IA стадии.

На ЭКГ при выписке динамики по сравнению с поступлением не выявлено. Пациенту рекомендовано проведение Эхо-КГ в динамике и пробы с физической на-

грузкой. Представленное наблюдение является наглядным примером развития ИМ без элевации сегмента ST вследствие многососудистого мультифокального спазма коронарных артерий.

## Обсуждение

Эпидемиологические данные демонстрируют широкий диапазон частоты вазоспастической стенокардии в разных странах. В сравнении с западными странами частота вазоспастической стенокардии в Японии существенно выше и составляет до 40% всех ее форм [2]. Частота многососудистого спазма (>2 одновременно спазмированных артерий) при провокационных пробах в Японии составляет 24,3% и существенно ниже в странах Европы – 7,5%. Вазоспастическая стенокардия чаще встречается у женщин 40-70 лет. Среди пациентов без обструктивного поражения коронарных артерий наличие спазма имело место у 50% пациентов со стенокардией и у 57% пациентов с острым коронарным синдромом. Кратковременные эпизоды спазма коронарных артерий, проходящие незаметно, не вызывающие явной симптоматики, могут быть причиной развития немой ишемии, а также жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной сердечной смерти [1]. Имеются сообщения о двукратном преобладании немой ишемии в сравнении с клинически явной ишемией. Чаще спазм возникает в покое, преимущественно между полночью и ранним утром. Суточные колеба-

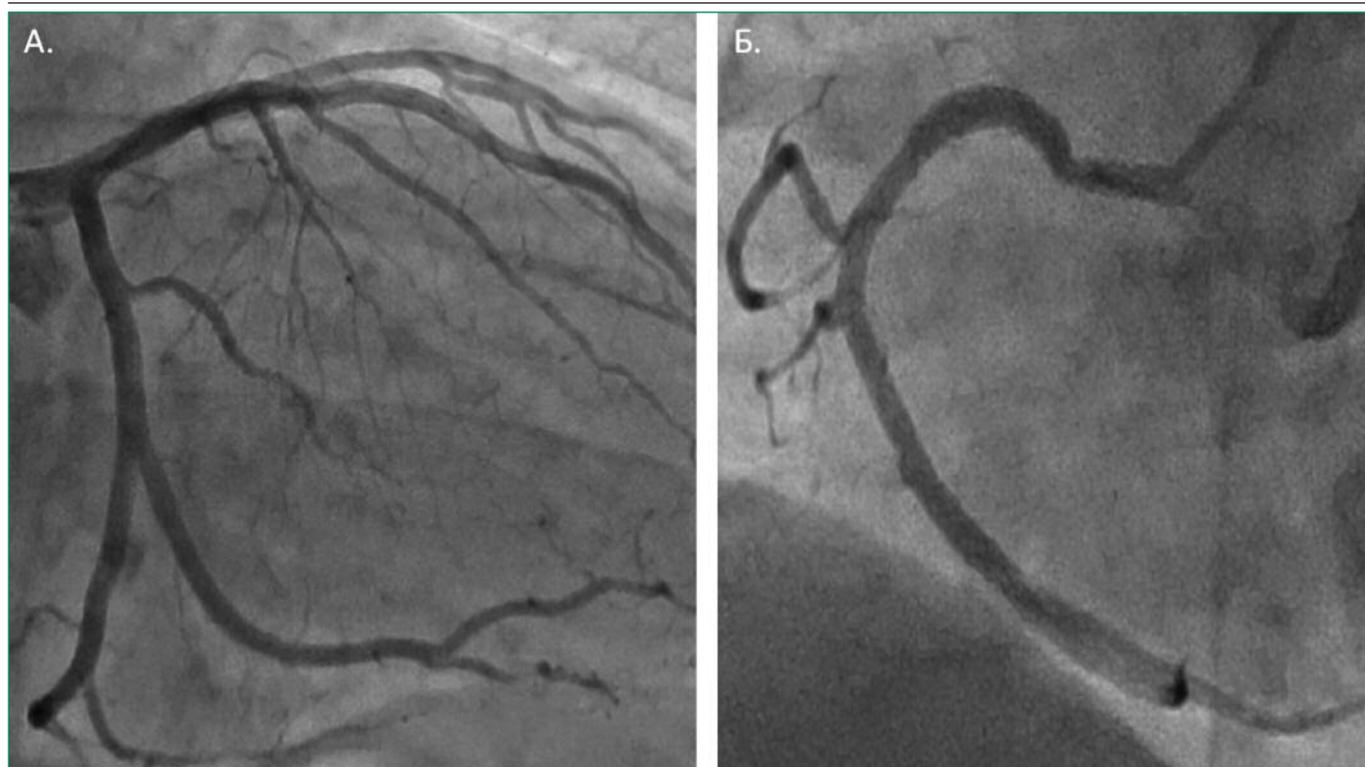


Figure 3. Coronarography of the patient after the nitroglycerin test. A. Left coronary artery. B. Right coronary artery. Absence of local artery spasm

Рисунок 3. Коронарография пациента после пробы с раствором нитроглицерина. Отсутствие локального спазма артерий. А. Левая коронарная артерия. Б. Правая коронарная артерия.

ния в частоте возникновения спазма коронарных артерий предположительно обусловлены изменением активности автономной нервной системы. Yasue H. и соавт., измеряя диаметр крупных ветвей коронарного русла при ангиографии у пациентов с вазоспастической стенокардией, обнаружили, что в утреннее время тонус их был повышен и диаметр был меньше. В дневное время, напротив, крупные коронарные ветви были, как правило, полностью дилатированы.

ЭКГ изменения появляются обычно в начале эпизода спазма коронарных артерий или при его умеренной выраженности. Тотальный или субтотальный спазм крупной ветви выражается в виде элевации сегмента ST в ответственных отведениях. Менее выраженная, субэндокардиальная ишемия миокарда может проявляться депрессией сегмента ST, что встречается чаще [3]. Такая картина нередко наблюдается при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда без элевации сегмента ST. Кроме того, помимо изменений сегмента ST также могут иметь место увеличение амплитуды и ширины зубца R, уменьшение амплитуды зубца S, и отрицательный зубец U. В связи с тем, что локализация спазма имеет временные ограничения, может иметь место изменчивость ЭКГ отклонений вплоть до часов или минут, обусловленная возникновением спазма в другом бассейне коронарного русла, либо в другом сегменте той же артерии [4]. Более того, ЭКГ картина может су-

щественно отличаться не только при повторении провокационных тестов, но и при последующих спонтанных приступах, может иметь место и псевдонормализация депрессии сегмента ST. Спазм коронарных артерий может обуславливать развитие нарушений ритма, в том числе, брадиаритмий, синусовой паузы с/без замещающего узлового ритма, полной атриовентрикулярной блокады, пароксизма фибрилляции предсердий, экстрасистолии, желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков, а также асистолии, что чаще имеет место при остром коронарном синдроме. Причиной внезапной сердечной смерти при спазме коронарных артерий чаще являются брадиаритмии, чем тахиаритмии. Возникающая вследствие спазма фибрилляция желудочков чаще всего купируется кардиоверсией, однако может восстанавливаться и самостоятельно, что редко наблюдается при другом ее происхождении.

Основными факторами риска спазма коронарных артерий являются курение, возраст (>40 лет) и повышение уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ). Одновременное присутствие этих факторов обладает взаимных потенцирующих эффектом. Среди пациентов с вазоспастической стенокардией активные курильщики составляют 45-75%. Спазм коронарных артерий может быть спровоцирован физическим или психоэмоциональным стрессом, дефицитом магния, употреблением алкоголя, воздействием холода, гипер-

вентиляцией, пробами Вальсальвы, а также такими фармакологическими агентами, как кокаин, симпатомиметики,  $\beta$ -адреноблокаторы, парасимпатомиметики и алкалоиды спорыньи. Синдром Куниса, имея черты, схожие со спазмом коронарных артерий, характеризуется наличием взаимосвязи между острым коронарным событием и аллергической реакцией, или реакцией гиперчувствительности, анамнестические данные о наличии которой первостепенны в постановке диагноза.

Хотя спазмированный участок коронарных артерий при ангиографии визуально может быть не изменен или минимально сужен, атеросклеротические изменения в области локального спазма присутствуют практически всегда по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования и оптической когерентной томографии. Патологоанатомически выявлялось наличие свежих тромбов в области спазма и в отсутствии разрыва бляшки [5].

В 1980-е годы основная роль в патофизиологии вазоспастической стенокардии отводилась автономной нервной системе, в 1990-е определяющими стали считать воспаление, эндотелиальную дисфункцию, оксидативный стресс, респираторный алкалоз, недостаток магния, в поздние 1990-е и ранние 2000-е была установлена генетическая связь с развитием спазма коронарных артерий. Сегодня в качестве основного субстрата развития спазма коронарных артерий рассматривается гиперреактивность гладкомышечных клеток ее сосудистой стенки.

Активность парасимпатической нервной системы увеличивается в покое и угнетается физическим напряжением. Взаимосвязь между автономной нервной системой и спазмом коронарных артерий комплексная, тем не менее, индуцировать спазм может повышение как парасимпатического, так и симпатического тонуса. Спазм коронарных артерий чаще происходит ночью, когда вагусный тонус выше, а ацетилхолин провоцирует спазм коронарных артерий, указывая на триггерную роль вагусной активации. Тем не менее было продемонстрировано, что спонтанным эпизодам ишемии вследствие спазма коронарных артерий может предшествовать в большей мере понижение, нежели повышение вагусной активности, с последующим повышением уровня катехоламинов в коронарном кровотоке. В ночное время спазм коронарных артерий чаще происходит в фазу сна «быстрого движения глаз», когда понижение вагусной активности ассоциировано с повышением адренергической активности. Хроническое воспаление, сопровождающее спазм коронарных артерий, выражается в повышении концентрации лейкоцитов в периферической крови, вч-СРБ, интерлейкина-6. Курение ассоциируется с воспалительным процессом низкой интенсивности а также оксидативным стрессом, угнетает ацетилхолин-индуцируемое эн-

дотелий-зависимое расслабление, которое улучшается с помощью антиоксидантов, таких как витамин С. Предполагается, что оксид азота (NO) может разрушаться свободными радикалами кислорода, а они в свою очередь оказывают негативное воздействие на стенку сосуда, вызывая воспаление, эндотелиальное повреждение и сокращение миоцитов сосудов. Ацетилхолин, эргонолин, серотонин, гистамин обуславливают эндотелий-зависимую вазодилатацию, активируя высвобождение NO в нормальной эндотелии, и, напротив, в случае наличия эндотелиальной дисфункции – вазоконстрикцию. Дисфункция эндотелия, а именно, нарушение синтеза NO и, как следствие, дефицит его концентрации на поверхности сосудистой стенки ассоциируется со спазмом коронарных артерий, хотя и не всегда присутствует при таковом. Роль регуляции расслабления и сокращения миоцитов сосудистой стенки еще предстоит выяснить. Однако нарушение процессов фосфорилирования и дефосфорилирования легких цепей миозина может приводить к гиперконтрактивности гладкомышечных клеток при отсутствии атеросклеротических изменений. Имеются данные о связи между спазмом коронарных артерий и мутацией и полиморфизмом гена эндотелиальной NO-синтазы, что выявляется, однако, лишь у трети пациентов, а также полиморфизмом гена параоксоназы I. Тем не менее, наследственный анамнез не считается фактором риска спазма коронарных артерий.

Диагноз вазоспастической стенокардии не может быть установлен на основании клинических симптомов, ЭКГ в 12-ти отведениях, амбулаторного мониторинга ЭКГ или пробы с физической нагрузкой. Эпизоды спазма коронарных артерий могут происходить и в отсутствии симптоматики. В начале приступа возможна нормальная ЭКГ-картина, а на высоте болевого эпизода – элевация/депрессия сегмента ST. Выявленная в ходе нагрузочной пробы элевация или депрессия сегмента ST > 0,1 мВ в двух последовательных отведениях а также отрицательный зубец U, отсутствовавший в покое, могут свидетельствовать в пользу спазма коронарных артерий. Однако проба с физической нагрузкой при спазме коронарных артерий чаще всего бывает негативной. Коронарография с провокационными тестами является достоверным методом диагностики спазма коронарных артерий [6]. Спровоцированным спазмом считают уменьшение просвета сосуда по разным данным: >50%, >70%, >75% или >90%, в сопровождении типичной симптоматики и/или ишемического характера ЭКГ изменений. При этом сужение коронарных артерий оценивают на основании измерений до и после интракоронарного введения нитроглицерина. Однако положительной проба считается только при условии наличия стенокардии или ишемических ЭКГ изменений

в ходе ее выполнения. Эргоновин и ацетилхолин – наиболее часто применяемые вещества при провокационных тестах, которые обуславливают сокращение миоцитов в условиях эндотелиальной дисфункции. Достоверной провокационную пробу следует считать при условии отмены приема вазодилататоров (антагонисты кальция, нитроглицерин) в течение >48 ч перед исследованием, за исключением сублингвального приема нитроглицерина, если в этом есть необходимость [7]. Оператор в момент исследования должен иметь наготове разведенный раствор нитроглицерина для моментального прекращения спазма тотчас после его документирования. Атропин также угнетает ацетилхолин-индуцированный спазм. Внутрикоронарное введение метилэргоновина дает возможность оценить левую и правую коронарные артерии по отдельности, лекарство вводится малыми дозами с шагом введения по 5-10 мкг и суммарной дозой не более 50 мкг. Эффективность интракоронарного введения ацетилхолина в дозах от 10 до 100 мкг сопоставима с метилэргонином. В стадии низкой активности заболевания может иметь место ложно-негативный результат пробы, что не всегда позволяет исключить диагноз спазма коронарных артерий. Диагноз спонтанного спазма коронарных артерий устанавливается на основании разрешающегося на фоне интракоронарного введения нитроглицерина спазма, что подчеркивает важность интракоронарного введения нитратов в ходе каждой процедуры коронарографии для исключения обструктивной патологии. К осложнениям интракоронарных провокационных проб относят стенокардию, различные нарушения ритма, гипотонию, диспноэ, гиперемию, тошноту, рвоту. Поскольку фибрилляцию желудочков относят к вероятным осложнениям интракоронарного введения эргоновина, его использование не рекомендовано вне операционной. Абсолютным противопоказанием к провокационным пробам с эргоновином является беременность, тяжелая артериальная гипертензия, тяжелая сердечная недостаточность, умеренный или тяжелый аортальный стеноз, значимый стеноз ствола левой коронарной артерии [6].

В лечении акцентируют внимание на исключении факторов риска, в особенности, курения. Центральное место в фармакотерапии занимают антагонисты кальция, предпочтение отдается препаратам пролонгированного действия, которые в случае частого возникновения приступов следует назначать на ночь. Высокие их дозы (нифедипин 80 мг/сут, амлодипин 20 мг/сут, дилтиазем 360 мг/сут, верапамил 480 мг/сут) рассматривают в качестве базовой начальной терапии, и титруют их индивидуально до достижения дозы, соответствующей симптоматическому ответу, но не приводящие к гипотонии или брадикардии. Комбинация двух

антагонистов кальция (дигидропиридинового и недигидропиридинового ряда) может потребоваться в случае более тяжелых проявлений спазма коронарных артерий. Нитраты пролонгированного действия эффективны для предотвращения возвратных эпизодов спазма коронарных артерий, однако, вырабатываемая к ним толерантность может ограничить их применение в качестве препаратов первого ряда. Бета-адреноблокаторы, особенно неселективные, могут усугублять спазм коронарных артерий, в связи с чем их применения следует избегать [8]. Спазм коронарных артерий считается резистентным к лекарственной терапии, если положительный эффект не достигается после 2-х недельного приема антагонистов кальция в сочетании с нитратами пролонгированного действия, что имеет место в 20% случаев.

Стентирование в сочетании с адекватной медикаментозной терапией следует рассматривать только в случае спазма коронарных артерий при наличии подтвержденного гемодинамически значимого стеноза в сочетании с проявлениями ишемии миокарда [7]. Кроме того, поскольку стентирование коронарных артерий в последующем приводит к потере вазомоторной функции сосуда, частично связанной с эндотелием, ее спазм следует исключить до рассмотрения вопроса о стентировании. Имплантацию кардиовертер-дефибриллятора можно рассматривать при наличии у пациентов с желудочковой тахикардией или фибрилляцией желудочков, что в сочетании с агрессивной медикаментозной терапией имеет хороший эффект у пациентов, перенесших остановку сердца.

Частота внезапной смерти среди пациентов с вазоспастической стенокардией по разным данным составляет 0-10%, частота возвратных эпизодов стенокардии – 3,9-18,6%. В качестве предикторов худшего прогноза при вазоспастической стенокардии у пациентов с острым коронарным синдромом были определены возраст (>40 лет) и наличие систолической дисфункции левого желудочка. Высокий уровень вч-СРБ (>3мг/л) также является предиктором высокого риска смерти, нефатального инфаркта миокарда и возвратной стенокардии и требует проведения повторной коронарографии. Японской Ассоциацией коронарного спазма (JCSA) была разработана шкала для оценки риска развития неблагоприятных сердечных событий у пациентов с вазоспастической стенокардией. Она включает 7 факторов: курение, стенокардия покоя, элевация сегмента ST в покое, анамнестические данные об остановке сердечной деятельности вне лечебного учреждения, подтвержденный стеноз коронарных артерий, многососудистый спазм, использование бета-адреноблокаторов.

## Заключение

Истинную частоту приступов вазоспастической стенокардии установить трудно из-за ее колебаний, а также изменчивой симптоматики, поэтому лечение после установления диагноза следует продолжать даже после уменьшения проявлений. Выявление спазма коронарных артерий важно в повседневной клинической практике, при этом лечебная стратегия отличается от таковой при других формах ишемической болезни сердца. В связи с этим применение адекватных доз нитроглицерина при интракоронарном введении в ходе коронарографии позволяет различить спонтанный спазм коронарных артерий и истинный гемодинамически значимый стеноз. Это помогает предотвратить нецелесообразные вмешательства на коронарных артериях и, соответственно, минимизировать риск повреждения сосудов.

## References / Литература

1. Hung M.J., Cheng C.W., Yang N.I., et al. Coronary vasospasm-induced acute coronary syndrome complicated by lifethreatening cardiac arrhythmias in patients without hemodynamically significant coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2007;117:37-44. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.03.055
2. Beltrame J.F., Sasayama S., Maseri A. Racial heterogeneity in coronary artery vasomotor reactivity: differences between Japanese and Caucasian patients. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33: 1442-52. DOI: 10.1016/S0735-1097(99)00073-X
2. Cheng C.W., Yang N.I., Lin K.J., et al. Role of coronary spasm for a positive noninvasive stress test result in angina pectoris patients without hemodynamically significant coronary artery disease. *Am J Med Sci.* 2008;335:354-62. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31815681b2.
3. Ozaki Y., Keane D., Serruys P.W. Fluctuation of spastic location in patients with vasospastic angina: a quantitative angiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26: 1606-14. DOI: 10.1016/0735-1097(95)00398-3
4. Maseri A., L'Abbate A., Baroldi G., et al. Coronary vasospasm as a possible cause of myocardial infarction: a conclusion derived from the study of "preinfarction" angina. *N Engl J Med* 1978;299: 1271-7. DOI: 10.1056/NEJM197812072992303

### About the Authors:

**Semen D. Klimovskiy** – MD, PhD, Head of the Department of X-ray surgical methods of diagnosis and treatment, Municipal Clinical Hospital named after A.K. Eramishantsev

**Georgy G. Gazaryan** – MD, X-ray endovascular surgeon, Municipal Clinical Hospital named after A.K. Eramishantsev

**Mikhail D. Krichman** – MD, X-ray endovascular surgeon, Municipal Clinical Hospital named after A.K. Eramishantsev

**Pavel B. Pisetskiy** – MD, X-ray endovascular surgeon, Municipal Clinical Hospital named after A.K. Eramishantsev

**Anton G. Koledinskiy** – MD, PhD, Chair of Cardiology, X-ray Endovascular and Hybrid Methods of Diagnosis and Treatment, People's Friendship University of Russia (RUDN University)

**Temuri Sh. Mirilashvili** – MD, PhD, Deputy Chief-Physician, Municipal Clinical Hospital named after A.K. Eramishantsev

Определяющими подходами к терапии пациентов с вазоспастической стенокардией остаются отказ от курения и применение антагонистов кальция в оптимальных дозах с правильными временными интервалами. Неоднократное возобновление повторных эпизодов стенокардии у этих пациентов даже на фоне оптимальной терапии определяет необходимость дальнейшего изучения особенностей патогенеза данного состояния и поиск эффективных методов их лечения.

**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.

5. Scanlon P.J., Faxon D.P., Audet A.M., et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1756-824.
7. JCS Joint Working Group. Japanese Circulation Society of Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Vasospastic Angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2008): digest version. *Cir J.* 2010; 74: 1745-62. DOI: 10.1253/circj.CJ-10-74-0802
8. Karpov Yu.A., Samko AN, Bulkina O.S., Chernova N.A. Diagnosis and therapy of vasospastic angina in the era of invasive treatment of IHD: a description of clinical cases. *Russkij Medicinskij Zhurnal.* 2014;23:1737. (In Russ.) [Карпов Ю.А., Самко А.Н., Булкина О.С., Чернова Н.А. Диагностика и терапия вазоспастической стенокардии в эпоху инвазивного лечения ИБС: описание клинических случаев. *Русский Медицинский Журнал* 2014;23:1737].

### Сведения об авторах:

**Климовский Семен Диомидович** – к.м.н., зав. кабинетом рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ГКБ им. А.К. Ерамишанцева

**Газарян Георгий Георгиевич** – рентгеноэндovasкулярный хирург, ГКБ им. А.К. Ерамишанцева

**Михаил Давидович Кричман** – рентгеноэндovasкулярный хирург, ГКБ им. А.К. Ерамишанцева

**Писецкий Павел Борисович** – рентгеноэндovasкулярный хирург, ГКБ им. А.К. Ерамишанцева

**Колединский Антон Геннадьевич** – д.м.н., кафедра кардиологии, рентгеноэндovasкулярных и гибридных методов диагностики и лечения, РУДН

**Мирилашвили Темури Шотаевич** – к.м.н., зам. главного врача, ГКБ им. А.К. Ерамишанцева

# ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

## Возрастные и гендерные особенности липидного спектра крови городских жителей (по результатам кросс-секционного исследования)

Сорейя Асафовна Уразгильдеева<sup>1,2</sup>, Максим Юрьевич Нижегородцев<sup>3</sup>, Павел Сергеевич Садовников<sup>3</sup>, Андрей Юрьевич Ольховик<sup>3</sup>, Денис Юрьевич Нохрин<sup>4</sup>, Мария Вячеславовна Музалевская<sup>2</sup>, Ирина Валерьевна Шугурова<sup>5</sup>, Диана Геннадиевна Маленковская<sup>2</sup>, Алексей Викторович Трегубов<sup>1,2</sup>, Виктор Савельевич Гуревич<sup>1,2,6\*</sup>

<sup>1</sup> Научно-клинический и образовательный центр «Кардиология», Санкт-Петербургский государственный университет. Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9

<sup>2</sup> Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена, Клиническая больница №122 им. Л.Г. Соколова Россия, 194291, Санкт-Петербург, просп. Культуры, 4

<sup>3</sup> Лабораторная служба «ХЕЛИКС». Россия, 194044, Санкт-Петербург, Большой Сампсониевский просп., 20-А

<sup>4</sup> Челябинский государственный университет. 454001, Челябинск, ул. Братьев Кашириных, 129

<sup>5</sup> Центр сердечной медицины «Черная речка»

Россия, 197729, Санкт-Петербург, пос. Молодежное, Приморское шоссе, 648

<sup>6</sup> Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

**Цель.** Изучить результаты исследований липидного спектра крови городских жителей субъектов европейской части Российской Федерации.

**Материал и методы.** Анализу подверглись результаты однократных исследований липидных показателей, выполненных в Лабораторной службе «ХЕЛИКС» за период с 28 января 2015 г. по 19 марта 2016 г. у 22436 лиц мужского пола и 35100 лиц женского пола в возрасте от 13 до 94 лет в 347 городах и поселках городского типа европейской части РФ. Для статистического анализа данных использовали методы описательной статистики, анализа распределений, выборочных сравнений и поиска зависимостей.

**Результаты.** В общую выборку были включены 56235 анализов уровня общего холестерина (ОХС), 22641 – триглицеридов (ТГ), 21032 – холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и 22441 – холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). В 55,78% определений отмечено содержание ОХС выше 5,2 ммоль/л, а доля лиц с уровнем ХС ЛПНП >3,0 ммоль/л составила 62,95%. Как у мужчин, так и у женщин уровень ОХС был наибольшим в возрасте от 43 до 62 лет, при этом пик повышения ОХС у мужчин наблюдался примерно на 10 лет раньше. У больных старших возрастных групп уровень ОХС снижается, достигая минимальных значений у пациентов старческого возраста и долгожителей, как мужчин, так и женщин. Пониженный уровень ХС ЛПВП отмечен в 24,46% от общего числа определений у мужчин и в 17,68% – у женщин. У мужчин наблюдается монотонное нарастание среднего уровня ХС ЛПВП с возрастом, а у женщин он резко возрастает от минимального в возрасте 13 лет до максимального в возрасте 25 лет, затем наблюдается его незначительное монотонное снижение в следующих возрастных периодах. Однако даже в возрастной группе женщин старше 83 лет средний уровень ХС ЛПВП составляет 1,49 ммоль/л, т.е. остается достаточно высоким. Содержание ТГ показало значительные межвозрастные колебания, особенно, у мужчин. При анализе общей выборки уровни ТГ выше 1,7 ммоль/л регистрировались в 30,07% случаев.

**Заключение.** Двухфакторный дисперсионный анализ для липидных показателей крови выявил высокую статистическую значимость пола и возраста.

**Ключевые слова:** липидный спектр крови, гиперхолестеринемия, возрастные и половые различия.

**Для цитирования:** Уразгильдеева С.А., Нижегородцев М.Ю., Садовников П.С., Ольховик А.Ю., Нохрин Д.Ю., Музалевская М.В., Шугурова И.В., Маленковская Д.Г., Трегубов А.В., Гуревич В.С. Возрастные и гендерные особенности липидного спектра крови городских жителей (по результатам кросс-секционного исследования). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(5):637-644. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-637-644

### Age and Gender Peculiarities of Blood Lipids in Urban Residents (cross-sectional study results)

Soreja A. Urazgildeeva<sup>1,2</sup>, Maxim Yu. Nizhegorodtsev<sup>3</sup>, Pavel S. Sadovnikov<sup>3</sup>, Andrei Yu. Olkhovik<sup>3</sup>, Denis Yu. Nokhrin<sup>4</sup>, Maria V. Muzalevskaya<sup>2</sup>, Irina V. Shugurova<sup>5</sup>, Diana G. Malenkovskaya<sup>2</sup>, Alexey V. Tregubov<sup>1,2</sup>, Victor S. Gurevich<sup>1,2,6\*</sup>

<sup>1</sup> Clinical, Research and Education Center "Cardiology", Saint-Petersburg State University.

Universitetskaya nab. 7-9, Saint-Petersburg, 199034 Russia

<sup>2</sup> Center for Atherosclerosis and Lipid Disorders, Clinical Hospital №122 named after L.G Sokolov, Federal Medical and Biological Agency

Kulturny prosp. 4, Saint-Petersburg, 194291 Russia

<sup>3</sup> Laboratory Service "HELIX". Sampsonievsky prosp. 20-A, Saint-Petersburg, 194044 Russia

<sup>4</sup> Chelyabinsk State University. Brat'yev Kashirinych ul. 129, Chelyabinsk, 454001 Russia

**Aim.** To analyze the results of measurements of the blood lipid spectrum of urban residents of the European part of the Russian Federation.

**Material and methods.** The results of single assessment of lipid profiles in 22,436 males and 35,100 females at the age from 13 to 94 years in 347 cities and towns of the European part of the Russian Federation were analyzed. Lipid assays were performed by the Laboratory Service «HELIX» from 28 Jan 2015 to 19 Mar 2016.

Statistical methods included descriptive statistics, the analysis of distributions of sample comparisons and the search of dependencies.

**Results.** Results of 56,235 measurements of total cholesterol (TC), 22,641 – triglycerides (TG), 21,032 – high density lipoproteins cholesterol (HDL-C) and 22,441 – low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were analyzed. TC above 5.2 mmol/l was identified in 55.78% samples; the proportion of people with LDL-C level above 3.0 mmol/l was 62.95%. The level of TC was the highest at the age of 43 to 62 years in both men and women, while the peak in the increase in TC in men was approximately 10 years earlier, than in women. In patients of older age groups, TC levels decreased and reached minimum values in men and women of senile age and long-livers. Low level of HDL-C was observed in 24.46% of the total number of samples in men and in 17.68% – in women. The monotonous increase in the average levels of HDL-C was revealed in men with aging. In women the HDL-C levels increased sharply from a minimum at the age of 13 years to a maximum at the age of 25 years with a slight monotonous decrease in the following age periods. However, even in the age older than 83 years levels of HDL-C remained high (1.49 mmol/l in average). The level of TG showed significant inter-age fluctuations, especially in men. The levels of TG above 1.7 mmol/l were recorded in 30.07% of all cases.

**Conclusion.** Two-factor analysis of variance for all lipid parameters revealed a high statistical significance of gender and age.

**Keywords:** lipid profile of blood, hypercholesterolemia, age and sex differences.

**For citation:** Urazgildeeva S.A., Nizhegorodcev M.Y., Sadovnikov P.S., Olkhovik A.Y., Nokhrin D.Y., Muzalevskaya M.V., Shugurova I.V., Malenkovskaya D.G., Tregubov A.V., Gurevich V.S. Age and Gender Peculiarities of Blood Lipids in Urban Residents (cross-sectional study results). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(5):637-644. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-637-644

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): atarmed122@gmail.com

Received / Поступила: 25.06.2017

Accepted / Принята в печать: 11.07.2017

Нарушения липидного обмена считаются ведущими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Распространенность гиперхолестеринемии (ГХС) в разных регионах мира существенно варьирует, а на уровни липидов крови влияют факторы окружающей среды, характер питания, образ жизни и наследственность. В последние годы наметилась тенденция к снижению уровня общего холестерина (ОХС) на популяционном уровне в связи с эффективной профилактикой и фармакотерапией. Уровень липидов различается у мужчин и женщин, и может изменяться с возрастом, причем, принято считать, что уровень ОХС при этом неуклонно повышается [2]. В то же время большинство эпидемиологических исследований ориентированы на пациентов до 65 лет, и не отражают ситуацию в старших возрастных группах. Уточненная информация о возрастных и гендерных особенностях липидных показателей может быть использована для оптимизации мероприятий по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Цель настоящей работы: анализ результатов исследований липидного спектра крови городских жителей субъектов европейской части Российской Федерации, включавших в себя определение уровня ОХС, триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой (ХС ЛПВП) и низкой плотности (ХС ЛПНП).

## Материал и методы

**Характеристика выборки.** Анализу подверглись результаты однократных исследований липидных пока-

зателей, выполненных в Лабораторной службе «ХЕЛИКС» за период с 28 января 2015 г. по 19 марта 2016 г. у 22436 лиц мужского и 35100 лиц женского пола (кроме беременных) в возрасте от 13 до 94 лет в 347 городах и поселках городского типа европейской части РФ. В общую выборку вошли 56235 анализов уровня ОХС, 22641 – ТГ, 21032 – ХС ЛПВП и 22441 – ХС ЛПНП. У 19056 пациентов были выполнены полные липидограммы.

**Биохимические методы.** Биохимические исследования производилось на анализаторах RocheCobas C502, C702 (Roche Diagnostics GmbH, Мангейм, Германия) с использованием коммерческих реагентов той же фирмы. Уровни ОХС и ТГ измерялись ферментативно, методами CHOD-PAP и GPO-PAP в соответствии с техническими условиями производителя. ХС ЛПВП измеряли с использованием гомогенного анализа без осаждения. ХС ЛПНП определяли прямым методом. Коэффициенты вариации для ОХС, ТГ, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП были 1,7%, 1,8%, 1,7%, 3,0%, соответственно.

**Статистические методы.** Для статистического анализа данных использовались методы описательной статистики, анализа распределений, выборочных сравнений и поиска зависимостей. Ввиду заметной асимметрии распределения липидных показателей средние значения и 95% доверительный интервал (95% ДИ) для них рассчитывали по предварительно преобразованным по Боксу-Коксу данным, с последующей ретрансформацией полученных значений в исходную шкалу. Для показателей встречаемости рас-

**Table 1. The division of the surveyed persons into age groups for the analysis of variance**

**Таблица 1. Разделение обследованных лиц на возрастные группы для дисперсионного анализа**

| Наименование возрастной группы   | Использованная в данной работе (лет) | Возрастная периодизация ВОЗ (лет) [8] |
|----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Подростковый и юношеский возраст | 13-21                                | 12-20 (жен.) 13-21 (муж.)             |
| Средний возраст, первый период   | 22-42                                | 21-35 (жен.) 22-35 (муж.)             |
| Средний возраст, второй период   | 43-62                                | 36-55 (жен.) 36-60 (муж.)             |
| Пожилые люди                     | 63-73                                | 56-75 (жен.) 61-75 (муж.)             |
| Старческий возраст               | 74-83                                | 76-90                                 |
| Долгожители                      | Старше 83                            | Старше 90                             |

**Table 2. Effect of age and sex on lipid levels according to the results of two-factor analysis of variance**

**Таблица 2. Влияние возраста и пола на уровни липидных показателей по результатам двухфакторного дисперсионного анализа**

| Параметр                                        | Липидный показатель | F (степени свободы)   | p      |
|-------------------------------------------------|---------------------|-----------------------|--------|
| Различия по фактору «пол»                       | ОХС                 | $F_{(1;5)}=528,2$     | <0,001 |
|                                                 | ХС ЛПНП             | $F_{(1;5)}=15,70$     | <0,001 |
|                                                 | ХС ЛПВП             | $F_{(1;5)}=525,2$     | <0,001 |
|                                                 | ТГ                  | $F_{(1;5)}=7,50$      | =0,006 |
| Различия по фактору «возраст»                   | ОХС                 | $F_{(5;5)}=539,2$     | <0,001 |
|                                                 | ХС ЛПНП             | $F_{(5;5)}=43,7$      | <0,001 |
|                                                 | ХС ЛПВП             | $F_{(5;5)}=7,84$      | <0,001 |
|                                                 | ТГ                  | $F_{(5;5)}=39,1$      | <0,001 |
| Взаимодействие факторов «Пол×Возрастная группа» | ОХС                 | $F_{(5;56223)}=145,6$ | <0,001 |
|                                                 | ХС ЛПНП             | $F_{(5;22429)}=9,81$  | <0,001 |
|                                                 | ХС ЛПВП             | $F_{(5;22429)}=24,8$  | <0,001 |
|                                                 | ТГ                  | $F_{(5;22629)}=30,0$  | <0,001 |

ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды

считывали абсолютные и относительные частоты, для последних вычисляли 95% ДИ по Джеффрису [3]. Сравнение возрастных динамик изменения показателей с учетом пола проводили с помощью двухфакторного дисперсионного анализа с факторами «Возрастная группа» (6 градаций – табл. 1, 2) и «Пол» (2 градации: мужчины и женщины). Для получения сглаженных кривых возрастной динамики показателей с 95% доверительными границами (ДГ) использовали регрессионную технику обобщенных аддитивных моделей (GAM). При этом подгонка моделей осуществлялась по преобразованным по Боксу-Коксу данным, которые для графического отображения пересчитывались в исходную шкалу (ммоль/л) с помощью обратного преобразования (пакеты: car, scales и ggplot2 программно-статистической среды R). Фильтрация данных, расчеты и графические построения выполнены в электронной таблице LibreOfficeCalc (v.5.1) и пакетах статистических программ: R (v.3.3.2), PAST (v.3.15.)

## Результаты

**Анализ динамики.** Результаты возрастного распределения исследуемой выборки и дисперсионного анализа представлены на рис. 1 и в табл. 1, из которой видно, что возрастные рамки практически всех периодов

совпадали с принятой ВОЗ возрастной периодизацией [4]. Однако, по сравнению с последней, границы первого периода среднего возраста (до 42 лет) и второго периода среднего возраста (до 62 лет) были несколько шире. Кроме того, возрастная группа долгожителей определена по результатам нашего анализа возрастом старше 83, а не 90 лет.

Двухфакторный дисперсионный анализ для липидных показателей выявил высокую статистическую значимость пола и возраста (табл. 2). Высоко статистически значимым было взаимодействие факторов «Возрастная группа×Пол», что указывает на различия возрастной динамики показателей для мужчин и женщин. Это позволяет обсуждать обнаруженные различия с привлечением данных табл. 3.

Дополнительный подход к анализу возрастной динамики заключался в сглаживании имеющихся данных обобщенными аддитивными моделями (General Additive Models, GAM), которые представляют собой непараметрическое расширение обобщенных линейных моделей (Generalized Linear Models, GLM) для случаев, когда вид зависимости заранее не известен. Графики полученных GAM-регрессий представлены на рис. 2, и дают возможность обсуждать возрастную специфику липидных показателей без привязки к заранее установленным целевым границам.

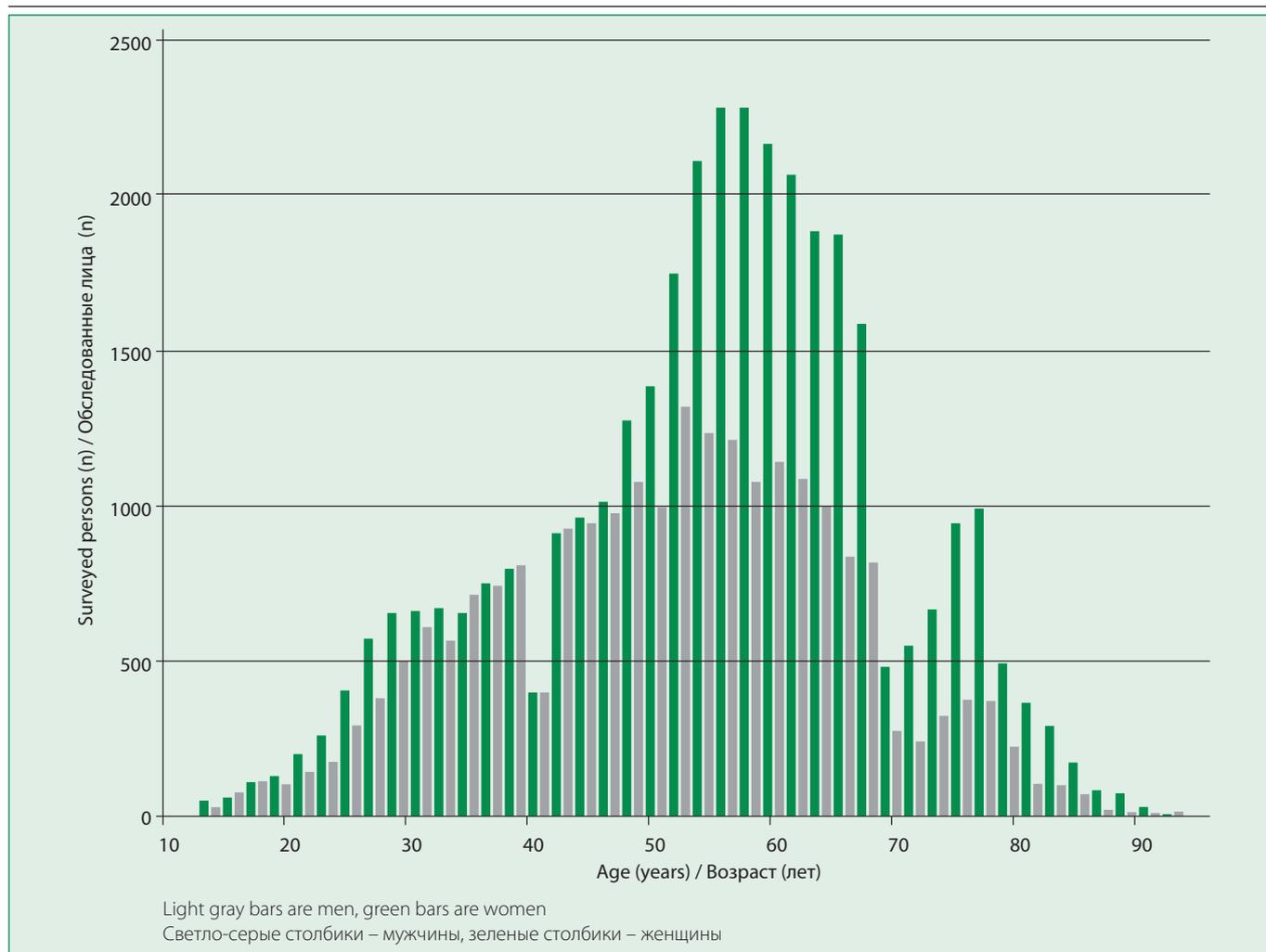


Figure 1. Histogram of the age distribution of the surveyed persons

Рисунок 1. Гистограмма возрастного распределения обследованных лиц

**Общий холестерин.** Серьезная ГХС, когда уровень ОХС превышал 8 ммоль/л, регистрировалась в 3,50% случаев. В то же время в 55,78% определений отмечено содержание ОХС выше 5,2 ммоль/л (табл. 4). Минимальный уровень ОХС регистрировался в группе от 13 до 21 года, как у мужчин, так и у женщин. Только в подгруппе 22-42 года показатель ОХС у обоих полов был практически одинаковым. Как у мужчин, так и у женщин уровень ОХС был наибольшим во втором периоде среднего возраста, хотя, как видно на рис. 2 пик повышения ОХС у мужчин наблюдается примерно на 10 лет раньше.

**Холестерин липопротеидов низкой плотности.** Среди обследованных лиц повышенный уровень ХС ЛПНП встречается даже чаще, чем высокий уровень ОХС. При этом анализ всех выполненных исследований показал, что средний уровень ХС ЛПНП у небеременных женщин значительно выше, чем у мужчин (табл. 3). Однако это различие сохраняется не во всех возрастных группах. Так, в возрасте 22 и 42 лет кривые возрастной динамики ХС ЛПНП у мужчин и женщин пересекаются (рис. 2). При

этом наблюдается прогрессивное снижение ХС ЛПНП с возрастом как у мужчин, так и у женщин (рис.2). В возрасте от 13 до 21 года средний уровень ХС ЛПНП существенно ниже, чем в других возрастных группах.

**Холестерин липопротеидов высокой плотности.** Принято считать нормальным значением ХС ЛПВП для женщин уровень выше 1,2 ммоль/л, а для мужчин – выше 1,0 ммоль/л [1]. При анализе средних значений установлено, что во всех возрастных группах содержание ХС ЛПВП укладывается в эти рамки. В то же время более низкие показатели, т. е. гипоальфахолестеринемия отмечена в 24,46% от общего числа определений ХС ЛПВП у мужчин и в 17,68% от общего числа определений ХС ЛПВП у женщин (табл. 4). При этом у мужчин наблюдается монотонное нарастание среднего уровня ХС ЛПВП с возрастом. Средний уровень ХС ЛПВП у женщин резко возрастает от минимального в возрасте 13 лет до максимального в возрасте 25 лет (рис. 2). Даже в возрастной группе женщин старше 83 лет средний уровень ХС ЛПВП составляет 1,49 ммоль/л, т.е. остается достаточно высоким.

*Features of the Lipid Spectrum of Urban Residents*  
*Особенности липидного спектра городских жителей*

**Table 3. Mean values and 95% confidence intervals of lipid blood values, depending on sex and age (mmol / L)**  
**Таблица 3. Средние значения и 95% доверительные интервалы липидных показателей крови в зависимости от пола и возраста (ммоль/л)**

| Возрастная группа (годы) | ОХС               | ХС ЛПНП           | ХС ЛПВП           | ТГ                |
|--------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| <b>Мужчины</b>           |                   |                   |                   |                   |
| 13-21                    | 4,04 [3,95; 4,13] | 2,46 [2,31; 2,61] | 1,11 [1,05; 1,17] | 0,89 [0,84; 0,96] |
| 22-42                    | 5,19 [5,15; 5,22] | 3,59 [3,54; 3,63] | 1,13 [1,11; 1,14] | 1,45 [1,41; 1,48] |
| 43-62                    | 5,23 [5,21; 5,26] | 3,26 [3,22; 3,29] | 1,20 [1,19; 1,21] | 1,48 [1,46; 1,50] |
| 63-73                    | 4,85 [4,81; 4,89] | 2,87 [2,82; 2,91] | 1,24 [1,22; 1,25] | 1,32 [1,29; 1,35] |
| 74-83                    | 4,66 [4,60; 4,72] | 2,72 [2,63; 2,81] | 1,33 [1,30; 1,36] | 1,13 [1,08; 1,17] |
| Старше 83                | 4,18 [4,04; 4,32] | 2,39 [2,21; 2,59] | 1,25 [1,14; 1,37] | 1,06 [0,96; 1,17] |
| <b>Женщины</b>           |                   |                   |                   |                   |
| 13-21                    | 4,58 [4,48; 4,68] | 2,81 [2,60; 3,04] | 1,48 [1,39; 1,58] | 0,93 [0,88; 0,99] |
| 22-42                    | 5,24 [5,21; 5,27] | 3,32 [3,25; 3,39] | 1,60 [1,58; 1,64] | 1,04 [1,01; 1,07] |
| 43-62                    | 5,77 [5,75; 5,78] | 3,59 [3,56; 3,62] | 1,57 [1,56; 1,58] | 1,26 [1,25; 1,28] |
| 63-73                    | 5,54 [5,51; 5,57] | 3,26 [3,22; 3,30] | 1,55 [1,53; 1,56] | 1,31 [1,29; 1,33] |
| 74-83                    | 5,29 [5,25; 5,34] | 3,09 [3,03; 3,15] | 1,57 [1,54; 1,59] | 1,26 [1,23; 1,29] |
| Старше 83                | 5,13 [5,04; 5,23] | 3,00 [2,85; 3,15] | 1,49 [1,42; 1,57] | 1,19 [1,13; 1,26] |

ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды

**Table 4. Frequency of deviations of lipid parameters from normal values in the general samples of the studied people**  
**Таблица 4. Частота отклонений липидных показателей от нормальных значений в общих выборках обследованных лиц**

| Пол                                               | Количество определений<br>N | Границы уровней показателя<br>(ммоль/л) | n     | Частота            |                |
|---------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------|-------|--------------------|----------------|
|                                                   |                             |                                         |       | Относительная<br>% | 95% ДИ         |
| <b>Общий холестерин</b>                           |                             |                                         |       |                    |                |
| Мужчины                                           | 21834                       | >5,2                                    | 6809  | 47,53              | [46,87; 48,19] |
|                                                   |                             | >8,0                                    | 508   | 2,33               | [2,13; 2,50]   |
| Женщины                                           | 34401                       | >5,2                                    | 20974 | 60,97              | [60,45; 61,40] |
|                                                   |                             | >8,0                                    | 1459  | 4,24               | [4,03; 4,46]   |
| Всего                                             | 56235                       | >5,2                                    | 31352 | 55,75              | [55,34; 56,16] |
|                                                   |                             | >8,0                                    | 1967  | 3,50               | [3,35; 3,65]   |
| <b>Холестерин липопротеидов низкой плотности</b>  |                             |                                         |       |                    |                |
| Мужчины                                           | 10383                       | >3,0                                    | 6192  | 59,64              | [58,69; 60,58] |
|                                                   |                             | >3,0                                    | 7934  | 65,80              | [64,95; 66,64] |
| Всего                                             | 22441                       | >3,0                                    | 14126 | 62,95              | [62,31; 63,58] |
|                                                   |                             | >3,0                                    | 14126 | 62,95              | [62,31; 63,58] |
| <b>Холестерин липопротеидов высокой плотности</b> |                             |                                         |       |                    |                |
| Мужчины                                           | 9843                        | <1,0                                    | 2408  | 24,46              | [23,62; 25,32] |
|                                                   |                             | <1,2                                    | 1978  | 17,68              | [16,98; 18,39] |
| Всего                                             | 21032                       | <1,0 м / <1,2 ж                         | 4386  | 20,85              | [20,31; 21,41] |
|                                                   |                             | <1,0 м / <1,2 ж                         | 4386  | 20,85              | [20,31; 21,41] |
| <b>Триглицериды</b>                               |                             |                                         |       |                    |                |
| Мужчины                                           | 10537                       | >1,7                                    | 3750  | 35,59              | [34,68; 36,51] |
|                                                   |                             | >1,7                                    | 3059  | 25,27              | [24,50; 26,05] |
| Всего                                             | 22641                       | >1,7                                    | 6809  | 30,07              | [29,48; 30,67] |
|                                                   |                             | >1,7                                    | 6809  | 30,07              | [29,48; 30,67] |

**Триглицериды.** Наиболее лабильный показатель липидного спектра – содержание ТГ, отличался значительными межвозрастными колебаниями, особенно у

мужчин. В то же время, 95% ДИ уровня ТГ у всех обследованных не превышал нормальных значений этого показателя в 1,7 ммоль/л (табл. 3). Минимальный

Features of the Lipid Spectrum of Urban Residents  
Особенности липидного спектра городских жителей

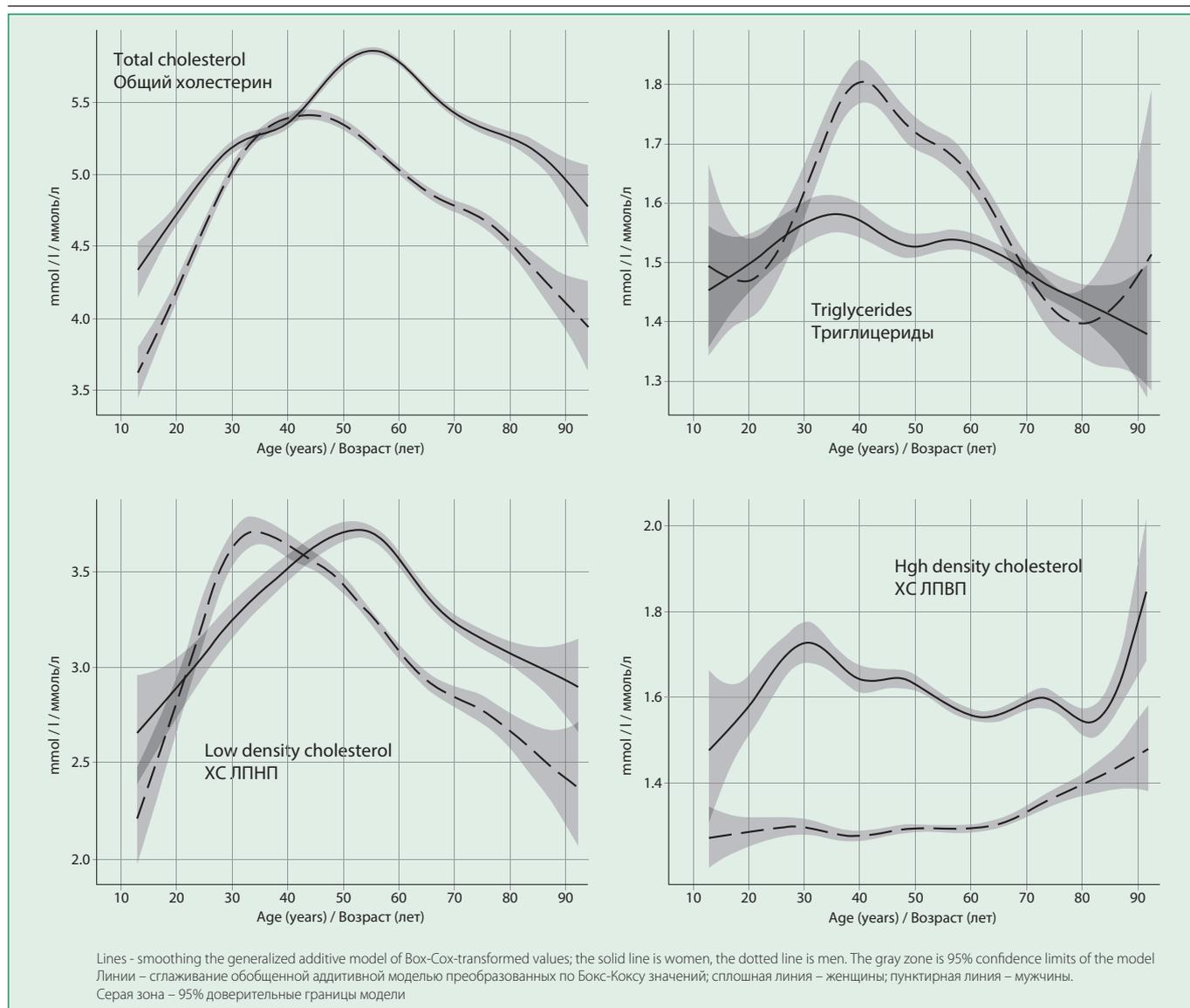


Figure 2. Age changes in lipid parameters  
Рисунок 2. Возрастная динамика липидных показателей

уровень ТГ регистрировался в возрасте от 13 до 21 года как у мужчин, так и у женщин. У мужчин максимальные уровни ТГ регистрировались в возрастных периодах от 21 до 42 и от 43 до 62 лет. Уровень ТГ у женщин в целом был ниже, чем у мужчин, а наиболее высокие уровни отмечены в более позднем возрастном периоде. Обращает на себя внимание разный профиль кривых возрастной динамики уровня ТГ. У женщин она имеет характер плато и монотонно снижается в постменопаузе, а у мужчин имеет ярко выраженный пик в возрасте 40 лет (рис. 2). При анализе общей выборки уровни ТГ выше 1,7 ммоль/л регистрировались в 30,07% случаев (табл. 4).

### Обсуждение

Известно, что с сердечно-сосудистыми событиями ассоциированы 33 из 68 параметров, имеющих отношение к метаболизму липидов. Наиболее значимая от-

рицательная корреляция была выявлена между сердечно-сосудистым риском и уровнем ХС ЛПВП [10].

В Российском исследовании ЭССЕ-РФ наиболее высокой была частота ГХС у мужчин в возрасте 35-44 года, достигая уровня более, чем 70% [5]. При этом доля лиц высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска среди обследованных составила 31,3%, в т. ч. у мужчин – 42,2%, у женщин – 30,9%. Результаты исследования АРГО, проводившегося в 2013-2014 гг. в 59 регионах РФ, свидетельствуют о том, что у этой категории лиц частота встречаемости ГХС составляла от 73,14 в Сибирском Федеральном округе до 84,89% в Южном [6].

В нашем исследовании мы выявили высокий уровень ОХС (выше 5,2 ммоль/л) у 55,75% обследованных, хотя при анализе средних значений может сложиться впечатление о невысоких значениях этого показателя (табл. 4). Не исключено, что в крупных горо-

дах количество пациентов, получающих адекватную липидснижающую терапию, несколько выше, чем в целом по тем регионам, которые анализировались в исследовании ЭССЕ-РФ, где частота приема статинов у пациентов высокого и очень высокого СС риска не превышала 7%.

Эпидемиологические исследования, проводившиеся в 70-е годы под руководством академика А.Н. Климова, позволили выявить границы так называемых референтных значений для уровня ОХС, ТГ и ХС ЛПВП в репрезентативных выборках мужчин 40-59 лет в Ленинграде и Москве [7]. В этих работах оценивалась также возрастная динамика липидов. Примерно с 18-20 лет наступал постепенный подъем уровня ОХС в крови, продолжавшийся до 50 лет у мужчин и до 60-65 лет у женщин. По результатам настоящей работы видно, что, хотя биологически детерминированный характер возрастных кривых сопоставим с таковым в исследованиях 50-летней давности, средние показатели ОХС и ХС ЛПВП заметно улучшились.

Другие исследователи показали высокую распространенность уровня ОХС  $\geq 6,2$  ммоль/л – 29,3% мужчин и 37,4% женщин, при этом уровень ОХС достоверно повышался с возрастом [8]. В рамках международного проекта НАPIEE в 2002-2005 г.г. были обследованы репрезентативные выборки городского населения г. Новосибирска (Россия), Кракова (Польша) и 6 центров в различных городах Чехии. Уровни ОХС и ХС ЛПВП были наиболее высокими в популяции Новосибирска, в то время как содержание ТГ было выше у жителей Польши и Чехии [9].

В настоящем исследовании повышенный уровень ХС ЛПВП встречался даже чаще, чем высокий уровень ОХС, и доля лиц с уровнем ХС ЛПВП выше 3,0 ммоль/л составила 62,95%, при этом мы наблюдали прогрессивное снижение ХС ЛПВП с возрастом как у мужчин, так и у женщин. Так же, как и уровни ОХС, минимальные показатели ХС ЛПВП наблюдались у лиц старше 83 лет. Пациенты старше 75 лет, а особенно долгожители старше 83 лет, характеризовались также существенно более низкими уровнями показателями ОХС, наши данные в этом отношении согласуются с результатами исследований А.Н. Климова. Заметим, что в программы ЭССЕ-РФ, НАPIEE и ряд других исследований пациенты старше 69 лет включены не были.

Уровень ХС ЛПВП, отражающий, как принято считать, антиатерогенные свойства крови, является фактором, модифицирующим степень сердечно-сосудистого риска [1, 10]. В нашем исследовании мы наблюдали монотонное нарастание среднего уровня ХС ЛПВП у мужчин на протяжении всего жизненного периода до 82 лет со снижением в возрасте старше 83 лет. Средний уровень ХС ЛПВП у женщин значительно возрастал в репродуктивном возрасте, что можно объ-

яснить позитивным влиянием эстрогенов. Подъем кривой возрастной динамики ХС ЛПВП у женщин в области около 90 лет в данном исследовании может объясняться выпадающими высокими значениями уровня ХС ЛПВП, поэтому в данном случае лучше ориентироваться на средние значения и 95% ДИ в данной группе. Ранее нами было показано, что более низкий уровень ХС ЛПВП можно рассматривать в качестве независимого фактора риска увеличения смертности у женщин очень высокого сердечно-сосудистого риска в постменопаузе [11]. По другим данным даже при семейных гиперхолестеринемиях наибольшему риску сердечно-сосудистых событий подвержены лица с более низкими уровнями ХС ЛПВП [12].

Данные настоящей работы по содержанию ТГ в целом соответствуют результатам исследования PROMETEUS, проводившегося в России для изучения распространенности гипертриглицеридемии [13]. Не исключено, что повышение уровня ТГ с возрастом может быть связано, в частности, и с нарушениями углеводного обмена, частота которых в последние годы значительно возросла.

## Ограничения исследования

1. Полученные результаты не могут полностью отражать картину распространенности ГХС среди всего городского населения, т. к. очевидно, что в лабораторию обращаются преимущественно пациенты, имеющие определенные заболевания или, во всяком случае, подозрение на наличие какого-либо отклонения от нормальных значений того или иного показателя (не обязательно липидного).

2. Одноразовое определение липидных показателей производилось на протяжении достаточно длительного временного периода, захватывающего все четыре времени года без учета сезонных колебаний липидного обмена.

## Заключение

По результатам анализа кросс-секционного исследования липидных показателей, выполненного за период с 28 января 2015 г. по 19 марта 2016 г. у 22436 лиц мужского и 35100 лиц женского пола в Лабораторной службе «ХЕЛИКС», установлено, что содержание ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПВП и ТГ подвержено существенным колебаниям в зависимости от пола и возраста обследованных.

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

**Disclosures.** All authors have stated that there were no potential conflicts of interest requiring disclosure in this paper.

## References / Литература

- 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;253:281-344. doi: 10.1016/j.athero.2017.01.001.
- Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation*. 1999;99(9):1165-72.
- Brown L.D., Cat T.T., Das Gupta A. Interval estimation for a binomial proportion. *Statistical Science*. 2001;16(2):101-17.
- Krylov A.A. *Psychologia*. Moscow: Welby; Prospect; 2008. (In Russ.) [Крылов А.А. Психология. Москва: Велби Проспект: 2008].
- Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oschepkova E.V. et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in Russian population of patients with arterial hypertension. *Kardiologia*. 2014;54(10):4-12. (In Russ.) [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014;54(10):4-12]. doi: 10.18565/cardio.2014.10.4-12.
- Ahmedjanov N.M., Nebieridze D.V., Safaryan A.S. et al. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO study): PART I. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(3):253-60. (In Russ.) [Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С. и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРО): часть 1. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(3):253-60]. doi: 10.20996/1819-6446-2015-11-3-253-260.
- Klimov A.N., Gerasimova E.N., Shestov D.B. et al. The level of total cholesterol, triglycerides and  $\alpha$ -lipoprotein cholesterol in the blood of men 40-59 years old in Moscow and Leningrad. *Kardiologia*. 1979;19(4):61-7. (In Russ.) [Климов А.Н., Герасимова Е.Н., Шестов Д.Б. и др. Уровень общего холестерина, триглицеридов и  $\alpha$ -липопротеидного холестерина в крови мужчин 40-59 лет в Москве и Ленинграде. *Кардиология*. 1979;19(4):61-7].
- Igonina N.A., Zhuravleva E.A., Kondrasheva E.A. et al. The cholesterol level in Russian adults aged 20 to 70 years. *Atherosclerosis*. 2012;9(4):67-71. (In Russ.) [Игонова Н.А., Журавлева Е.А., Кондрашева Е.А. и др. Уровень холестерина в популяции взрослого населения РФ 20-70 лет. *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2012;9(4):67-71].
- Nikitin Yu.P., Makarenkova K.V., Malyutina S.K. et al. Blood Lipid Parameters In Populations of Russia, Poland And Czech Republic: The Hapieve Study. *Kardiologia*. 2015;55(5): 34-9. (In Russ.) [Никитин Ю.П., Макаренкова К.В., Малютина С.К. и др. Липидные параметры крови в российской, польской и чешской популяциях: The Hapieve Study. *Кардиология*. 2015;55(5):34-9]. doi: 10.18565/cardio.2015.5.34-39.
- Gurevich V.S., Urazgildeeva S.A., Butkhashvili M.I., Vasina L.V. Evolution of knowledge about pro- and antiatherogenic properties of lipoproteins. *Atherosclerosis*. 2012;9(4):53-61. (In Russ.) [Гуревич В.С., Уразгильдеева С.А., Бутхашвили М.И., Васина Л.В. Эволюция представлений о про- и антиатерогенных свойствах липопротеинов. *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2012;9(4):53-61].
- Urazgildeeva S.A., Temirov A.A., Korniyushina M.K., Gurevich V.S. Relationship survival women high and very high cardiovascular risk in postmenopausal women with cholesterol levels and high-density lipoprotein. *Problemy Jenskogo Zdorovia*. 2014;9(1):38-43. (In Russ.) [Уразгильдеева С.А., Темиров А.А., Корноушина М.К., Гуревич В.С. Взаимосвязь выживаемости женщин высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в постменопаузе с уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности. *Проблемы Женского Здоровья*. 2014;9(1):38-43].
- Urazgildeeva S.A., Muzalevskaya M.V., Tregubov A.V. et al. HDL as a crucial indicator of an early clinical manifestation of coronary atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia. Abstracts of the 84th European Atherosclerosis Society Congress. *Atherosclerosis*. 2016;252:e113.
- Karpov Yu.A. On Behalf Of Participants Of The Prometheus Study. Prevalence of Hypertriglyceridemia: New Data Across the Russian Population. The PROMETHEUS Study. *Kardiologia*. 2016;56(7):63-71. (In Russ.) [Карпов Ю.А. от имени участников исследования PROMETHEUS. Распространенность гипертриглицеридемии: новые всероссийские данные. Исследование PROMETHEUS. *Кардиология*. 2016;56(7):63-71]. doi: 10.18565/cardio.2016.7.63-71.

### About the Authors:

**Soreya A. Urazgildeeva** – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Atherosclerosis, Clinical, Research and Education Center "Cardiology", Saint-Petersburg State University; Cardiologist, Center for Atherosclerosis and Lipid Disorders, Clinical Hospital № 122 named after L.G Sokolov, Federal Medical and Biological Agency  
**Maxim Yu. Nizhegorodcev** – MD, PhD, Cardiologist, Laboratory Service "HELIX"  
**Pavel S. Sadovnikov** – Project Manager, Technology Division, Laboratory Service "HELIX"  
**Andrei Yu. Olkhovik** – Specialist, Technology Division, Laboratory Service "HELIX"  
**Denis Yu. Nokhrin** – PhD (in Biology), Associate Professor, Chair of Microbiology, Immunology and General Biology, Biological Faculty, Chelyabinsk State University  
**Maria V. Muzalevskaya** – MD, Cardiologist, Center for Atherosclerosis and Lipid Disorders, Clinical Hospital № 122 named after L.G Sokolov, Federal Medical and Biological Agency  
**Irina V. Shugurova** – MD, Head of Diagnostic Center, Center for Cardiac Medicine "Chernaya rechka"  
**Diana G. Malenkovskaya** – MD, Cardiologist, Center for Atherosclerosis and Lipid Disorders, Clinical Hospital № 122 named after L.G Sokolov, Federal Medical and Biological Agency  
**Aleksey V. Tregubov** – MD, Junior Researcher, Clinical, Research and Education Center "Cardiology", Saint-Petersburg State University; Cardiologist, Center for Atherosclerosis and Lipid Disorders, Clinical Hospital № 122 named after L.G Sokolov, Federal Medical and Biological Agency  
**Victor S. Gurevich** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Atherosclerosis, Clinical, Research and Education Center "Cardiology", Saint-Petersburg State University; Head of Center for Atherosclerosis and Lipid Disorders, Clinical Hospital № 122 named after L.G Sokolov, Federal Medical and Biological Agency; Professor, Chair of Hospital Therapy and Cardiology named after M.S. Kushakovsky, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

### Сведения об авторах:

**Уразгильдеева Сорейя Асафовна** – д.м.н, в.н.с., отдел атеросклероза, научно-клинический и образовательный центр «Кардиология», СПбГУ; кардиолог, Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена, Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова, Федеральное Медицинское Агентство  
**Низжегородцев Максим Юрьевич** – к.м.н., кардиолог, Лабораторная служба «ХЕЛИКС»  
**Садовников Павел Сергеевич** – проектный менеджер, технологический отдел, Лабораторная служба «ХЕЛИКС»  
**Ольховик Андрей Юрьевич** – специалист, технологический отдел, Лабораторная служба «ХЕЛИКС»  
**Нохрин Денис Юрьевич** – к.б.н., доцент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии, биологический факультет, Челябинский государственный университет  
**Музалевская Мария Вячеславовна** – кардиолог, Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена, Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова  
**Шугурова Ирина Валерьевна** – руководитель диагностического центра, Центр сердечной медицины «Черная речка»  
**Маленковская Диана Геннадиевна** – кардиолог, Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена, Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова  
**Трегубов Алексей Викторович** – м.н.с., научно-клинический и образовательный центр «Кардиология», СПбГУ; кардиолог, Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена, Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова  
**Гуревич Виктор Савельевич** – д.м.н., руководитель отдела атеросклероза, научно-клинический и образовательный центр «Кардиология», СПбГУ; руководитель Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена, Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова; профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского, СЗГМУ им. И. И. Мечникова

## Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: состояние проблемы

Оксана Михайловна Драпкина<sup>1\*</sup>, Адель Айратовна Яфарова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины  
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

<sup>2</sup> Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова  
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – самое распространенное заболевание печени в мире, особенно часто встречающееся у больных с атеросклерозом или его осложнениями (инфаркт миокарда, инсульт). Впоследствии было выявлено, что НАЖБП повышает сердечно-сосудистый риск вне зависимости от традиционных факторов риска. Возможными механизмами повышения сердечно-сосудистого риска, индуцированного НАЖБП, служат оксидативный стресс, субклиническое воспаление, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция и нарушение секреции адипоцитокинов. Такие факторы риска, как артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение, сахарный диабет 2 типа часто сосуществуют с НАЖБП, способствуя повышению сердечно-сосудистого риска у этих пациентов. Таким образом, с большой долей вероятности НАЖБП можно рассматривать как дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. В статье подробно рассмотрены механизмы, индуцированные НАЖБП, которые повышают сердечно-сосудистый риск независимо от традиционных факторов риска.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, факторы риска, атеросклероз.

**Для цитирования:** Драпкина О.М., Яфарова А.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: состояние проблемы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(5):645-650. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-645-650

### Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: Scientific Problem State

Oxana M. Drapkina<sup>1\*</sup>, Adel A. Yafarova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10-3, Moscow, 101990 Russia

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

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver disease worldwide, which is frequently present in patients with atherosclerosis or its complications (myocardial infarction, stroke). Subsequently it was revealed that NAFLD may increase cardiovascular risk independently of traditional cardiovascular risk factors. Possible mechanisms of NAFLD-induced increasing cardiovascular risk are increased oxidative stress, subclinical inflammation, insulin resistance, endothelial dysfunction and deranged adipocytokines profile. Such risk factors as arterial hypertension, dyslipidemia, obesity, diabetes mellitus type 2 often coexist with NAFLD and contribute to increased cardiovascular risk in these patients. Thus, NAFLD can be considered as an additional risk factor of cardiovascular diseases. In this article we discuss in detail the NAFLD-induced mechanisms which increase the cardiovascular risk regardless of traditional risk factors.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, risk factors, atherosclerosis.

**For citation:** Drapkina O.M., Yafarova A.A. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: Scientific Problem State. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(5):645-650. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-645-650

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

### Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – самое распространенное заболевание печени в мире, представляющее собой печеночный компонент метаболического синдрома [1]. НАЖБП может прогрессировать от простого стеатоза (т.е. аккумуляции жира в >5% гепатоцитов) до некротического воспаления и фиброза, приводя к неалкогольному стеатогепатиту, а в некоторых случаях – к циррозу печени и даже к гепатоцеллюлярной карциноме [2,3]. По данным последних исследований распространенность НАЖБП составляет

6-35% во всем мире [4]. Высокая частота встречаемости НАЖБП у пациентов с атеросклерозом побудила исследовать возможную роль печени в прогрессировании атеросклероза. Роль воспаления печени в развитии атеросклероза подтверждает тот факт, что у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом наблюдаются более выраженные проявления атеросклероза по сравнению с пациентами с простым стеатозом. Поэтому исследование механизмов, повышающих сердечно-сосудистый риск при заболеваниях печени, может быть полезным для определения новой таргетной терапии атеросклероза, профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных с НАЖБП.

Received / Поступила: 16.08.2017

Accepted / Принята в печать: 22.08.2017

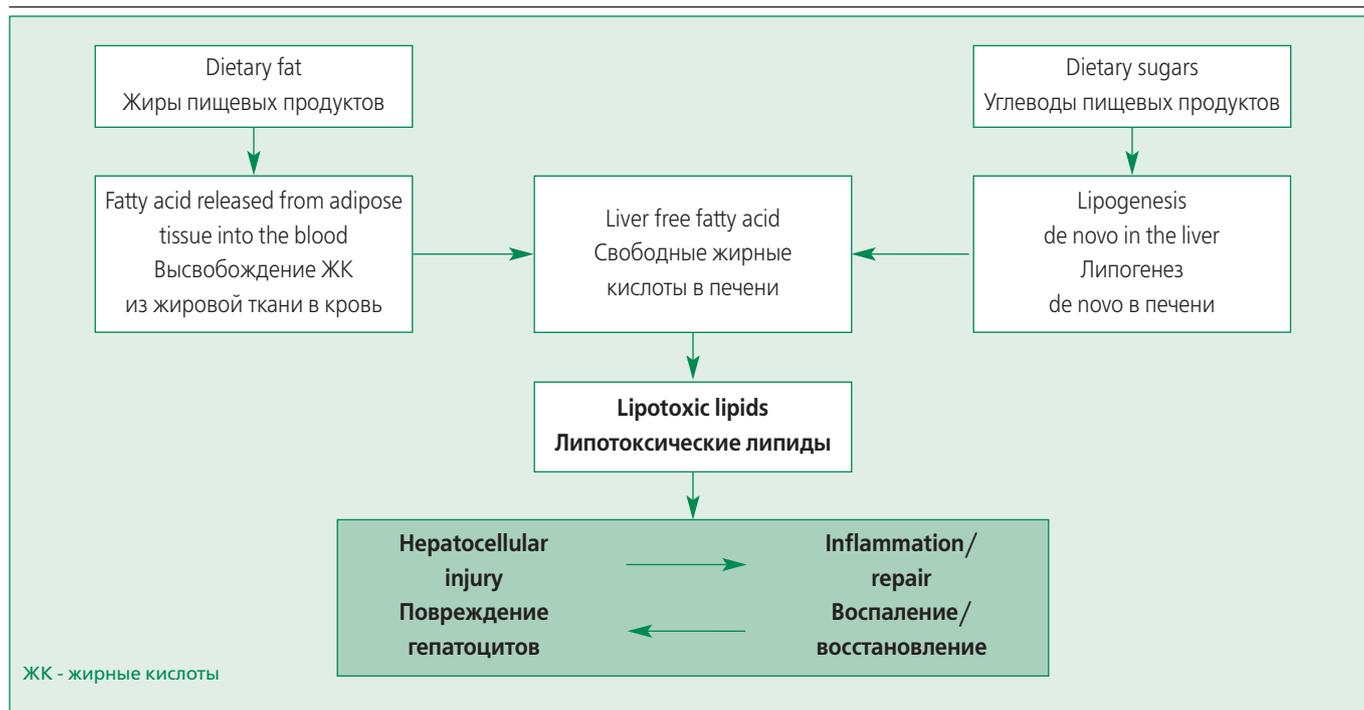


Figure 1. Mechanisms for the development of lipotoxicity in non-alcoholic fatty liver disease (adapted from [5])

Рисунок 1. Механизмы развития липотоксичности при неалкогольной жировой болезни печени (адаптировано из [5])

### Модель патогенеза НАЖБП: «теория трех ударов»

Обобщенный патогенез прогрессирования НАЖБП до неалкогольного стеатогепатита можно представить в виде «теории трех ударов». При этом первым «ударом» является стеатоз, вторым – липотоксичность, а третьим – воспаление (рис. 1) [5].

#### Стеатоз

Стеатоз возникает в результате взаимодействия таких факторов, как характер питания, состав кишечной микрофлоры и генетики. Липогенез de novo в гепатоцитах запускается путем активации стерол-регуляторного связывающего белка-1 (SREBP-1c) и рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом- $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ ). У пациентов с ожирением свободные жирные кислоты (СЖК) откладываются не только в жировой ткани, но и в скелетной мышечной и печеночной ткани, где проходят реэтерификацию. Поступление СЖК в гепатоциты возможно за счет белка, связывающего СЖК (FABP-1, fatty acid binding protein-1) и транслоказы СЖК (FAT/CD36, fatty acid translocase/CD36), уровень которых у пациентов с ожирением и НАЖБП повышен. Увеличение поступления СЖК и снижение скорости их окисления повышает синтез триацилглицеридов и их дальнейшую аккумуляцию в печени, что приводит к стеатозу.

#### Липотоксичность

СЖК образуются в гепатоцитах из глюкозы и фруктозы пищевого рациона, а также могут поступать в печень из жировой ткани, особенно в условиях инсулинорезистентности. Далее они либо окисляются в митохондриях, либо преобразовываются обратно в триацилглицериды для экспорта в крови в составе липопротеинов очень низкой плотности. При субстратной перегрузке углеводами и/или нарушении путей удаления СЖК последние могут способствовать образованию липотоксичных соединений (диацилглицеридов, церамидов, лизофосфатидилхолина). Эти липотоксичные соединения приводят к нарушению функции органелл, в основном митохондрий и эндоплазматического ретикулума. Поврежденные митохондрии обладают способностью усиленно окислять СЖК, что ведет к увеличению продукции активных форм кислорода и обуславливает оксидативный стресс из-за преобладания активных форм кислорода над антиоксидантами. Модуляторами клеточного ответа гепатоцитов на липотоксичность могут служить микрофлора кишечника, различные хемокины, цитокины, адипоцитокينات свободный холестерин и мочевиная кислота [5].

#### Воспаление

Стеатоз ведет к активации ядерного транскрипционного фактора каппа- $\beta$  (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) в адипоцитах и гепатоцитах. Этот процесс запускает про-

дукцию провоспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкины (ИЛ)-1,6. Цитокины, в свою очередь, активируют печеночные макрофаги, что приводит к опосредованному воспалению печеночной ткани.

### Инсулинорезистентность как центральное звено патогенеза НАЖБП

Инсулинорезистентность при НАЖБП полиэтиологична. Этот процесс включает в себя увеличение поступления СЖК в печень, гипергликемию и нарушение секреции адипоцитокинов.

#### Увеличение поступления СЖК в печень

В отличие от подкожной жировой ткани венозная кровь, оттекающая от висцерального жира, через портальную систему напрямую поступает в печень. Это обуславливает непосредственное поступление в печень большого количества СЖК, из них в гепатоцитах синтезируются и откладываются триацилглицериды. Инфильтрация гепатоцитов триацилглицеридами, в свою очередь, приводит к ингибированию сигналов инсулина на уровне инсулинового рецептора, снижению синтеза гликогена и индукции глюконеогенеза [6].

#### Гипергликемия

Печень обеспечивает поступление глюкозы в кровь во время голодания путем глюконеогенеза или гликогенолиза, и эта продукция подавляется инсулином в постпрандиальный период, пока печень чувствительна к инсулину. Инсулин ингибирует глюкозо-6-фосфатазу, которая превращает глюкозо-6-фосфат в глюкозу, и фосфоенол-пируват-карбоксикиназу, ответственную за образование фосфоенол-пирувата. Таким образом, инсулин ингибирует выработку глюкозы печенью. Инсулинорезистентность печеночной ткани означает потерю способности инсулина блокировать выработку глюкозы гепатоцитами в постпрандиальный период, что приводит к постоянной гипергликемии [7]. Кроме того, инсулинорезистентность уменьшает поглощение глюкозы и синтез гликогена в мышечных клетках, вызывая гипергликемию. Глюкоза захватывается гепатоцитами с помощью инсулин-независимого транспортера и превращается в пируват. Последний, в свою очередь, является предшественником ацетил-КоА и малонил-КоА, и превращается в жирные кислоты посредством реакций липогенеза *de novo*.

#### Нарушение секреции адипоцитокинов

При НАЖБП происходит нарушение секреции жировой тканью адипоцитокинов. При этом повышается количество синтезируемых профиброгенных адипоцитокинов и провоспалительных медиаторов (лептин, висфатин, ретинол-связывающий протеин А, хи-

мерин, резистин, ИЛ-6,8), и в то же время уровень антиатерогенных адипоцитокинов снижается (адипонектин, оментин).

*Лептин* – многофункциональный гормон, секретлируемый преимущественно адипоцитами белой жировой ткани, является продуктом экспрессии гена ожирения, участвует в регуляции энергетического обмена и массы тела, влияет на процессы ангиогенеза, гемопозза, фиброгенеза, на воспаление и иммунные реакции. В исследованиях продемонстрировано влияние лептина на процессы фиброгенеза в печени. Лептин обладает профиброгенным действием: способствует усилению выработки проколлагена I типа и трансформирующего фактора роста  $\beta$ , усиливает фагоцитарную активность и выработку цитокинов печеночными макрофагами, стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов и продукцию ими активных форм кислорода [8]. Вдобавок лептин играет важнейшую роль в усугублении неалкогольного стеатогепатита и атеросклероза. Лептин совместно с инсулинорезистентностью подавляет синтез адипонектина, синтеза оксида азота и служит предикторами ССЗ [9].

*Адипонектин* – белок, который синтезируется жировой тканью и выполняет ряд протективных функций: противовоспалительную, противодиабетическую, ангио- и кардиопротективную. Адипонектин обладает различными эффектами: увеличивает окисление СЖК в печени, активируя АМФ-зависимую протеинкиназу и взаимодействуя с рецепторами, активирующими пролиферацию пероксисом- $\alpha$ ; повышает захват глюкозы в скелетных мышцах, сокращает продукцию глюкозы печенью, стимулирует секрецию инсулина, воздействует на чувствительность к инсулину как за счет прямой стимуляции фосфорилирования тирозина инсулинового рецептора I типа, так и опосредованно – через увеличение окисления СЖК в печени [10]. Протективное действие адипонектина в отношении развития атеросклероза реализуется через подавление сосудистого воспаления, торможение адгезии моноцитов к эндотелию, блокирование трансформации макрофагов в пенистые клетки, снижение пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и экспрессии молекул адгезии, E-селектина, а также продукции ФНО- $\alpha$  макрофагами. Эти эффекты в комплексе и обуславливают его антиатерогенное действие, обнаружено, что уровень адипонектина у больных с НАЖБП низкий [11].

*Фетуин-А* – многофункциональный протеин, который синтезируется в печени и секретируется в кровоток. Он является эндогенным ингибитором тирозинкиназы инсулинового рецептора в скелетных мышцах и печени, приводит к развитию инсулинорезистентности. Фетуин-А действует как эндогенный лиганд Toll-4-подобных рецепторов, таким образом, усиливая как инсулинорезистентность, так и воспаление. Высокий уро-

вень фетуина-А ассоциируется с инсулинорезистентностью, атерогенной дислипидемией, высоким уровнем провоспалительных цитокинов и пониженным уровнем адипонектина. Однако этот гликопротеин ингибирует эктопическую кальцификацию, и снижение его уровня может усиливать процессы кальцификации в бляшках. Также фетуин-А является ингибитором трансформирующего фактора роста, мощного профиброгенного фактора, способствующего развитию фиброза в печени и артериях. Таким образом, роль фетуина-А в патогенезе НАЖБП и атеросклероза остается противоречивой [9].

### НАЖБП как маркер эктопической аккумуляции липидов и субклинического воспаления

Пациенты с НАЖБП имеют высокий риск как ишемической болезни сердца, так и инсульта [12]. Возможными механизмами сердечно-сосудистого риска, индуцированного НАЖБП, являются оксидативный стресс, воспаление, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция и продукция провоспалительных цитокинов [13]. Такие факторы риска, как артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение, сахарный диабет 2 типа, часто сосуществуют с НАЖБП, способствуя повышению сердечно-сосудистого риска у этих пациентов [14, 15].

### Атерогенная дислипидемия

При НАЖБП внутрипеченочная аккумуляция липидов возникает в результате нарушений липидного обмена – это повышенное поступление в гепатоциты СЖК и синтез липопротеинов очень низкой плотности, а также уменьшение окисления СЖК и экспорта триглицеридов [16, 17]. При НАЖБП дислипидемия характеризуется повышенным уровнем триглицеридов, уменьшением содержания липопротеинов высокой плотности и увеличением количества малых плотных частиц липопротеидов низкой плотности (ЛПНП-частиц), так называемая «атерогенная липидная триада» [18, 19]. Атерогенная дислипидемия, вызванная НАЖБП, повышает сердечно-сосудистый риск, так как эти липидные нарушения независимо связаны с сердечно-сосудистой заболеваемостью и/или смертностью [20]. Потенциальные патофизиологические механизмы развития дислипидемии при НАЖБП включают следующие процессы:

- повреждение митохондрий продуктами  $\beta$ -пероксисомного окисления жирных кислот;
- повышение синтеза эндогенных жирных кислот или уменьшение высвобождения их из печени и утилизации;
- нарушение высвобождения триацилглицеридов из клеток печени в форме ЛПНП [21].

Особого внимания в патогенезе дислипидемии при НАЖБП заслуживает уменьшение выведения ХС с желчью из-за дефектов печеночных ферментов холестерол-7 $\alpha$ -гидроксилазы (CYP7A1) и стерол-27-гидроксилазы (CYP27A1), которые регулируют превращение ХС в желчные кислоты. В результате ХС не превращается в желчные кислоты, а аккумулируется в печени, что способствует стеатозу. Патология ядерного фарнезоидного X рецептора (FXR) также представляет огромный научный интерес. Активация FXR первичными (гидрофобными) желчными кислотами приводит к угнетению синтеза желчных кислот посредством короткого гетеродимерного белка (SHP, short heterodimer partner), который, в свою очередь, ингибирует транскрипцию гена CYP7A1. Однако одновременно с угнетением синтеза желчных кислот, FXR индуцирует экспрессию транспортеров, ответственных за выведение желчных кислот из гепатоцитов и энтероцитов. Следует отметить, что на данное патогенетическое звено воздействует урсодезоксихолевая кислота (УДХ), которая является более слабым стимулятором экспрессии FXR по сравнению с первичными желчными кислотами. За счет этого УДХК увеличивает синтез и выделение желчи в кишечник, снижает всасывание желчных кислот в кишечнике, уменьшая их концентрацию в гепатоцитах, а, следовательно, и уменьшая накопление липидов в печени [22]. Холеретический эффект УДХК (Урсосан) включает: вытеснение пула токсичных гидрофобных желчных кислот за счет конкурентного захвата рецепторов в подвздошной кишке; стимуляцию эозицитоза в гепатоцитах путем активации Са-зависимой L-протеинкиназы, что уменьшает концентрацию гидрофобных желчных кислот; индуцирование бикарбонатного холереза, что усиливает выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник; стимуляцию различных белков холеретического транспорта, стимулируя, таким образом, экскрецию желчных кислот с желчью [23]. Умеренное гиполлипидемическое действие УДХК реализуется также через FXR, так как его стимуляция увеличивает количество ядерных пероксисомных пролифератор-активируемых рецепторов альфа (PPAR $\alpha$ ), рецепторов липопротеидов очень низкой плотности и усиливает активность липопротеидлипазы сыворотки крови [24].

Повышенные концентрации малых плотных ЛПНП-частиц представляют собой фактор риска ССЗ у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом. НАЖБП была независимо связана с повышенным количеством малых плотных ЛПНП-частиц [25]. Липопротеин (а) так же повышает риск ССЗ независимо от других факторов [26]. На данный момент имеется ограниченное количество сведений об уровне липопротеина (а) у пациентов с НАЖБП. В 2-х исследованиях у пациентов с НАЖБП была выявлена обратно про-

порциональная связь с повышенными концентрациями липопротеина (а) [27,28]. Однако необходимы дальнейшие исследования для установления взаимосвязи между НАЖБП и липопротеином (а). Несколько аполипопротеинов, включая Апо А4, Апо А5, Апо С3 и Апо Е, могут влиять на липидный обмен при НАЖБП [29]. При этом полиморфизмы генов аполипопротеинов были обнаружены у пациентов с НАЖБП [30,31].

### Увеличение толщины комплекса интима-медиа

НАЖБП ассоциируется с субклиническим атеросклерозом, критериями которого являются повышение артериальной жесткости, нарушение потоко-опосредованной вазодилатации и увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, о чем сообщается в недавнем мета-анализе [32]. Толщина комплекса интима-медиа – достоверный показатель субклинического атеросклероза [33] и «зеркало» прогрессии атеросклероза у больных с НАЖБП. Наблюдательные исследования подтверждают, что НАЖБП ассоциируется с увеличением толщины комплекса интима-медиа и каротидными бляшками как у детей, так и у взрослых [34]. По данным некоторых исследований, применение УДХК в дозе 15 мг/кг/сутки в течение 6 месяцев у пациентов с НАСГ приводило к уменьшению толщины комплекса интима-медиа [35]. Интересно, что регрессия НАЖБП также приводит к уменьшению роста толщины комплекса интима-медиа [36].

### Висцеральный жир

Висцеральная жировая ткань – важный показатель содержания жира в печени, потому что СЖК, которые высвобождаются при липолизе резистентной к инсулину жировой ткани, являются основным источником для синтеза триацилглицеридов при НАЖБП. Более того, «портальная гипотеза» предполагает, что увеличение липолиза висцеральной жировой ткани при инсулинорезистентности приводит к повышению притока СЖК через портальную вену в печень, в результате чего происходит аккумуляция жира в печени.

Висцеральная жировая ткань также является своеобразным эндокринным органом, секретируя адипоцитокينات и гормоны, влияющие на воспаление, инсулинорезистентность и накопление жира в печени. Гипертрофия жировых клеток, инфильтрация макрофагами жировой ткани приводят к воспалению, а увеличение липолитической активности жировой ткани и ее гипоксия – к инсулинорезистентности. Воспаленная жировая ткань вырабатывает провоспалительные медиаторы и адипоцитокينات, которые способствуют развитию ССЗ. Однако некоторые исследователи придерживаются точки зрения, что именно печеночный жир, а не висцеральная жировая ткань является основным

предиктором развития инсулинорезистентности независимо от ожирения, висцеральной жировой ткани и уровня адипоцитокинов плазмы. Поэтому НАЖБП может считаться более чувствительным маркером патологической дисфункции жировой ткани, чем только масса висцерального жира.

Говоря о роли висцеральной жировой ткани в патогенезе НАЖБП, следует упомянуть исследование, в котором М. Mueller и соавт. [37] изучали влияние урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) на взаимодействие между метаболизмом липидов в печени и висцеральной жировой ткани у пациентов с морбидным ожирением. УДХК увеличивала утилизацию печеночного ХС, противодействовала эффектам липотоксичности, приводила к достоверному снижению уровней печеночных аминотрансфераз, общего холестерина, ЛПНП, триацилглицеридов, токсичных жирных кислот в печени и жировой ткани.

### Эпикардиальный жир

Эпикардиальный жир – новый маркер сердечно-сосудистых заболеваний [34], связан с распространенностью и тяжестью НАЖБП [38]. Отчетливая взаимосвязь между эпикардиальным жиром, степенью жирового гепатоза и ранним развитием атеросклероза была замечена только у пациентов с ожирением и НАЖБП, причем как взрослого, так и детского возраста [39, 40]. Кроме того, недавно была обнаружена корреляция между эпикардиальным жиром, артериальной жесткостью и фиброзом печени у пациентов с НАЖБП [41, 42]. На сегодняшний день эпикардиальный жир рассматривается как паракринная ткань, продуцирующая адипоцитокины, которые способствуют развитию воспаления в печени, сосудах и миокарде [39]. Показано, что эпикардиальный жир толщиной >6 мм отражает очень высокий риск тяжелого поражения печени и сосудов у пациентов с НАЖБП [43].

### Заключение

Предположение о том, что НАЖБП увеличивает сердечно-сосудистый риск основано на том, что пациенты с НАЖБП имеют более выраженные проявления атеросклероза, чем пациенты без нее. Кроме того, прогрессирование НАЖБП до неалкогольного стеатогепатита или цирроза приводит к ускорению атерогенных процессов у таких больных. Основными механизмами повышения сердечно-сосудистого риска, индуцированного НАЖБП, служат оксидативный стресс, субклиническое воспаление, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция и нарушение секреции адипоцитокинов. Учитывая все вышесказанное, можно рассматривать НАЖБП как дополнительный фактор риска ССЗ.

**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 provided PRO.MED.CS Praha a.s., but it did not affect his own opinion of the authors.

## References / Литература

1. Demir M, Lang S, Steffen HM. Nonalcoholic fatty liver disease - current status and future directions. *J Dig Dis.* 2015;16(10):541-57. doi: 10.1111/1751-2980.12291.
2. Masarone M, Federico A, Abenavoli L, et al. Non alcoholic fatty liver: epidemiology and natural history. *Rev Recent Clin Trials.* 2014;9(3):126-33. doi: 10.2174/1574887109666141216111143
3. Bhala N, Jouness RI, Bugianesi E. Epidemiology and natural history of patients with NAFLD. *Curr Pharm Des.* 2013;19(29):5169-76. doi: 10.2174/13816128113199990336
4. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:524-30. doi: 10.1016/j.cgh.2011.03.020.
5. Neuschwander-Tetri B.A. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med.* 2017;15(1):45. doi: 10.1186/s12916-017-0806-8.
6. Röss C, Kaser S. Mechanisms of intrahepatic triglyceride accumulation. *World J Gastroenterol.* 2016;22(4):1664-73. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1664.
7. de Castro GS, Calder PC. Non-alcoholic fatty liver disease and its treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids. *Clin Nutr.* 2017 Jan 19. pii: S0261-5614(17)30011-0. doi: 10.1016/j.clnu.2017.01.006.
8. Tilg H, Diehl A, Li Z, et al. Cytokines and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Gut.* 2005;54:303-6. doi: 10.1136/gut.2003.024935
9. Xu X, Lu L, Dong Q et al. Research advances in the relationship between nonalcoholic fatty liver disease and atherosclerosis. *Lipids Health Dis.* 2015 Dec 3;14:158. doi: 10.1186/s12944-015-0141-z.
10. Milner K., Van der Poorten D., Xu A., et al. Adipocyte fatty acid binding protein levels relate to inflammation and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2009;49(6):1926-34. doi: 10.1002/hep.22896.
11. Cnop M., Havel P., Utzschneider K. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasmas lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia.* 2003;46:459-69. doi: 10.1007/s00125-003-1074-z
12. Pisto P, Santaniemi M, Bloigu R, et al. Fatty liver predicts the risk for cardiovascular events in middle-aged population: a population-based cohort study. *BMJ Open.* 2014;4(3):e004973. doi: 10.1136/bmjopen-2014-004973.
13. Nseir W, Shalata A, Marmor A, Assy N. Mechanisms linking nonalcoholic fatty liver disease with coronary artery disease. *Dig Dis Sci.* 2011;56(12):3439-49. doi: 10.1007/s10620-011-1767-y.
14. Zhang QQ, Lu LG. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Dyslipidemia, Risk for Cardiovascular Complications, and Treatment Strategy. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3(1):78-84. doi: 10.14218/JCTH.2014.00037.
15. Azzam H, Malnick S. Non-alcoholic fatty liver disease - the heart of the matter. *World J Hepatol.* 2015;7(10):1369-76. doi: 10.4254/wjh.v7.i10.1369.
16. Almeda-Valdes P, Altamirano-Barrera A, Méndez-Sánchez N. Insights in non-alcoholic fatty liver disease pathophysiology with lipidomic analyses. *Ann Hepatol.* 2015;14(4):567-9.
17. Röss C, Kaser S. Mechanisms of intrahepatic triglyceride accumulation. *World J Gastroenterol.* 2016;22(4):1664-73. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1664.
18. Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2007;30:2119-21. doi: 10.2337/dc07-0349
19. Radu C, Grigorescu M, Crisan D, et al. Prevalence and associated risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in hospitalized patients. *J Gastrointest Liver Dis.* 2008;17:255-60.
20. Tenenbaum A, Klempfner R, Fisman EZ. Hypertriglyceridemia: a too long unfairly neglected major cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:159. doi: 10.1186/s12933-014-0159-y.
21. Polyzos SA, Aronis KN, Kountouras J, et al. Circulating leptin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2016;59(1):30-43. doi: 10.1007/s00125-015-3769-3.
22. Drapkina O.M., Korneeva O.N. Continuum of non-alcoholic fatty liver disease: from hepatic steatosis to cardiovascular risk. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(4):424-9. (In Russ.) [Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(4):424-429]. doi: HYPERLINK"http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429" 10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429
23. Kazuyulin A.N. Place of ursodeoxycholic acid in the therapy of non-alcoholic fatty liver disease at different stages of the disease: steatosis, steatohepatitis, fibrosis / cirrhosis. *Russkij Medicinskij Zhurnal.* 2017;17:1248-57. (In Russ.) [Казулин А.Н. Место урсодезоксихолевой кислоты в терапии неалкогольной жировой болезни печени на разных стадиях заболевания: стеатоз, стеатогепатит, фиброз/цирроз. Русский Медицинский Журнал. 2017;17:1248-57].
24. Ivashkin V.T. Nuclear receptors and liver pathology. Part 2. *Rossiiskij Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii i Koloproktologii.* 2010;4:7-15. (In Russ.) [Ивашкин В.Т. Ядерные рецепторы и патология печени. Часть 2. Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии и Колопроктологии. 2010;4:7-15].
25. Sugino I, Kuboki K, Matsumoto T, et al. Influence of fatty liver on plasma small, dense LDL- cholesterol in subjects with and without metabolic syndrome. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18(1):1-7. doi: 10.5551/jat.5447
26. Kassner U, Schlabs T, Rosada A, Steinhagen-Thiessen E. Lipoprotein(a)—An independent causal risk factor for cardiovascular disease and current therapeutic options. *Atheroscler Suppl.* 2015;18:263-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.039.
27. Lee S, Jin Kim Y, Yong Jeon T, et al. Obesity is the only independent factor associated with ultrasound-diagnosed non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional case-control study. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41(5):566-72. doi: 10.1080/00365520500319591
28. Yang MH, Son HJ, Sung JD, et al. The relationship between apolipoprotein E polymorphism, lipoprotein (a) and fatty liver disease. *Hepatogastroenterology.* 2005;52(66):1832-5.
29. Wu CL, Zhao SP, Yu BL. Intracellular role of exchangeable apolipoproteins in energy homeostasis, obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2015;90(2):367-76. doi: 10.1111/brv.12116.
30. Tilg H, Moschen A. Update on nonalcoholic fatty liver disease: genes involved in nonalcoholic fatty liver disease and associated inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13(4):391-6. doi: 10.1097/MCO.0b013e32833a87cc.
31. Forte TM, Sharma V, Ryan RO. Apolipoprotein A-V gene therapy for disease prevention / treatment: a critical analysis. *J Biomed Res.* 2016;30(2):88-93. doi: 10.7555/JBR.30.20150059.
32. Bonci E, Chiesa C, Versacci P, et al. Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Subclinical Cardiovascular Changes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2015;2015:213737. doi: 10.1155/2015/213737.
33. Valbusa F, Bonapace S, Grillo C, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With Higher 1-year All-Cause Rehospitalization Rates in Patients Admitted for Acute Heart Failure. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(7):e2760. doi: 10.1097/MD.0000000000002760.
34. Talman AH, Psaltis PJ, Cameron JD, et al. Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2014;4(6):416-29. doi: 10.3978/j.issn.2223-3652.2014.11.05.
35. Ozel Coskin B.D., Yucesov M., Gursoy 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. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(2):142-9. doi: 10.1097/MEG.0000000000000264.
36. Bhatia L, Scorletti E, Curzen N, et al. Improvement in nonalcoholic fatty liver disease severity is associated with a reduction in carotid intima-media thickness progression. *Atherosclerosis.* 2016;246:13-20. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.028.
37. Mueller M., Thorrel 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.
38. Petta S, Argano C, Colomba D, et al. Epicardial fat, cardiac geometry and cardiac function in patients with non-alcoholic fatty liver disease: association with the severity of liver disease. *J Hepatol.* 2015;62(4):928-33. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.030.
39. Alp H, Karaarslan S, Selver Ekioglu B, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk in obese children and adolescents. *Can J Cardiol.* 2013;29(9):1118-25. doi: 10.1016/j.cjca.2012.07.846.
40. Iacobellis G, Barbarini G, Letizia C, Barbaro G. Epicardial fat thickness and nonalcoholic fatty liver disease in obese subjects. *Obesity.* 2014;22(2):332-6. doi: 10.1002/oby.20624.
41. Sunbul M, Agirbasli M, Durmus E, et al. Arterial stiffness in patients with non-alcoholic fatty liver disease is related to fibrosis stage and epicardial adipose tissue thickness. *Atherosclerosis.* 2014;237(2):490-3. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.004.
42. Petta S, Argano C, Colomba D, et al. Epicardial fat, cardiac geometry and cardiac function in patients with non-alcoholic fatty liver disease: association with the severity of liver disease. *Journal of Hepatology.* 2015;62(4):928-33. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.030.
43. Fracanzani AL, Pisano G, Consonni D, et al. Epicardial Adipose Tissue (EAT) Thickness Is Associated with Cardiovascular and Liver Damage in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS ONE.* 2016;11(9):e0162473. doi:10.1371/journal.pone.0162473.

### About the Authors:

**Oksana M. Drapkina** – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for Preventive Medicine  
**Adel A. Yafarova** – 6-th Year Student, Center for Innovative Programs "Medicine of the Future", I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

### Сведения об авторах:

**Драпкина Оксана Михайловна** – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор НМИЦ ПМ  
**Яфарова Адель Айратовна** – студентка 6 курса, Центр инновационных программ «Медицина будущего», Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

# Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью

Николай Игоревич Стуклов\*

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

В статье рассматриваются проблемы дефицита железа и анемии при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Представлен обзор литературы по эпидемиологии, этиологии и патогенезу анемии в этой категории больных. Приводятся различные опубликованные данные по влиянию анемии на прогноз ХСН. Обсуждается роль дефицита железа в развитии анемии, особенности его диагностики и влияния на течение ХСН. Автор объясняет роль различных железодефицитных синдромов в развитии анемии при указанной патологии, доказывает существенное преобладание смешанных форм дефицита железа, таких как железодефицитная анемия в сочетании с анемией хронической болезни, которые связаны не столько с абсолютным дефицитом железа, сколько с системной воспалительной реакцией. В статье описаны все существующие подходы к лечению дефицита железа и анемии у больных ХСН. Приводятся как положительные, так и отрицательные результаты использования классических пероральных препаратов железа, внутривенной ферротерапии, изолированного и сочетанного применения рекомбинантного человеческого эритропоэтина. Автор обсуждает причины неудач в лечении анемии и отсутствие выраженного влияния на клинические проявления ХСН при применении стандартных подходов в лечении. Как возможность более эффективной коррекции дефицита железа и анемии у больных ХСН, предлагаются новые препараты липосомального (сукросомального) железа для перорального применения. Приводятся последние, крайне обнадеживающие клинические результаты применения новой лекарственной формы при лечении дефицита железа и анемии у указанной группы больных.

**Ключевые слова:** железодефицитные синдромы, анемии при хронической сердечной недостаточности, дефицит железа при хронической сердечной недостаточности.

**Для цитирования:** Стуклов Н.И. Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(5):651-660. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-651-660

## Iron Deficiency and Anemia in Patients with Chronic Heart Failure

Nikolai I. Stuklov\*

People's Friendship University of Russia (RUDN University). Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia

Problems of iron deficiency and anemia in chronic heart failure (CHF) are discussed in the article. A review of the literature on the epidemiology, etiology and pathogenesis of anemia in this category of patients is presented. Various published data on the effect of anemia on the prognosis of CHF are given. The role of iron deficiency in the development of anemia, the features of its diagnosis and influence on the course of CHF are discussed. The author explains the role of various iron deficiency syndromes in the development of anemia in CHF, suggests a significant predominance of mixed forms of iron deficiency, such as iron deficiency anemia in combination with anemia of chronic disease, which are associated not so much with absolute iron deficiency as with systemic inflammatory response. All the existing approaches to the treatment of iron deficiency and anemia in patients with CHF are presented. The positive and negative results of the use of classical oral iron preparations, intravenous forms, isolated and combined use of recombinant human erythropoietin are presented. The author discusses the reasons for the failure in the treatment of anemia and the absence of a pronounced effect on the clinical manifestations of CHF in the application of standard approaches in treatment. As a possibility of more effective correction of iron deficiency and anemia in patients with CHF, new preparations of liposomal (sucrosomal) iron for oral administration are offered. The last extremely encouraging clinical results of the use of a new iron formulation in the treatment of iron deficiency and anemia in this group of patients are given.

**Keywords:** iron deficiency syndromes, anemia in chronic heart failure, iron deficiency in chronic heart failure.

**For citation:** Stuklov N.I. Iron Deficiency and Anemia in Patients with Chronic Heart Failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(5):651-660. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-651-660

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

## Введение

В литературе давно обсуждается негативное влияние анемии на течение и исходы хронической сердечной недостаточности (ХСН). Доказана тесная связь между этими синдромами, причем до сих пор дискутируется роль первичного этиологического фактора. Описано множество механизмов развития анемии при ХСН, по-

казана более высокая ее частота при наличии сопутствующей хронической почечной недостаточности и сахарного диабета. В качестве основных патогенетических направлений рассматриваются нефрогенный, воспалительный, постгеморрагический характер анемии, нарушения всасывания микроэлементов, гемодилуция. Однако наиболее значение в настоящее время отводится фактору железодефицита, который, помимо нарушения кроветворения, приводит к снижению работоспособности сердечной мышцы.

Received / Поступила: 11.09.2017

Accepted / Принята в печать: 10.10.2017

При исследовании литературных источников, описывающих анемию у больных ХСН, обращает на себя внимание несоответствие классического представления о дефиците железа и используемых диагностических критериев и подходов к лечению.

Указанные обстоятельства позволяют предположить, что проблема анемии и дефицита железа при ХСН является многофакторной, требует разработки и проведения уникальных диагностических и лечебных мероприятий, тем более, что доказан выраженный положительный клинический эффект успешной коррекции анемии в этой категории пациентов.

В настоящей работе проанализированы публикации, посвященные проблемам анемии и дефицита железа при хронической сердечной недостаточности, по наиболее доступным отечественным (РИНЦ) и зарубежным (PubMed) базам данных, начиная с 2000 г. Данный временной интервал характеризуется открытием в 2000 г. основного железорегуляторного белка гепцидина, что определило значимые изменения в понимании механизмов регуляции метаболизма железа в последующие годы. Помимо указанных научных работ исследованы фундаментальные и наиболее значимые, по мнению автора, публикации более раннего периода, не имеющие современных аналогов.

### **Абсолютный дефицит железа и анемия**

Дефицит железа или сидеропения – это полиэтиологическое состояние, связанное с абсолютным дефицитом этого элемента в организме. Основные причины: вегетарианство (нарушение поступления), подростковый возраст (повышенное потребление), наличие хронических заболеваний кишечника (нарушение всасывания) или заболеваний женской репродуктивной системы, связанных с кровопотерей (большая потеря железа). Крайней стадией дефицита железа является железodefицитная анемия (ЖДА), то есть нарушение образования гемоглобина с развитием анемии из-за отсутствия в организме нужного количества металла [1].

Анемия устанавливается при концентрации гемоглобина менее 130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин. Далеко не все анемии являются железodefицитными [2], диагноз ЖДА можно устанавливать только при наличии сочетания следующих характеристик: анемия с гипохромией и микроцитозом эритроцитов, абсолютный дефицит железа, доказанный не только низким показателем сывороточного железа <12 мкмоль/л, но и ферритином сыворотки <20 мкг/л с низким коэффициентом насыщения трансферрина железом <17-20% с обязательным наличием доказанной причины развития ЖДА [1, 3].

### **Эпидемиология и клиническое значение анемии при ХСН** **Распространенность анемии среди больных ХСН**

Множеством авторов определена крайне высокая частота анемию у кардиологических больных, связанная с тяжестью сердечной недостаточности. По разным данным анемия встречается от 15-17% до 48-55% пациентов, составляя около 25% у стационарных больных [4-7]. Распространенность анемии увеличивается с возрастанием функционального класса ХСН: от 8-33% при I-II до 19-68% при III-IV, причем при IV функциональном классе частота анемии может достигать 80% [5, 8-12].

### **Значение анемии для больных ХСН**

При снижении содержания гемоглобина с явлениями системной гипоксии, с одной стороны, развивается стойкая ишемия миокарда [7], с другой – отмечаются значимые гемодинамические изменения, которые приводят к постепенному развитию гипертрофии миокарда, дилатации камер сердца с развитием относительной клапанной недостаточности, что ухудшает прогноз заболевания [6, 13, 14]. Во многих исследованиях показано, что анемия является независимым фактором, ухудшающим качество жизни, увеличивающим риск повторной госпитализации и смертности при ХСН [15, 16]. В крупном систематическом обзоре 153180 пациентов с ХСН отмечено 48% летальности в течение полугода у больных с анемией, по сравнению с 29,5% без анемии (скорректированное отношение риска 1,46) [16]. Причем, каждое уменьшение гематокрита на 1% у больных с выраженной анемией и ХСН увеличивает риск смерти на 11% [17].

### **Связь анемии и тяжести ХСН**

Доказана связь тяжести анемии, увеличения функционального класса ХСН и неблагоприятного исхода заболевания. Так, средние показатели гемоглобина при I-II функциональном классе, как правило, соответствуют легкой анемии, а при III-IV – умеренной, что значительно влияет на клинические проявления ХСН [14, 18, 19]. Соотношение смертности для пациентов с легкой анемией по сравнению с пациентами без анемии составляло 1,27 ( $p < 0,001$ ), при умеренной анемии – 1,48 ( $p < 0,001$ ) и при тяжелой анемии – 1,82 ( $p < 0,001$ ) [20].

В связи с вышесказанным становится совершенно понятным, почему стоимость лечения больных ХСН существенно возрастает при наличии анемии, причем, разница достигает 19,9% [21].

## **Этиология и патогенез анемии при ХСН**

### **Роль почечной недостаточности и сахарного диабета в развитии анемии**

Наиболее обсуждаемой причиной развития анемии у этой категории пациентов является хроническая болезнь почек (ХБП), при которой риск смерти больных выше по сравнению с нормальной выделительной функцией [22]. Застойная сердечная недостаточность, снижение перфузионного давления в почечной артерии из-за уменьшения сердечного выброса, нарушения функционирования ренин-ангиотензивной системы с угнетением внутрпочечной гемодинамики и ишемия ткани почек приводят к хроническому повреждению юкстагломерулярного аппарата и снижению продукции эндогенного эритропоэтина. Гиперпродукция альдостерона также является причиной увеличения реабсорбции натрия и воды в дистальных канальцах почек, что обуславливает увеличение объема циркулирующей плазмы, снижение гематокрита и появление клинических и лабораторных признаков гемодилюции [8]. В одной из работ была доказана непосредственная связь почечной недостаточности и анемии: у больных с анемией клиренс креатинина менее 60 мл/мин был у 69,8%, а без анемии – только у 37,9% ( $p < 0,001$ ) [22]. Риск смерти при сочетании ХБП и ХСН с анемией значительно выше, чем без нее [23]. Таким образом, сочетание ХСН, ХБП и анемия является довольно часто встречающимся в медицине событием и описывается в литературе как «Синдром кардиоренальной анемии» [13, 24, 25].

Неоспорима связь сахарного диабета и анемии при ХСН. Доказано, что нарушенная функция почек и сопутствующий сахарный диабет являются факторами, не только усугубляющими течение сердечной недостаточности, но и увеличивающими вероятность развития анемии [26]. Развитие микроангиопатии приводит к нарушению выделительной системы и повреждению эритропоэтинпродуцирующих клеток в почках и снижению абсорбции микроэлементов в желудочно-кишечном тракте, что увеличивает частоту анемии до 33,3% в указанной группе пациентов [27, 28].

### **Алиментарный фактор**

Само по себе нарушение всасывания железа и других элементов, незаменимых для кроветворения, также считается одним из ведущих механизмов снижения продукции гемоглобина. Нарушение кровоснабжения стенок кишечника приводит к сдвигам секреторно-абсорбционных свойств и неспецифическому снижению биодоступности всех продуктов, поступающих из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в кровь [5, 29]. Доказано достоверное снижение показателей гемоглобина в зависимости от удельного веса потерь белка в тонкой кишке [5, 6]. Некоторые авторы, исследуя характери-

стики анемии при ХСН, помимо дефицита железа обнаруживали небольшое количество пациентов с В12-дефицитной (9,4%) и фолиеводефицитной анемиями (15,1%), что также не позволяет исключать фактор мальабсорбции как причины анемии в этой группе больных [26].

### **Роль системного воспалительного процесса**

Нарушение поступления железа в кровь, связанное как со снижением абсорбции из ЖКТ, так и с депонированием в органах ретикулоэндотелиальной системы (костный мозг, печень, селезенка) является важнейшим механизмом снижения гемоглобина при анемии хронической болезни (АХБ). Многие авторы доказали присутствие высоких концентрация фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и С-реактивного белка (СРБ) в этой группе больных, посредством которых реализуются как минимум три механизма развития АХБ [1, 5, 30, 31]. Снижение сывороточного железа связано с увеличением продукции гепцидина, обладающего бактерицидными свойствами и являющегося важнейшим селективным регулятором метаболизма железа. Синтез гепцидина регулируется действием интерлейкина-6 через изменение активности универсальной тирозинкиназы STAT в клетках печени. Повышенное содержание гепцидина в крови приводит к деградации ферропортина на мембране клеток, что обуславливает накопление железа в клетках кишечника, печени, селезенки и развитию сидеропенического кроветворения [1]. Другой наиболее важный механизм развития АХБ связан с непосредственным подавлением кроветворения. Воздействие медиаторов воспаления на ткань почек приводит к снижению выработки фактора, индуцированного гипоксией, что в свою очередь нарушает адаптацию организма к гипоксии: уменьшается выработка эритропоэтина, снижается активность неоангиогенеза и т.д. Эти процессы приводят, с одной стороны, к гипоплазии эритроидного ростка, с другой – к нарушению кровоснабжения жизненно важных органов и развитию ишемии костного мозга, сердца, почек и т.д. Наконец, через активацию Т-клеточного звена иммунитета провоспалительные цитокины стимулируют гемолиз предшественников и зрелых эритроцитов, что усугубляет течение анемии [5, 6]. По опубликованным данным АХБ является наиболее распространенной причиной анемии и выявляется у 58% больных ХСН [4, 15].

### **Лекарственные взаимодействия**

Помимо общих неспецифических механизмов развития анемии доказана существенная роль лекарственных препаратов в развитии алиментарного дефицита железа в этой категории больных. Так, регулярное использование ингибиторов протонной помпы и ан-

тагонистов H<sub>2</sub>-рецепторов подавляет абсорбцию железа в ЖКТ, приводя к развитию дефицита железа [32, 33]. Отмечена негативная роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в развитии анемии в связи с подавлением продукции эритропоэтина [34, 35], высокая частота желудочно-кишечных кровотечений при приеме нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и антиагрегантов [36].

### **Характеристика анемии при ХСН**

Учитывая множество известных факторов, ограничивающих кроветворение при ХСН, следует понимать, что в каждом индивидуальном случае с той или иной выраженностью клинических проявлений заболевания, анемии будут различаться по своим морфологическим и лабораторным характеристикам. Наиболее часто при ХСН выявляются нормоцитарные (58,5%), реже – микроцитарные и макроцитарные анемии (24,5% и 17% больных, соответственно) [26]. Однако следует понимать, что все эти изменения не могут быть следствием одного патогенетического механизма, поэтому такие анемии нельзя относить только к ЖДА, АХБ и другим конкретным заболеваниям. Такие определения возможны для принятия решения об основном терапевтическом воздействии, чтобы обосновать планируемое лечение, хотя в современной литературе, в основном, встречается указание на конкретные синдромы, позволяющие проводить направленное вмешательство на устранение конкретного патологического агента.

Из основных возможных гематологических синдромов, связанных с ХСН, медикаментозное воздействие на которые доказало свою эффективность, следует выделить неадекватную продукцию эндогенного эритропоэтина и дефицит железа. Наибольшее внимание при описании механизмов развития анемии при ХСН в настоящее время уделяется именно дефициту железа. Это связано с тем, что мальабсорбция, депонирование железа, хроническая кровопотеря из ЖКТ, характерная для пациентов, находящихся на длительном лечении НПВС, приводят к снижению поступления этого элемента в кровь и являются причиной не только железодефицитного кроветворения, но и сидеропении тканей, которая считается самостоятельным независимым фактором плохого прогноза ХСН [26].

### **Патофизиология, эпидемиология и клиническое значение дефицита железа при ХСН**

#### **Роль дефицита железа в развитии ХСН**

Помимо синтеза гемоглобина в эритрокариоцитах и миоглобина в мышцах, железо также требуется для функционирования специальных белков цитохромов, находящихся в митохондриях всех клеток организма. Многие реакции с участием железа, так или иначе, свя-

заны с транспортом и хранением кислорода, выработкой энергии, что делает особо чувствительными к его недостатку все активно метаболизирующие и пролиферирующие ткани, в том числе – костный мозг, миокард, эпителий и слизистые оболочки. В ряде публикаций показано нарушение строения и функционирования миокарда (аномальная структура саркомера и нарушение митохондриального переноса электронов миокарда) у крыс с индуцированным дефицитом железа [15, 37, 38]. Похожие изменения касаются и поперечно-полосатой мускулатуры скелета, связанные с деградацией миоглобина и снижением запаса кислорода в клетках, что проявляется выраженной слабостью и снижением толерантности к физической нагрузке, усугубляя течение и увеличивая функциональный класс ХСН [1, 15]. Так, у железодефицитных крыс продолжительность ходьбы увеличивалась в 6-10 раз за 15-18 часов после терапии декстраном железа, что является убедительным доказательством того, что этот элемент является незаменимым кофактором работоспособности мышечной ткани [15, 39].

Помимо нарушения гемоглобинообразования, отрицательного влияния на работу миокарда, скелетной мускулатуры, дефицит железа доказанно изменяет активность нейтрофилов, Т-лимфоцитов, макрофагов, что приводит к увеличению количества хронических инфекций и выраженности проявлений АХБ у больных ХСН [1].

#### **Эпидемиология дефицита железа у больных ХСН**

Частота дефицита железа отличается у больных ХСН в зависимости от наличия или отсутствия анемии, от метода диагностики этого состояния. Наиболее точным методом определения дефицита железа является пункция костного мозга с подсчетом количества сидеробластов, который, однако, не может быть использован в повседневной практике, так как является инвазивным, высокотехнологичным и дорогостоящим [1]. В проведенных исследованиях с использованием морфологического исследования кроветворных клеток встречаемость дефицита железа составила от 24 до 78%, причем у женщин несколько чаще, чем у мужчин. Помимо указанных особенностей, дефицит железа у пациентов с ХСН коррелирует с более высоким функциональным классом, более высокими значениями натрийуретического пептида и выраженностью воспаления (повышением СРБ) [40-43].

#### **Значение дефицита железа для больных ХСН**

Дефицит железа является самостоятельным прогностическим фактором плохого исхода ХСН. Доказано, что у больных с дефицитом железа проявления ХСН,

такие как тест 6-минутной ходьбы, не зависели от наличия анемии, и значимо отличались только в группах с дефицитом железа и без него. Измеряемые параметры функционального теста точно коррелировали с показателями насыщения трансферрина железом и значениями ферритина сыворотки [42, 44]. Кроме того, опубликованы данные, что сопутствующий дефицит железа прогнозирует увеличение долгосрочной смертности от всех причин независимо от наличия анемии или этнической принадлежности [34, 35, 40, 45]. У госпитализированных пациентов дефицит железа повышает риск повторной госпитализации в течение 30 дней после выписки, увеличивает вероятность всех причины смерти или нефатальных сердечно-сосудистых событий (острый коронарный синдром, тяжелая аритмия или инсульт) [35, 46, 47].

### **Особенности диагностики дефицита железа у больных ХСН**

Несмотря на то, что дефицит железа имеет важнейшее значение в развитии анемии при ХСН, совершенно неправильно трактовать такие анемии как ЖДА. Так, многие отечественные публикации говорят о частом выявлении ЖДА у данной категории больных [6, 14, 26], а зарубежные коллеги аккуратно трактуют похожие изменения, как дефицит железа, что, на наш взгляд, является единственным правильным решением [15, 44]. Известно как минимум три синдрома, связанных с дефицитом железа: ЖДА, АХБ и функциональный дефицит железа или ЖДА+АХБ. Все эти состояния обозначаются в литературе как железодефицитные синдромы, так как имеют некоторые схожие параметры по морфологии эритроцитов и обмену железа. Для всех железодефицитных синдромов характерен гипо-нормохромный микро-нормоцитарный характер анемии, низкий уровень сывороточного железа и насыщения трансферрина железом, поэтому эти параметры никогда не должны использоваться для подтверждения того или иного варианта железодефицитного синдрома [1]. Если, как уже стало понятно, термином ЖДА обозначаются гипохромные микроцитарные анемии, обусловленные абсолютным дефицитом железа в организме и характеризующиеся показателем ферритина сыворотки <20 мкг/л (некоторые авторы указывают 30 мкг/л) [1, 48, 49], то для АХБ, наоборот, характерны высокие значения ферритина сыворотки >100 мкг/л, ассоциированные с повышенным содержанием медиаторов воспаления (ФНО, ИЛ-6, СРБ) и гепцидина в сочетании с неадекватной продукцией эндогенного эритропоэтина степени тяжести анемии [1, 49]. При использовании эритропоэз стимулирующих агентов (витаминов группы В при лечении мегалобластных анемий или препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рч-ЭПО) при нефрогенной анемии) уско-

ренный эритропоэз часто приводит к относительному дефициту железа и развивается функциональный дефицит железа, характеризующийся ферритином сыворотки менее 100 мкг/л. Такие же параметры ферритина сыворотки (20-100 мкг/л) без стимуляции кроветворения при наличии хронического заболевания, протекающего с системной воспалительной реакцией, трактуются как ЖДА+АХБ, то есть свидетельствуют о наличии стойкой сидеропении в результате как нехватки железа в организме, так и его депонирования [1, 50]. Учитывая многие опубликованные исследования обмена железа у больных ХСН, следует говорить о подавляющем присутствии двух вариантов железодефицитного синдрома – это ЖДА+АХБ и АХБ. Таким образом, среди терапевтов и специалистов в области кардиологии сформировалось собственное мнение о трактовке наличия дефицита железа при ХСН. Так, если ферритин сыворотки <100 мкг/л, то авторы ассоциируют эти состояния с дефицитом железа, если >100 мкг/л – нет [15, 44]. Мало того некоторые исследования показывают, что фактор дефицита железа у кардиологических больных имеет более существенное значение, чем системный воспалительный процесс, так как именно у этой когорты пациентов отмечается низкое содержание гепцидина в крови, нехарактерное для АХБ [51, 52].

### **Использование препаратов железа и рч-ЭПО в лечении анемии при ХСН**

В настоящее время опробировано три основных подхода к лечению анемии при ХСН:

- 1) использование препаратов железа
- 2) введение подкожных инъекций рч-ЭПО
- 3) сочетание этих двух эритропоэзстимулирующих агентов [23].

Наиболее распространенным методом коррекции анемии у кардиологических больных является ферротерапия, причем, исследования в этой области описывают успешное применение как пероральных, так и парэнтеральных препаратов.

### **Пероральные препараты железа**

Результаты широкого использования таблетированных форм классических препаратов железа в литературе трактуются неоднозначно [14]. По некоторым опубликованным данным значимый эффект от приема 150 мг/сут элементарного железа в течение 2-3 нед, связанный с увеличением уровней сывороточного железа и концентрации гемоглобина на 95,5% и 9,8% соответственно, сопровождался улучшением показателей центральной гемодинамики (фракция выброса левого желудочка увеличилась на 32,2%, ударный объем возрос на 51,7%) и ростом толерантности к физической нагрузке на 47,6% [43]. Другие авторы показывают, что использование пероральных средств в течение дли-

тельного времени (до 5 мес) в дозах 60-180 мг/сут приводит к значимому подъему показателей ферритина сыворотки, насыщения трансферрина железом, сывороточного железа и концентрации гемоглобина, хотя не оказывает никаких клинически значимых изменений на течение ХСН. У получивших лечение пациентов не было выявлено никакой разницы в отношении случаев повторной госпитализации, выносливости при физической нагрузке, уровне натрийуретического пептида [53-55]. Кроме того, в недавно представленном проспективном рандомизированном клиническом исследовании (IRON-OUT), где больным назначали 150 мг элементарного железа 2 р/д в течение 16 нед, показано отсутствие влияния лечения на запасы железа и показатели теста 6-минутной ходьбы у пациентов с анемией [56].

### **Внутривенные препараты железа**

Более существенные результаты по сравнению с классическими пероральными препаратами показаны при использовании внутривенной ферротерапии. После проведенного лечения рядом авторов отмечено улучшение эхокардиографических параметров, однако это касалось только пациентов с анемией [57-60]. Результаты другого сравнительного исследования демонстрируют, что парэнтеральная терапия железом улучшала симптомы ХСН (у 50% пациентов, по сравнению с 28%, которые получали плацебо, состояние значительно улучшилось), даже без значительного изменения концентрации гемоглобина от исходного уровня. Такое лечение снизило риск незапланированной госпитализации, привело к увеличению толерантности физической нагрузке и облегчению симптомов ХСН, однако не повлияло на показатели смертности [61]. В связи с доказанным положительным эффектом Европейские рекомендации указывают на целесообразность (класс IIa) применения внутривенных препаратов железа (железа карбоксимальтозат) у декомпенсированных больных ХСН при доказанном дефиците железа (ферритин сыворотки < 100 мкг/л и насыщение трансферрина железом < 20%) [62].

### **Рч-ЭПО в лечении анемии при ХСН**

Изолированное использование рч-ЭПО при анемии, связанной с ХСН, многими авторами считается оправданным, так как помимо стимуляции эритропоэза, данные препараты обладают прямым кардиопротекторным эффектом [63, 64]. Так, было отмечено, что лечение анемии эритропоэтином приводило к достоверному уменьшению темпов развития гипертрофии левого желудочка и снижению кардиоваскулярной летальности [65]. В небольших клинических исследованиях, анализирующих эффективность монотерапии препаратами рч-ЭПО, доказано достоверное снижение функ-

ционального класса ХСН, увеличение фракции выброса левого желудочка, значимое уменьшение дозы диуретиков, снижение числа госпитализаций и улучшение качества жизни больных ХСН [54, 66, 67].

### **Комбинированная терапия стимуляторами эритропоэза**

Другим направлением коррекции анемии и ее последствий у больных ХСН является использование препаратов рч-ЭПО в сочетании с ферротерапией. Несмотря на патогенетическую обоснованность данного подхода к лечению, некоторые публикации говорят об отсутствии преимуществ комбинации эритропоэз стимулирующих агентов по сравнению с монотерапией внутривенными препаратами железа [23]. Другие авторы показывают высокую эффективность препаратов рч-ЭПО и инъекций железа, которая привела к значимому увеличению фракции выброса левого желудочка, что позволило уменьшить число госпитализаций и потребность в диуретиках [17]. Крупное открытое неконтролируемое исследование эффективности подобной схемы лечения у 179 пациентов с тяжелой застойной ХСН, резистентной к терапии диуретиками, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и сердечными гликозидами, показало увеличение гемоглобина с 104,1 до 131 г/л, уменьшение одышки и слабости на 69,7% и 67,4%, увеличение фракции выброса левого желудочка на 7,4%. При этом отмечено уменьшение количества госпитализаций на 96,4% [68]. Аналогичные результаты представлены в опыте лечения анемии у больных ХСН и в других работах [69, 70].

### **Обсуждение классических лекарственных методов лечения анемии у больных ХСН**

Таким образом, в настоящее время существует несколько вариантов лечения анемии при ХСН, однако, учитывая противоречивые результаты и отсутствие унифицированных протоколов, использовать тот или иной метод в рутинной практике не представляется возможным. Тем более что указанные группы лекарственных препаратов не предназначены для решения указанной проблемы.

Так, классические пероральные препараты железа показали себя высоко эффективными при лечении ЖДА, однако доказано, что использование из при лечении ЖДА+АХБ, и, тем более, при АХБ нецелесообразно. Эффективность в этом случае минимальна, а количество побочных эффектов резко возрастает – достигая 25-35% даже при лечении классической ЖДА [1, 71]. Известно, что назначение высоких лечебных доз таблетированного железа (как рекомендовано для ЖДА) уже на следующий день после начала лечения приводит к резкому увеличению синтеза гепцидина, что снижает их биодоступность до нуля и делает их использование край-

не неэффективным [72]. Некоторые авторы предлагают использовать в этих случаях меньшие дозы, что требует, однако дальнейшего изучения [73].

Показания для применения внутривенных препаратов железа – это абсолютный дефицит железа (ферритин сыворотки <20 мкг/л) при необходимости быстрого подъема гемоглобина. То есть, такое лечение в качестве монотерапии показано только больным ЖДА, и не может быть рутинно использовано при латентном дефиците железа (без анемии) или при значениях ферритина сыворотки >20 мкг/л [1, 74]. Случаи анемии со значениями ферритина сыворотки >20 и <100 мкг/л должны сочетаться с низкими значениями насыщения трансферрина железом (<20%), и только тогда, при условии исключения других причин анемии, можно думать об использовании инъекций железа [62]. Поэтому коррекция анемии, ассоциированной с ХСН, с использованием парэнтерального железа может проводиться только в рамках клинических исследований и при наличии добровольного согласия пациента.

Препараты рч-ЭПО одобрены для лечения нефрогенной и раковой анемии. Для использования при другой анемии необходимо доказать наличие неадекватной продукции эндогенного эритропоэтина и исключить другие причины ее развития. Без проведения таких анализов применение рч-ЭПО носит неопределенный клинический характер, и имеет высокие риски тромбозомболических осложнений и существенного подъема артериального давления [75]. Тем более доказано достоверное увеличение фатальных сосудистых событий при нецелевом использовании рч-ЭПО у пациентов без анемии [1, 76].

Из представленного обзора становится понятна важность синдрома дефицита железа для течения и прогноза ХСН, причем, в независимости от наличия анемии, недостаточность этого элемента значимо влияет на функционирование сердечной мышцы. До настоящего времени профилактика и, тем более, лечение дефицита железа связаны с купированием анемии, без наличия которой для рутинной практики из терапевтических средств оправдано использование только пероральных препаратов железа. Причем классические средства, используемые в стандартных терапевтических дозах, не нашли широкого применения в виду своей низкой эффективности и большого количества побочных эффектов.

### **Новые перспективы лечения дефицита железа и анемии при ХСН**

С появлением инновационной пероральной лекарственной формы липосомального (сукросомального) железа Сидерала Форте появилась возможность эффективной и безопасной коррекции дефицита железа при многих хронических заболеваниях [77]. Особенности этой формы обусловлены уникальной систе-

мой всасывания в кишечнике. Механизм абсорбции связан с проникновением в лимфатические протоки на всем протяжении тонкого кишечника, что позволяет значительно повышать уровень сывороточного железа даже в случаях поражения двенадцатиперстной кишки. Имея высокую тропность к трансферрину (в составе содержится пирофосфат трехвалентного железа), молекулы металла полностью связываются с ним, обеспечивая полноценную доставку железа всем клеткам организма независимо от регулирующих патологических воспалительных процессов [78]. Помимо высокой эффективности, сукросомальное железо является более безопасным, так как не проникает и не накапливается в энтероцитах и не вызывает побочных эффектов со стороны ЖКТ [79]. При наличии противопоказаний к классическим пероральным препаратам железа, таким как острые заболевания верхних отделов ЖКТ, лечение можно проводить с помощью Сидерала Форте, который содержит 30 мг элементарного железа в капсуле. Доза должна составлять 1-2 капсулы/сут в зависимости от тяжести анемии и выраженности ее симптомов, длительность лечения определяется теми же показаниями, что и при использовании классических препаратов железа [1, 71, 78, 79].

За последние несколько лет опубликованы работы по использованию Сидерала Форте у больных с раковой анемией, хронической болезнью почек, воспалительными заболеваниями кишечника, при лечении ЖДА, резистентной к другим препаратам железа, описаны случаи успешного применения при непереносимости стандартной ферротерапии [76-85]. В общей сложности речь идет о более чем тысячи пролеченных пациентов. Полученные данные показывают крайне высокую степень безопасности сукросомального железа, а также эффективность, в ряде случаев превышающую классические препараты и сопоставимую с внутривенными лекарственными средствами [80-81].

В ряде работ и сообщений 2017 г. уже представлен опыт использования Сидерала Форте в лечении анемии у больных с ХСН. При использовании сукросомального железа в дозе 30 мг/д в течение 1 мес у 9 пациентов с I-IV функциональными классами ХСН, анемией и дефицитом железа показан значимый лабораторный и клинический эффект уже через мес после начала лечения (табл. 1) [84].

В другом исследовании 10 пациентов II и III функциональных классов ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка менее 40% и дефицитом железа, которые получали Сидерал Форте по 30 мг/д в течение 3 мес, также продемонстрировано улучшение результатов анализов и функциональных тестов (табл. 2) [85].

Представленные данные говорят о выраженном положительном эффекте в виде нормализации обмен-

**Table 1. Results of sucrosomal iron use at 30 mg per day one month after initiation of treatment in patients with chronic heart failure, anemia and iron deficiency (Adapted from: [84])**

**Таблица 1. Результаты применения сукросомального железа по 30 мг/д через мес после начала лечения у больных ХСН, анемией и дефицитом железа (адаптировано из: [84])**

| Параметр                                | До лечения       | Через 1 мес   | p     |
|-----------------------------------------|------------------|---------------|-------|
| Гемоглобин, г/л                         | 103 (96-106)     | 110 (110-116) | 0,008 |
| Сывороточное железо, мкмоль/л           | 24 (17-37)       | 38 (29-100)   | 0,03  |
| Ферритин сыворотки, мкг/л               | 32 (26-51)       | 67 (35-153)   | 0,01  |
| Натрийуретический пептид, нг/л          | 3245 (1675-7892) | 345 (127-624) | 0,01  |
| С-реактивный белок, мг/л                | 26 (11-68)       | 8,4 (2,5-15)  | 0,04  |
| Данные представлены в виде Ме (25%-75%) |                  |               |       |

**Table 2. Results of application of sucrosomal iron to 30 mg per day for 3 months in patients with chronic heart failure and iron deficiency (Adapted from: [85])**

**Таблица 2. Результаты применения сукросомального железа по 30 мг/д в течение 3 мес у больных ХСН и дефицитом железа (адаптировано из: [85])**

| Параметр                        | До лечения | Через 3 мес | p     |
|---------------------------------|------------|-------------|-------|
| Гемоглобин, г/л                 | 128±11     | 134±11      | 0,009 |
| Сывороточное железо, мкмоль/л   | 50±18      | 68±16       | 0,03  |
| Ферритин сыворотки, мкг/л       | 48±22      | 102±57      | 0,005 |
| Натрийуретический пептид, нг/л  | 960±850    | 321±260     | 0,008 |
| Тест 6-минутной ходьбы          | 282±63     | 294±66      | 0,009 |
| Данные представлены в виде М±SD |            |             |       |

на железа (рост сывороточного железа и ферритина сыворотки), снижении выраженности воспаления (СРБ), уменьшении лабораторных признаков сердечной недостаточности (по исследованию натрийуретического пептида) и улучшении функциональной адаптации пациентов (тест 6-минутной ходьбы) после приема сукросомального железа. Причем, это касается случаев не ЖДА, а ЖДА+АХБ (ферритин сыворотки >20 мкг/л), где использование других препаратов железа неэффективно и небезопасно.

## Заключение

Опубликованные исследования позволяют утверждать, что новая лекарственная форма перорального

железа Сидерал Форте имеет перспективы стать основным средством для профилактики дефицита железа и лечения анемии у больных ХСН, а дальнейшие исследования позволят точнее определить клинические группы, оптимальные дозировки и сроки применения сукросомального железа.

**Конфликт интересов.** Помощь в публикации статьи оказана компанией АО «Мединторг», что никоим образом не повлияло на собственное мнение автора.

**Disclosures.** Assistance in the publication of the article was provided by JSC "Medintorg" that did not affect the authors' own opinion.

## References / Литература

- Stuklov N.I., Alpidovsky V.K., Ogurtsov P.P. Anemia. Clinic, diagnosis and treatment. Textbook for doctors. Moscow: MIA; 2013. (In Russ.) [Стуклов Н.И., Альпидовский В.К., Огурцов П.П. Анемии. Клиника, диагностика и лечение. Учебное пособие для врачей. М.: МИА; 2013].
- Nutritional anaemias. Report of WHO scientific group. WHO Organ. Tech Rep Ser. 1968;405:5-37.
- UNICEF, United Nations University, WHO. Iron deficiency anemia: assessments, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva: World Health Organization; 2001.
- Ezekowitz J.A., McAlister F.A., Armstrong P.W. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003;107(2):223-5. doi:10.1161/01.CIR.0000052622.51963.FC
- Vatutin NT, Sklyannaya EV, Kirienko T.S. Anemia in patients with chronic heart failure. *Ukrainskij Kardiologicheskij Zhurnal*. 2004; 3: 111-6. (In Russ.) [Ватутин Н.Т., Склянная Е.В., Кириенко Т.С. Анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью. Украинский Кардиологический Журнал. 2004;3:111-6].
- Arutyunov G.P. Anemia in patients with chronic heart failure. *Serdechnaja Nedostatochnost'*. 2003; 4 (5): 224-8. (In Russ.) [Арутюнов Г.П. Анемия у больных хронической сердечной недостаточностью. Сердечная Недостаточность. 2003;4(5):224-8].
- Tereshchenko SN, Atroshchenko ES, Uskach TM, Anemia as complication of chronic heart failure: prevalence, treatment, prognosis. *Ter Arkh*. 2008;80(9):90-5. (In Russ.) [Терещенко С.Н., Атрошенко Е.С., Усач Т.М. и др. Анемия, как осложнение хронической сердечной недостаточности: распространенность, прогноз и лечение. *Терапевтический Архив*. 2008;9:90-5].
- Androne A.S., Katz S.D., Lund L. et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2003;107(2):226-9. doi:10.1161/01.CIR.0000052623.16194.80
- Crosato M., Steinborn W., Anker S.D. Anemia in chronic congestive heart failure: frequency, prognosis, and treatment. *Heart Fail Monit*. 2003;4 (1):2-6.
- Silverberg D.S., Wexler D., Iaina A. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2002;4 (6):681-6. Doi:10.1016/S1388-9842(02)00115-0

11. Szachniewicz J., Petruk-Kowalczyk J., Majda J. et al. Anaemia is an independent predictor of poor outcome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2003;90 (2-3):303-8. Doi:10.1016/S0167-5273(02)00574-0
12. Steinborn W., Doehner W., Anker S.D. Anemia in chronic heart failure - frequency, prognostic impact. *Clin Neurology.* 2003;60 (Suppl. 1):103-7.
13. Shilov AM, Melnik MV, Sarycheva AA Anemia in heart failure. *Russian Medical Journal.* 2003;11(9):545-8. (In Russ.) [Шилов А.М., Мельник М.В., Сарычева А.А. Анемия при сердечной недостаточности. *Русский Медицинский Журнал.* 2003;11(9):545-8].
14. Shilov AM, Melnik MV, Retivikh ON, Kim IR. Correction of iron deficiency anemia in chronic heart failure. *Russkij Medicinskij Zhurnal.* 2005; 19: 1254-7. (In Russ.) [Шилов А.М., Мельник М.В., Ретивых О.Н., Ким И.Р. Коррекция железодефицитной анемии при хронической сердечной недостаточности. *Русский Медицинский Журнал.* 2005;19:1254-7].
15. Carson J.L., Adamson J.W. Iron deficiency and heart disease: ironclad evidence? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:348-50. doi: 10.1182/asheducation-2010.1.348.
16. Groenveld H.F., Januzzi J.L., Damman K., et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:818-27. doi:10.1016/j.jacc.2008.04.061.
17. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M., et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1737-44. Doi:10.1016/S0735-1097(00)00613-6
18. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE). *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1933-9. Doi:10.1016/S0735-1097(03)00425-X
19. Provotorov V.M., Avdeeva S.A. Effect of erythropoietin on the clinical course of chronic heart failure in patients with anemia: results of not comparative study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2011;7(5):605-8. (In Russ.) [Проворотов В.М., Авдеева С.А. Влияние эритропоэтина на клиническое течение хронической сердечной недостаточности у пациентов с анемией: результаты неслепого исследования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2011;7(5):605-8]. Doi:10.20996/1819-6446-2011-7-5-605-608
20. Charlott M., Torp-Pedersen C., Valeur N., Seibhck M. Anaemia and Long Term Mortality in Heart Failure Patients: A Retrospective Study. *Open Cardiovasc Med J.* 2010;4:173-7. doi:10.2174/1874192401004010173.
21. Gregory D.D., Sarnak M.J., Konstam M.A. et al. Impact of chronic kidney disease and anemia on hospitalization expense in patients with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol.* 2003;92 (11):1300-5. doi:10.1016/j.amjcard.2003.08.011
22. Anand IS. Pathogenesis of anemia in cardiorenal disease. *Rev Cardiovasc Med.* 2005;6 (Suppl 3):13-21.
23. Elisabet E., Terrovitis J.V., Nanas J.N. Anemia in heart failure should we supplement iron in patients with chronic heart failure? *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej.* 2010;120 (9):354-8.
24. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. et al. The interaction between heart failure, renal failure and anemia - the cardio-renal anemia syndrome. *Blood Purif.* 2004;22(3):277-84. Doi: 10.1159/000078698
25. Provotorov VM, Avdeeva S.A. Anemia in patients with chronic heart failure. *Klinicheskaja Medicina.* 2013; 3: 55-9. (In Russ.) [Проворотов В.М., Авдеева С.А. Анемия у больных хронической сердечной недостаточностью. *Клиническая Медицина.* 2013;3:55-9].
26. Larina V.N., Bart B.Y., Larin V.G. Clinical significance of anemic syndrome in patients with chronic heart failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2010;6(3):311-317. (In Russ.) [Ларина В.Н., Барт Б.Я., Ларин В.Г. Клиническая значимость анемического синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2010;6(3):311-7]. Doi:10.20996/1819-6446-2010-6-3-311-317
27. Reznik EV, Gendlin GE, Storozhakov GI, Volynkina VM Renal hemodynamics in patients with chronic heart failure. *Zhurnal Serdechnaja Недостаточnost.* 2007;8(3):118-25. (In Russ.) [Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Сторожак Г.И., Волынкина В.М. Почечная гемодинамика у больных хронической сердечной недостаточностью. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2007;8(3):118-25].
28. Mukhin NA, Moiseev VS, Kobalava ZhD, et al. Cardiorenal interactions: clinical implication and role in pathogenesis of cardiovascular and renal diseases. *Ter Arkh.* 2004;76(6):39-46. (In Russ.) [Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Тер Архив.* 2004;76(6):39-46].
29. Steinborn W., Ponikowski P., Anker S. Anemia and congestive heart failure. *Circulation.* 2003;108(6):e41-2. Doi: 10.1161/01.CIR.0000084394.37044.E2.
30. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation.* 2001;103:2055-9. Doi: 10.1161/01.CIR.103.16.2055
31. Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003;107:1486-91. Doi: 10.1161/01.CIR.0000057810.48709.F6
32. Hallberg L., Hulth On L. Prediction of dietary iron absorption: an algorithm for calculating absorption and bioavailability of dietary iron. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(5):1147-1160.
33. González-Costello J., Comin-Colet J. Iron deficiency and anaemia in heart failure: understanding the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(11):1159-62. doi: 10.1093/eurjhf/hfq165.
34. Klip I.T., Comin-Colet J., Voors A.A., et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J.* 2013;165(4):575-82. doi: 10.1016/j.ahj.2013.01.017.
35. Jankowska E.A., Rozentryt P., Witkowska A., et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2010;31(15):1872-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehq158.
36. Silagy CA, McNeil JJ, Donnan GA, et al. Adverse effects of low-dose aspirin in healthy elderly population. *Clin Pharmacol Ther.* 1993;54:84-9.
37. Dong F, Zhang X., Culver B., et al. Dietary iron deficiency induces ventricular dilation, mitochondrial ultrastructural aberrations and cytochrome c release: involvement of nitric oxide synthase and protein tyrosine nitration. *Clin Sci (Lond).* 2005;109:277-86. DOI: 10.1042/CS20040278
38. Blayney L., Bailey-Wood R., Jacobs A., et al. The effects of iron deficiency on the respiratory function and cytochrome content of rat heart mitochondria. *Circ Res.* 1976;39:744-8.
39. Willis W.T., Gohil K., Brooks G.A., Dallman P.R. Iron deficiency: improved exercise performance within 15 hours of iron treatment in rats. *J Nutr.* 1990;120:909-16.
40. Jankowska E.A., Kaszura M., Sokolski M., et al. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. *Eur Heart J.* 2014;35 (36):2468-76. doi: 10.1093/eurheartj/ehu235.
41. Cohen-Solal A., Damy T., Terbah M., et al. High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2014;16 (9):984-91. doi: 10.1002/ehf.139.
42. Núñez J., Dominguez E., Ramón J.M., et al. Iron deficiency and functional capacity in patients with advanced heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2016;207:365-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.01.187.
43. Nanas J.N., Matsouka C., Karageorgopoulos D., et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48 (12):2485-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.034
44. Drozd M., Jankowska E.A., Banasiak W., Ponikowski P. Iron therapy in patients with heart failure and iron deficiency: review of iron preparations for practitioners. *Am J Cardiovasc. Drugs.* 2017;17 (3):183-201. doi: 10.1007/s40256-016-0211-2.
45. Yeo T.J., Yeo PSD, Ching-Chiew Wong R., et al. Iron deficiency in a multi-ethnic Asian population with and without heart failure: prevalence, clinical correlates, functional significance and prognosis. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(10):1125-1132. doi: 10.1002/ehf.161.
46. Núñez J., Comin-Colet J., Miñana G., et al. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18 (7):798-802. doi: 10.1002/ehf.513.
47. Rangel I., Gonhalves A., de Sousa C., et al. Iron deficiency status irrespective of anemia: a predictor of unfavorable outcome in chronic heart failure patients. *Cardiology.* 2014;128 (4):320-6. doi: 10.1159/000358377.
48. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *New England journal of medicine.* 2015;372:1832-43. doi: 10.1056/NEJMc1507104.
49. Munos M., Garcia-Erce J.A., Remacha A.F. Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload. *Journal of Clinical Pathology.* 2011;64:287-96. doi: 10.1136/jcp.2010.086991.
50. Thomas D.V., Hincliffe R.F., Briggs C., et al. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *British Journal of Hematology.* 2013;161:639-48. DOI: 10.1111/bjh.12311
51. Moreno Chullilla J.A., Romero Col3s M.S., Gut3rrez Mart3n M. Classification of anemia for gastroenterologists. *World J Gastroenterol.* 2009;15 (37):4627-37. doi: 10.3748/wjg.15.4627
52. Goddard A.F., James M.W., McIntyre A.S., et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut.* 2011;60 (10):1309-16. doi: 10.1136/gut.2010.228874.
53. Niehaus E.D., Malhotra R., Cocca-Spofford D., et al. Repletion of iron stores with the use of oral iron supplementation in patients with systolic heart failure. *J Card Fail.* 2015;21 (8):694-7. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.05.006.
54. Palazzuoli A., Silverberg D., Iovine F., et al. Erythropoietin improves anemia exercise tolerance and renal function and reduces B-type natriuretic peptide and hospitalization in patients with heart failure and anemia. *Am Heart J.* 2006;152 (6):1096.e9-1096.e15. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.08.005
55. Lewis G.D., Semigran M.J., Givertz M.M., et al. Oral iron therapy for heart failure with reduced ejection fraction: design and rationale for oral iron repletion effects on oxygen uptake in heart failure. *Circ Heart Fail.* 2016;9 (5):e000345. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.000345.
56. Lewis G.D., Malhotra R., Hernandez A.F., et al. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;317(19):1958-66. doi: 10.1001/jama.2017.5427.
57. Bolger A.P., Bartlett F.R., Penston H.S., et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48 (6):1225-7. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.07.015
58. Toblli J.E., Lombraña A., Duarte P., et al. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50 (17):1657-65. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.07.029
59. Okonko D.O., Grzeslo A., Witkowski T., et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51 (2):103-12. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.036.
60. Usmanov R.I., Zueva E.B., Silverberg D.S., et al. Intravenous iron without erythropoietin for the treatment of iron deficiency anemia in patients with moderate to severe congestive heart failure and chronic kidney insufficiency. *J Nephrol.* 2008;21 (2):236-42.
61. Anker S.D., Comin-Colet J., Filippatos G., et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009;361(25):2436-48. doi: 10.1056/NEJMoa0908355.
62. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al., Authors/Task Force Members and Document Reviewers (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:891-975. doi: 10.1002/ehf.592.
63. Eckardt K.U. Cardiovascular risk reduction by early anemia treatment with epoetin beta (CREATE) trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16 (Suppl 2):16-18.
64. Erbayraktar S., Yilmaz O., Gokmen N. et al. Erythropoietin is a multifunctional tissue-protective cytokine. *Curr. Hematol. Rep.* 2003;2 (6):465-470.
65. Sikole A., Polenakovic M., Spiroska V. et al. Recurrence of left ventricular hypertrophy following cessation of erythropoietin therapy. *Artif Organs.* 2002;26 (2):98-102. DOI: 10.1046/j.1525-1594.2002.06839.x
66. Mancini D.M., Katz S.D., Lang C. C., et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation.* 2003;107:294-299. Doi: 10.1161/01.CIR.0000044914.42696.6A

67. So Relle R. Erythropoietin-not at the Olympics but maybe for anemic heart failure patients. *Circulation*. 2003;107 (2):e9004. Doi: 10.1161/01.CIR.0000057701.80262.5C
68. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M., et al. The effect of correction of anemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:141-146.
69. Silverberg D.S., Wexler D., Sheps D., et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1775-80. Doi: 10.1016/S0735-1097(01)01248-7
70. Comin-Colet J., Ruiz S., Cladellas M., et al. A pilot evaluation of the long-term effect of combined therapy with intravenous iron sucrose and erythropoietin in elderly patients with advanced chronic heart failure and cardio-renal anemia syndrome: influence on neurohormonal activation and clinical outcomes. *J Card Fail*. 2009;15:727-35. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.05.010.
71. Stuklov N.I., Semenova E.N. Treatment of iron deficiency anemia. What is more important, efficacy or tolerability? Is there an optimal solution. *Zhurnal Mezhdunarodnoj Mediciny*. 2013; 1 (2): 47-55. (In Russ.) [Стуклов Н.И., Семенова Е.Н. Лечение железодефицитной анемии. Что важнее, эффективность или переносимость? Существует ли оптимальное решение. *Журнал Международной Медицины*. 2013;1(2):47-55].
72. Moretti D, Goede JS, Zeder C, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood*. 2015;126 (17):1981-1989. doi: 10.1182/blood-2015-05-642223.
73. Rimon E, Kagansky N, Kagansky M, et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med*. 2005;118(10):1142-7. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.01.065
74. Auerbach M., Adamson J.W. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *American journal of hematology*. 2016;91:31-8. doi: 10.1002/ajh.24201.
75. Eggena P, Willsey P, Jamgotchian N, et al. Influence of recombinant human erythropoietin on blood pressure and tissue renin-angiotensin systems. *Am J Physiol*. 1991;261(5Pt1):e642-666.
76. Tobu M, Iqbal O, Fareed D, et al. Erythropoietin-induced thrombosis as a result of increased inflammation and thrombin activatable fibrinolytic inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2004;10:225-32.
77. Tarantino G., Brilli E., Zambito Y., et al. Sucrosomial Iron: A New Highly Bioavailable Oral Iron Supplement. *Blood*. 2015;126:4561
78. Stuklov N.I. Iron-deficiency syndromes in diseases of the gastrointestinal tract: treatment prospects. *Klinicheskaja Medicina*. 2016; 94 (6): 410-8. (In Russ.) [Стуклов Н.И. Железодефицитные синдромы при заболеваниях желудочно-кишечного тракта: перспективы лечения. *Клиническая Медицина*. 2016;94 (6):410-8]. Doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-6-410-418
79. Stuklov NI, Basiladze IG, Pivnik AV, and others. Sideral forte is the first experience of pathogenetic therapy of anemia in inflammatory bowel diseases. *Vestnik Poslediplomnogo Medicinskogo Obrazovaniya*. 2016; 4: 21-30. (In Russ.) [Стуклов Н.И., Басиладзе И.Г., Пивник А.В., и др. Сидерал форте – первый опыт патогенетической терапии анемий при воспалительных заболеваниях кишечника. *Вестник Последипломного Медицинского Образования*. 2016;4:21-30].
80. Stuklov N.I., Basiladze I.G., Pivnik A.V., et al. Sideral Forte - the first experience of 3 month therapy of anemia in inflammatory bowel diseases. Materials of 5-th international multidisciplinary course on iron anemia. Florence, Italy. March 31 - April 1, 2017.
81. Mafodda A., Giuffrida D., Prestifilippo A., et al. Oral sucrosomial iron versus intravenous iron in anemic cancer patients without iron deficiency receiving darbepoetin alfa: a pilot study. *Support Care Cancer*. 2017;25(9):2779-2786. doi: 10.1007/s00520-017-3690-z.
82. Pisani A. Effect of oral sucrosomial iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anaemia in CKD patients: a randomized trial. Materials of 5-th international multidisciplinary course on iron anemia. Florence, Italy. March 31-April1, 2017.
83. Zocca N. Effectiveness of iron therapy with sucrosomial iron in patients with multifactorial anemia. Materials of 5-th international multidisciplinary course on iron anemia. Florence, Italy. March 31-April1, 2017.
84. Marazia S., Loderini S., Magliari F., Sarullo F.M., Di Mauro M. Sucrosomial iron supplementation can be a useful support treatment in patients with heart failure and anemia. Materials of 5-th international multidisciplinary course on iron anemia. Florence, Italy. March 31-April1, 2017.
85. Karavidas A., Trogkanis E., Farmakis D., Papingiotis G., Matzaraki V., Perpinia A., Parisis J. Oral sucrosomial iron in heart failure patients with iron deficiency. Materials of 5-th international multidisciplinary course on iron anemia. Florence, Italy. March 31-April1, 2017.

*About the Author:*

**Nikolai I. Stuklov** – MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy with Courses of Endocrinology, Hematology and Clinical Laboratory Diagnostics, Medical Institute, People's Friendship University of Russia (RUDN University)

*Сведения об авторе:*

**Николай Игоревич Стуклов** – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики, Медицинский институт, Российский университет дружбы народов

# Влияние лизиноприла на показатели суточного мониторирования артериального давления и сосудистую жесткость у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом

Ольга Леонидовна Саркисова<sup>1\*</sup>, Наталья Васильевна Реброва<sup>1,2</sup>, Ирина Ивановна Богомолова<sup>1</sup>, Елена Алексеевна Анисимова<sup>1</sup>, Ростислав Сергеевич Карпов<sup>1,2</sup>, Виктор Федорович Мордовин<sup>2</sup>, Татьяна Геннадьевна Хрулева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет  
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр. Россия, 634012, Томск, ул. Киевская, 111а

**Цель.** Изучить влияние 24-недельной терапии лизиноприлом на уровень артериального давления (АД) и сосудистую жесткость у больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с ревматоидным артритом (РА).

**Материал и методы.** В рамках открытого контролируемого исследования обследованы 20 больных эссенциальной АГ 1-2 степени в сочетании с РА в возрасте  $60,2 \pm 7,9$  лет. Офисное АД составило  $147,2 \pm 9,4/87,5 \pm 8,6$  мм рт. ст., среднесуточное АД –  $141,8 \pm 9,3/82,2 \pm 9,6$  мм рт.ст. Длительность АГ составила  $14,5 \pm 9,4$  лет, РА –  $12,3 \pm 2,6$  лет. Выявлена высокая частота традиционных факторов сердечно-сосудистого риска: дислипидемия – у 95%, ожирение – у 45%, нарушение толерантности к глюкозе – у 35% пациентов. Атеросклероз сонных артерий со стенозом менее 25% диагностирован у 65% больных. Преобладали пациенты, положительные по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду. Большинство больных имели среднюю степень активности РА и III-IV рентгенологическую стадию РА. Все пациенты в качестве базисного противовоспалительного препарата принимали метотрексат, 12 (60%) пациентов – селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, 6 (30%) пациентов – глюкокортикостероиды в перерасчете на преднизолон  $7,5 \pm 5,5$  мг/сут. Средняя доза лизиноприла составила  $12,2 \pm 9,8$  мг/сут. Исходно и через 6 мес терапии лизиноприлом проводили измерение офисного АД, суточное мониторирование АД (СМАД) и исследование жесткости сосудов с помощью объемной сфигмографии. Оценивали сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа (R-CAVI) и слева (L-CAVI).

**Результаты.** По результатам офисного измерения АД через 24 нед терапии регистрировали снижение систолического АД на  $16,0 \pm 7,24$  мм рт. ст. и диастолического АД – на  $11,6 \pm 9,1$  мм рт. ст. ( $p < 0,0001$ ), целевого уровня АД достигли 16 (83%) пациентов. По данным СМАД 24-недельная терапия лизиноприлом приводила к достоверному ( $p < 0,002$ ) снижению АД за все реферируемые периоды: за сутки на  $12,4 \pm 9,1/7,6 \pm 3,9$  мм рт. ст., днем – на  $13,4 \pm 10,1/8,0 \pm 6,1$  мм рт. ст. и ночью – на  $10,1 \pm 9,3/7,3 \pm 6,3$  мм рт. ст. По результатам объемной сфигмографии выявлено достоверное снижение R-CAVI с  $8,9 \pm 1,7$  до  $8,4 \pm 1,6$  усл. ед. ( $p = 0,011$ ), L-CAVI – с  $8,9 \pm 1,6$  до  $8,4 \pm 1,5$  усл. ед. ( $p = 0,003$ ).

**Заключение.** У пациентов с сочетанием АГ и РА 24-недельная терапия лизиноприлом оказывала значимый антигипертензивный эффект и улучшала эластические свойства сосудов.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ревматоидный артрит, сосудистая жесткость, лизиноприл.

**Для цитирования:** Саркисова О.Л., Реброва Н.В., Богомолова И.И., Анисимова Е.А., Карпов Р.С., Мордовин В.Ф., Хрулева Т.Г. Влияние лизиноприла на показатели суточного мониторирования артериального давления и сосудистую жесткость у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(5):661-666. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-661-666

## Effect of Lisinopril on 24-Hour Blood Pressure and Arterial Stiffness in Patients with Arterial Hypertension and Rheumatoid Arthritis

Olga L. Sarkisova<sup>1\*</sup>, Natalia V. Rebrova<sup>1,2</sup>, Irina I. Bogomolova<sup>1</sup>, Elena A. Anisimova<sup>1,2</sup>, Rostislav S. Karpov<sup>1,2</sup>, Viktor F. Mordovin<sup>2</sup>, Tatyana G. Khruleva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University, Moscovsky trakt 2, Tomsk, 634050 Russia

<sup>2</sup> Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre. Kievskaya ul. 111a, Tomsk, 634012 Russia

**Aim.** To study effect of 24-week treatment with lisinopril on blood pressure (BP) and arterial stiffness in patients with arterial hypertension (HT) and rheumatoid arthritis (RA).

**Material and methods.** Twenty patients with essential HT grade 1-2 and RA (mean age  $60.2 \pm 7.9$  years) were treated with lisinopril 24 weeks in open controlled study. Office blood pressure (BP) was  $147.2 \pm 9.4/87.5 \pm 8.6$  mm Hg; 24-h mean BP –  $141.8 \pm 9.3/82.2 \pm 9.6$  mm Hg; HT duration was  $14.5 \pm 9.4$  years, and RA duration –  $12.3 \pm 2.6$  years. A high incidence of traditional cardiovascular risk factors was identified: 95% of patients had dyslipidaemia, 45% – obesity, 35% – impaired glucose tolerance. Atherosclerosis of carotid arteries with stenosis less than 25% was diagnosed in 65% of patients. Most patients had a positive rheumatoid factor and cyclic citrullinated peptide antibodies, as well as moderate RA activity and III-IV radiologic stage of RA. All patients received methotrexate as the basic anti-inflammatory drug, 12 (60%) patients – selective cyclooxygenase-2 inhibitors, 6 (30%) patients took corticosteroids equivalent to prednisolone  $7.5 \pm 5.5$  mg per day. Mean dose of lisinopril was  $12.2 \pm 9.8$  mg/day. Office BP measurements, 24-hour ambulatory BP monitoring (ABPM), and arterial stiffness evaluation were performed initially and at the end of the study. Arterial stiffness was assessed by cardio-ankle vascular index on the right (R-CAVI) and on the left (L-CAVI).

**Results.** After 24-week therapy with lisinopril office systolic and diastolic BP significantly decreased by  $16.0 \pm 7.2/11.6 \pm 9.1$  mm Hg ( $p < 0.0001$ ) and  $11.6 \pm 9.1$  mm Hg ( $p < 0.0001$ ), respectively. The target BP was achieved in 16 (83%) patients. According to the ABPM 24-week therapy with lisi-

pril led to a significant ( $p < 0.002$ ) decrease in BP for all referable periods: by  $12.4 \pm 9.1 / 7.6 \pm 3.9$  mm Hg within 24 hours; by  $13.4 \pm 10.1 / 8.0 \pm 6.1$  mm Hg for daytime; by  $10.1 \pm 9.3 / 7.3 \pm 6.3$  mm Hg for night-time. After lisinopril treatment, R-CAVI decreased from  $8.9 \pm 1.7$  to  $8.4 \pm 1.6$  relative units ( $p = 0.011$ ), L-CAVI decreased from  $8.9 \pm 1.6$  to  $8.4 \pm 1.5$  relative units ( $p = 0.003$ ).

**Conclusion.** In patients with combination of HT and RA, 24-week therapy with lisinopril had a significant antihypertensive effect and improved the elastic properties of the vessels.

**Keywords:** arterial hypertension, rheumatoid arthritis, vascular stiffness, lisinopril.

**For citation:** Sarkisova O.L., Rebrova N.V., Bogomolova I.I., Anisimova E.A., Karpov R.S., Mordovin V.F., Khruleva T.G. Effect of Lisinopril on 24-Hour Blood Pressure and Arterial Stiffness in Patients with Arterial Hypertension and Rheumatoid Arthritis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(5):661-666. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-661-666

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

Received / Поступила: 15.05.2017

Accepted / Принята в печать: 21.06.2017

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное системное заболевание с преимущественным поражением периферических суставов, ассоциированное с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Распространенность РА в популяции составляет 0,6-1,6% [1]. Согласно Российскому регистру лечения больных РА (ОРЕЛ), артериальная гипертония (АГ) является наиболее частым коморбидным заболеванием у данной категории пациентов [2]. РА в Российской Федерации характеризуется преобладанием пациентов, серопозитивных по ревматоидному фактору (РФ) (76,5% пациентов) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) (73,1% больных) [2]. В литературе отмечено нарастание сердечно-сосудистого риска уже в дебюте РА среди пациентов, позитивных по РФ и АЦЦП [3,4].

По данным обзоров литературы в качестве интегрального показателя для оценки сердечно-сосудистого риска у больных РА рассматривается жесткость артериальной стенки [5]. Факторы, связанные с заболеванием (повышенные уровни воспалительных маркеров, тяжесть РА), вносят весомый вклад в снижение эластичности сосудистой стенки, выявлена прямая корреляция между длительностью болезни и увеличением артериальной ригидности [6, 7]. Rasmussen T.E. и соавт. предположили связь между иммуногенетическими факторами и процессом старения артериальной стенки [8]. В исследовании приняли участие 96 пациентов, которым было проведено оперативное лечение аневризмы брюшного отдела аорты. Авторами была обнаружена ассоциация между выраженностью воспалительной инфильтрации аневризм брюшной аорты и антигеном главного комплекса гистосовместимости класса II HLA-DRB1. Обращает на себя внимание тот факт, что носительство HLA-DRB1 генотипа выявляют у 50-61% пациентов с РА [9]. Turesson C. и соавт. выявили увеличение ригидности стенки брюшной аорты на 180% у женщин с РА по сравнению с группой контроля [10]. Пациентки, страдающие РА, имели индексы ри-

гидности, значительно превышающие значения таковых у женщин без РА, при этом показатели были сопоставимы с показателями у мужчин сходного возраста. Оценивая механизмы повышения артериальной ригидности, Zeman S. J. выделяет наиболее значимые патофизиологические каскады: воспалительный, протеазный и оксидативный сдвиги [11]. Системное воспаление приводит к изнашиванию молекул эластина, повышению содержания коллагена в стенке сосуда с дисфункциональным расположением волокон. Дисфункциональный эндотелий с нарушенным фенотипом экспрессирует в большом количестве ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) и эндотелин-1. Под воздействием ангиотензина II, эндотелина-1 в условиях сниженной экспрессии NO повышается тонус гладкомышечных клеток и увеличивается сосудистая жесткость.

Таким образом, хроническое иммунное воспаление вносит весомый вклад в снижение эластичности сосудистой стенки у больных с РА, что может привести к уменьшению ангиопротективного действия ингибиторов АПФ (иАПФ). Лизиноприл является активным представителем класса иАПФ, но в доступной литературе нет информации о влиянии препарата на сосудистую жесткость у пациентов с АГ и РА, что и послужило поводом для проведения исследования.

Цель настоящего исследования – изучить антигипертензивную эффективность и влияние на сосудистую жесткость 24-недельной терапии лизиноприлом у больных АГ в сочетании с РА.

## Материал и методы

В рамках открытого неконтролируемого 6-месячного исследования обследованы 20 больных эссенциальной АГ 1-2 степени с верифицированным диагнозом РА (средний возраст  $60,2 \pm 7,9$  лет;  $M \pm SD$ ; табл. 1). Диагноз АГ и стратификация риска больных установлены на основании рекомендаций по лечению АГ Европейского общества гипертонии и Европейского общества кардиологов (ESH/ESC 2013), диагноз РА – в соответствии

**Table 1. Clinical characteristics of patients (n=20)**  
**Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов (n=20)**

| Параметр                                                                                                                                                                                                                                                          | Значения |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Возраст, лет                                                                                                                                                                                                                                                      | 60,2±7,9 |
| Длительность АГ, лет                                                                                                                                                                                                                                              | 14,5±9,4 |
| Женщины, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                    | 18 (90)  |
| АГ 1-й степени, n (%)                                                                                                                                                                                                                                             | 12 (60)  |
| АГ 2-й степени, n (%)                                                                                                                                                                                                                                             | 8 (40)   |
| Общий холестерин, ммоль/л                                                                                                                                                                                                                                         | 5,9±1,2  |
| Дислипидемия, n (%)                                                                                                                                                                                                                                               | 19(95%)  |
| Атеросклероз сонных артерий со стенозом <25%, n (%)                                                                                                                                                                                                               | 13 (65%) |
| Ожирение 1-2 степени, n (%)                                                                                                                                                                                                                                       | 9 (45%)  |
| Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)                                                                                                                                                                                                                          | 7 (35%)  |
| Продолжительность РА, лет                                                                                                                                                                                                                                         | 12,3±2,6 |
| Серопозитивность по РФ, n (%)                                                                                                                                                                                                                                     | 13 (65%) |
| Серопозитивность по АЦЦП, n (%)                                                                                                                                                                                                                                   | 15 (75%) |
| Степень активности РА (DAS 28), усл. ед.                                                                                                                                                                                                                          | 3,2±1,12 |
| Рентгенологическая стадия РА I-II, n (%)                                                                                                                                                                                                                          | 8 (40)   |
| Рентгенологическая стадия РА III-IV, n (%)                                                                                                                                                                                                                        | 12 (60)  |
| Доза метотрексата, мг/нед                                                                                                                                                                                                                                         | 13,2±3,5 |
| Количество больных, получавших преднизолон, n (%)                                                                                                                                                                                                                 | 6 (30)   |
| Количество больных, получавших НПВП, n (%)                                                                                                                                                                                                                        | 12 (60)  |
| Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное<br>АГ – артериальная гипертензия, РА – ревматоидный артрит,<br>АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду,<br>РФ – ревматоидный фактор, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты |          |

с диагностическими критериями Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги (ACR 2008, EULAR 2010). Длительность АГ составила 14,5±9,4 лет, РА – 12,3±2,6 лет. У обследованных пациентов выявлена высокая частота встречаемости традиционных факторов риска: дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе. Атеросклероз сонных артерий со стенозом менее 25% выявлен у 13 (65%) больных. В группе преобладали пациенты, положительные по РФ и АЦЦП. Большинство больных имели среднюю степень активности РА и III-IV рентгенологическую стадию РА. Базисным противовоспалительным препаратом был метотрексат, в качестве симптоматических препаратов использовали селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Глюкокортикостероиды принимали 6 (30%) пациентов в дозе 7,5±5,5 мг/сут в перерасчете на преднизолон. За весь период наблюдения базисная терапия РА не менялась, и активность его оставалась стабильной. Критериями исключения из исследования были наличие у пациента ИБС, сахарного диабета, стенозирующего атеро-

склероза брахиоцефальных артерий (стеноз ≥50%). До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Исходно (после 14-дневной отмены предшествующей антигипертензивной терапии) и через 24 нед терапии лизиноприлом в дозе 2,5-5-10-20-40 мг/сут всем пациентам проводили офисное измерение артериальное давление (АД), суточное мониторирование АД (СМАД) и исследование сосудистой жесткости. Средняя суточная доза лизиноприла составила 12,2±9,8 мг/сут. СМАД выполняли с помощью прибора АВРМ-04 (Meditech, Венгрия). Измерения проводили в течение 24 ч с интервалами 15 мин во время бодрствования, 30 мин в период покоя. После оценки эффективности исследования (не менее 80% эффективных измерений) оценивали среднесуточные, среднедневные и средненочные величины систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), индексы времени (ИВГ) и площади (ИПГ) гипертонии, вариабельность и суточный индекс АД.

Эластичность сосудистой стенки оценивали с помощью объемной сфигмографии сфигмоманометром VaSera (VS-1000) (Fucuda Denshi, Япония). Определяли сердечно-лодыжечный сосудистый (CAVI) индекс справа (R) и слева (L).

Обработку полученных данных проводили в соответствии с правилами вариационной статистики, используя программы «Statistica 10.0». Результаты представлены как среднее и стандартное отклонение (M±SD). Нормальность распределения полученных величин проверяли с использованием критерия Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка. Достоверность различий оценивали с помощью критериев Манна-Уитни,  $\chi^2$ , точного критерия Фишера. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Через 24 нед терапии лизиноприл оказывал значимый антигипертензивный эффект (табл. 2). Регистрировали снижение офисного САД на 16,0±7,24 мм рт. ст., ДАД – на 11,6±9,1 мм рт. ст. ( $p=0,000$ ), целевого уровня АД достигли 16 (83%) пациентов. По результатам СМАД терапия лизиноприлом приводила к достоверному ( $p < 0,002$ ) снижению АД за все реферируемые периоды: за сутки на 12,4±9,1/7,6±3,9 мм рт. ст., днем – на 13,4±10,1/8,0±6,1 мм рт. ст. и ночью – на 10,1±9,3/7,3±6,3 мм рт. ст. На фоне терапии зарегистрировано значимое снижение ИВГ и ИПГ ( $p < 0,007$ ). Терапия лизиноприлом сопровождалась незначимым изменением количества пациентом с про-

**Table 2. Results of office and 24-h ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with rheumatoid arthritis**  
**Таблица 2. Результаты офисного измерения и суточного монитрования АД у больных АГ в сочетании с РА**

| Показатель                 | исход          | 24 нед терапии | p      |
|----------------------------|----------------|----------------|--------|
| Офисное САД, мм рт.ст.     | 147,2±9,4      | 124,1±10,6     | 0,0000 |
| Офисное ДАД, мм рт.ст.     | 87,5±8,6       | 72,0±6,2       | 0,0000 |
| САД сут, мм рт. ст.        | 141,8±9,3      | 125,5±9,9      | 0,0009 |
| САД день, мм рт. ст.       | 143,2±10,3     | 128,4±9,5      | 0,0001 |
| САД ночь, мм рт. ст.       | 138,0±16,9     | 119,9±12,8     | 0,0012 |
| ДАД сут, мм рт. ст.        | 82,2±9,6       | 70,3±7,7       | 0,0003 |
| ДАД день, мм рт. ст.       | 84,7±9,4       | 73,6±8,2       | 0,0008 |
| ДАД ночь, мм рт. ст.       | 76,7±13,9      | 63,9±7,8       | 0,002  |
| Среднее АД, мм рт. ст. сут | 102,0±8,7      | 88,7±7,5       | 0,0000 |
| ЧСС, уд./мин               | 75,2±10,5      | 68,3±8,9       | 0,0454 |
| Пульсовое АД, усл. ед. сут | 59,7±8,4       | 55,3±7,4       | 0,1183 |
| Вариабельность САД, %сут   | 16,6±3,7       | 14,8±2,3       | 0,0933 |
| Вариабельность ДАД, сут    | 12,4±3,1       | 10,7±2,2       | 0,0714 |
| Суточный индекс САД, %     | 3,3±12,7       | 6,8±7,2        | 0,3225 |
| Суточный индекс ДАД, %     | 9,3±13,6       | 13,18,5        | 0,3426 |
| ИВГ САД, %                 | 61,9±15,5      | 32,4±17,7      | 0,0000 |
| ИВГ ДАД, %                 | 33,4±24,8      | 7,3±7,4        | 0,0002 |
| ИПГ САД, мм рт. ст.        | 299,4±168,3    | 95,5±70,2      | 0,0000 |
| ИПГ ДАД, мм рт. ст.        | 93,5±118,5     | 9,6±11,7       | 0,0065 |
| ДП, усл.ед.                | 10723,0±1777,2 | 8623,6±1186,1  | 0,0003 |

Данные представлены в виде M±SD  
САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений,  
ИВГ – индекс времени гипертонии, ИПГ – индекс площади гипертонии, ДП – двойное произведение

филем АД dipper – с 33% до 38%, non-dipper – с 22% до 38%, night-peaker – с 38% до 16% больных.

При проведении объемной сфигмографии показатели сердечно-лодыжечных сосудистых индексов R-CAVI, L-CAVI в среднем по группе до начала лечения соответствовали верхней границе прогностически значимой нормы для данного возраста (60-64 года). В частности, R-CAVI составил 8,9±1,7 усл. ед., L-CAVI – 8,9±1,6 усл. ед. При индивидуальном анализе у 45% больных с сочетанием АГ и РА до лечения выявлена повышенная сосудистая жесткость (CAVI>9,0). За время исследования у пациентов с АГ в сочетании с РА зарегистрировано значимое улучшение эластических свойств сосудистой стенки. Так, R-CAVI уменьшился до 8,4±1,6 усл. ед. (p=0,011), L-CAVI – до 8,4±1,5 усл. ед. (p=0,003). При индивидуальном анализе установлено уменьшение количества пациентов с увеличенной сосудистой жесткостью с 45% до 25% (p>0,05).

## Обсуждение

Результаты нашего исследования свидетельствуют о хорошем антигипертензивном эффекте лизиноприла у пациентов с АГ 1-2 степени в сочетании с РА. Высо-

кая антигипертензивная эффективность иАПФ у пациентов с АГ без РА подтверждена многочисленными исследованиями и не вызывает сомнений [12]. Сложность коррекции АГ при РА обусловлена возможным ослаблением эффективности антигипертензивной терапии противоревматическими препаратами: нестероидными противовоспалительными средствами (НПВП), глюкокортикоидами, лефлюнамидом, циклоспорином и др. Общеизвестно, что НПВП влияют на каскад синтеза простаглицлина и вазодилатирующих пептидов [13, 14], что может привести к ослаблению антигипертензивной эффективности иАПФ. Исследование SUCCES-VII продемонстрировало снижение эффективности иАПФ (эналаприла) на фоне приема селективного ингибитора ЦОГ-2 рофекоксиба [15]. Еще один возможный механизм ослабления антигипертензивного действия иАПФ на фоне приема НПВП – конкурентное взаимоотношение иАПФ и НПВП за эстеразы печени, которые участвуют как в инактивации НПВП, так и в биотрансформации неактивных пролекарственных молекул иАПФ в активные. Это подтверждают результаты работы Савенкова М.П. и соавт., где было изучено влияние неселективных ингибиторов ЦОГ

(ацетилсалициловая кислота, индометацин и ибупрофен) на антигипертензивную эффективность эналаприла и лизиноприла [16]. В рамках сравнительного перекрестного исследования у пациентов с АГ установлено НПВП-индуцированное ослабление антигипертензивного действия эналаприла, но не лизиноприла, что обосновывает преимущественное использование иАПФ при сочетанном применении НПВП, являющихся активными молекулами и не требующих первичной биотрансформации в печени, таких как лизиноприл.

В исследовании Maki-Petaja K. и соавт. [17] впервые продемонстрировано увеличение скорости распространения пульсовой волны у больных РА без традиционных факторов сердечно-сосудистого риска (8,35 м/с против 7,52 м/с,  $p=0,005$ ) и выявлена корреляция скорости распространения пульсовой волны со степенью активности воспалительного процесса, что предполагает возможность обратимости изменений при адекватной противовоспалительной терапии. По данным исследований Maki-Petaja K. и соавт. [17], Сурiene A. и соавт. [18] применение ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ) (этанерцепта и инфликсимаба) сопровождалось снижением показателей артериальной ригидности, оцениваемой по динамике скорости распространения пульсовой волны у больных с РА и спондилоартритами. Улучшение сосудистой эластичности связано с такими эффектами данной группы препаратов, как подавление продукции провоспалительных и проатерогенных медиаторов (С-реактивный белок, интерлейкин 6, фактор некроза опухоли- $\alpha$ ), увеличение количества эндотелиальных прогениторных клеток, деплеция CD4+CD28-Т лимфоцитов [19].

В нашем исследовании установлено снижение артериальной ригидности на фоне 24-недельной терапии лизиноприлом у пациентов с сочетанием АГ и РА. Исследователи сходятся во мнении, что иАПФ обладают способностью снижать артериальную ригидность у больных с АГ за счет уменьшения уровня ангиотензи-

на II и повышения активности брадикинина, простациклина, ингибирования процессов атерогенеза (исследование TREND), улучшения эндотелиальной функции, антиромботической, антиоксидантной активности [20]. Дополнительный вклад в ангиопротективное действие лизиноприла у пациентов с сочетанием АГ и РА может быть обусловлен противовоспалительным действием препарата. Существуют единичные работы, в которых представлена информация о противовоспалительных эффектах иАПФ у больных с РА. В рамках рандомизированного, двойного слепого, перекрестного исследования пациенты с РА получали рамиприл, затем – плацебо на фоне стандартной противоревматической терапии. Авторами было установлено, что 8-недельная терапия рамиприлом в дозе 10 мг/сут приводила к значительному снижению плазменного уровня провоспалительного цитокина CD40 ( $p=0,049$ ), являющегося членом суперсемейства фактора некроза опухоли- $\alpha$ , также была выявлена тенденция к снижению последнего ( $p=0,22$ ) [21]. В исследовании Delpraissy S.F. и соавт. *in vitro* было обнаружено, что каптоприл обладает способностью ингибировать первичный антигенный ответ Т-лимфоцитов путем активации моноцитов и супрессорных Т-лимфоцитов [22]. Влияние лизиноприла на патогенетические механизмы уменьшения артериальной ригидности у больных РА в сочетании с АГ нуждается в дальнейшем изучении.

## Закключение

Таким образом, в нашем исследовании у пациентов с АГ и РА показано, что терапия лизиноприлом оказала выраженный антигипертензивный эффект и положительно повлияла на эластические свойства сосудов.

**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 requiring the content of this paper.

## References / Литература

- Zhugrova ES, Mazurov VI, Lila AM, et al. Dynamics of cytokine status in patients with rheumatoid arthritis on the background of the use of infliximab (Remicade). *Meditsinskaja Immunologiya* 2008;10(2-3):251-60. (In Russ.) [Жугрова Е.С., Мазуров В.И., Лиля А.М., и др. Динамика цитокинового статуса у больных ревматоидным артритом на фоне применения инфликсимаба (ремкейда). *Медицинская Иммунология*. 2008;10(2-3):251-60].
- Nasonov E.L., Karateev D.E., Satybaldiev A.M. et al. Rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to the Russian register of patients with arthritis (report I). *Nauchno-Prakticheskaya Rheumatologiya*. 2015;53(5):472-84. (In Russ.) [Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Сатыбалдиев А.М. и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). *Научно-практическая Ревматология*. 2015;53(5):472-84].
- Goodson N.I., Willes N.J., Lunt N.C. Mortality on early inflammatory arthritis: cardiovascular mortality in seropositive patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2010-19. DOI:10.1136/ard.2006.056390
- Gerli R., Bartoloni Bocci E., Sherer Y. et al. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:724-5. DOI:10.1136/ard.2007.073718
- Novikova D.S., Popkova T.V., Mach E.S., et al. Arterial stiffness is an integral indicator of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Rheumatologiya*. 2009;5:38-47. (In Russ.) [Новикова Д.С., Попкова Т.В., Мач Э.С. и др. Ригидность артерий-интегральный показатель сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая Ревматология*. 2009;5:38-47].
- Klocke R., Cockcroft J.R., Taylor G.J. Arterial stiffness and central blood pressure, as determined by pulse wave analysis, in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:414-18. Doi: 10.1136/ard.62.5.414
- Avalos I., Chung C.P., Oeser A. Increased augmentation index in rheumatoid arthritis and its relationship to coronary artery atherosclerosis. *Rheumatology*. 2007;34:2388-94.
- Rasmussen T.E., Hallett J.W., Tazelaar H.D., et al. Human leukocyte antigen class II immune response genes, female gender, and cigarette smoking as risk and modulating factors in abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2002;35:988-93. doi: 10.1067/mva.2002.121753
- Moshnina M.A. Genetics of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Rheumatologiya*. 2005;4:62-8. (In Russ.) [Мошнина М.А. Генетика ревматоидного артрита. *Научно-практическая Ревматология*. 2005;4:62-8].
- Turesson C., Jacobsson L., Ryde A. Increased stiffness of the abdominal aorta in women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2005;44:896-901. doi: 10.1093/rheumatology/keh607

11. Ziemann S.J. Mechanisms, pathophysiology and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:932-943. DOI: 10.1161/01.ATV.0000160548.78317.29
12. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2013;31(10):1925-38. doi: 10.1097/HJH.0b013e328364ca4c
13. Karateev A.E., Nasonov E.L., Yakho N.N. Clinical guidelines "Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice." *Sovremennaya Rheumatologiya.* 2015;9(1):4-23. (In Russ.) [Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная Ревматология. 2015;9(1):4-23].
14. Ezhov M.V. Arterial hypertension and the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: the benefits of amlodipine. *Systemnie Hypertensii.* 2009;1:23-5. (In Russ.) [Ежов М.В. Артериальная гипертония и применение нестероидных противовоспалительных препаратов: преимущества амлодипина. Системные Гипертензии. 2009;1:23-5].
15. Wbelton A., White W., Bello A.E., et al. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients 65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol.* 2002;90:959-63. doi: 10.1016/S0002-9149(02)02661-9
16. Savenkov M.P., Brodskaya S.A., Ivanov S.N., Sudakova N.I. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the antihypertensive effect of ACE inhibitors. *Russkij Medicinskij Zhurnal.* 2003;19:1056-9. (In Russ.) [Савенков М.П., Бродская С.А., Иванов С.Н., Судакова Н.И. Влияние нестероидных противовоспалительных средств на антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. Русский Медицинский Журнал. 2003;19:1056-9].
17. Maki-Petaja K., Hall F.C., Booth A.D., et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulsewave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Circulation.* 2006;114:1184-92. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.601641
18. Cypiene A., Laucevicus A., Venalis A., et al. Non-invasive assessment of arterial stiffness indices by applanation tonometry and pulse wave analysis in patients with rheumatoid arthritis treated with TNF- $\alpha$  blocker Remicade (infliximab). *Proc West Pharmacol Soc.* 2007;50:119-22.
19. Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NE. EULAR recommendations for rheumatoid arthritis treatment-2013: general characteristics and disputable problems. *Nauchno-Prakticheskaya Rheumatologiya.* 2013;51(6):609-22. (In Russ.) [Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.Е. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита-2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая Ревматология. 2013;51(6):609-22].
20. Tyurenkov I.N., Voronkov A.V., Sliezans A.A., Volotova E.V. Endothelial protection drugs - a new class of pharmacological agents. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk.* 2012;67(7):50-7. (In Russ.) [Тюренков И.Н., Воронков А.В., Слиецанс А.А., Волотова Е.В. Эндотелиопротекторы – новый класс фармакологических препаратов. Вестник Российской Академии Медицинских Наук. 2012;67(7):50-7]. doi: 10.15690/vramn.v67i7.341
21. Flammer A.J., Sudano I., Hermann F., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition improves vascular function in rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2008;117:2262-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.734384.
22. Delprais S.F., Balavoine Y.F., Wallon C., Dormont J. Captopril and immune regulation. *Kidney Int.* 1984;25:923-9. doi: 10.1038/ki.1984.111

*About the Authors:*

**Olga L. Sarkisova** – MD, PhD student, Chair of Faculty Therapy with Course of Clinical Pharmacology, Siberian State Medical University

**Natalia V. Rebrova** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy with Course of Clinical Pharmacology, Siberian State Medical University; Researcher, Department of Arterial Hypertensions, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre

**Irina I. Bogomolova** – MD, Head of the Admission Department of the Clinics, Siberian State Medical University

**Elena A., Anisimova** – MD, Assistant, Center for Medical Simulation, Appraisal and Certification, Siberian State Medical University

**Rostislav S., Karpov** – MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Faculty Therapy with Course of Clinical Pharmacology, Siberian State Medical University; Scientific Adviser on Applied Research, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre

**Viktor F., Mordovin** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Arterial Hypertensions, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre

**Tatyana G. Khruleva** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy with Course of Clinical Pharmacology, Siberian State Medical University

*Сведения об авторах:*

**Саркисова Ольга Леонидовна** – аспирант, кафедра факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, СибГМУ

**Реброва Наталья Васильевна** – к.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, СибГМУ; научный сотрудник, отделение артериальных гипертоний, НИИ кардиологии Томского НИМЦ  
**Богомолова Ирина Ивановна** – зав. приемным отделением клиник, СибГМУ

**Анисимова Елена Алексеевна** – ассистент, центр медицинской симуляции, аттестации и сертификации, СибГМУ

**Карпов Ростислав Сергеевич** – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, СибГМУ; научный руководитель НИИ кардиологии Томского НИМЦ  
**Мордовин Виктор Федорович** – д.м.н., профессор, руководитель отделения артериальных гипертоний, НИИ кардиологии Томского НИМЦ

**Хрулева Татьяна Геннадьевна** – к.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, СибГМУ

# СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

## Назначение лекарственных средств не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label). Возможные причины, виды и последствия. Правовое регулирование в Российской Федерации

Сергей Юрьевич Марцевич<sup>1</sup>, Артур Рубенович Навасардян<sup>2\*</sup>,  
Надежда Алексеевна Комкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины  
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

<sup>2</sup> АО «НИЖФАРМ», группа компаний STADA  
Россия, 603950, Нижний Новгород, ул. Салганская, 7

Проблема применения лекарственных средств (ЛС) вне инструкции (off-label) является многогранной и затрагивает интересы и сферу деятельности разных сторон. В статье приведены возможные причины, виды off-label назначения, а также правовое регулирование данного вопроса в Российской Федерации (РФ) и за рубежом. В разных областях медицины, особенно в педиатрии, онкологии, акушерстве и гинекологии такого рода назначения носят широкий характер. Зачастую это связано с невозможностью провести соответствующие рандомизированные клинические исследования из-за регуляторных сложностей, экономической нецелесообразности и по этическим соображениям. Дополнительную сложность в регулировании этой ситуации придает тот факт, что в РФ нет четкой правовой базы применения ЛС вне инструкции, а так же то, что клинические рекомендации не имеют правового статуса. Представляется актуальным изучение оценки последствий off-label назначения ЛС, особенно, отдаленных. С этой целью важным представляется использование существующих медицинских регистров, а также создание новых проспективных регистров, посвященных изучению последствий off-label назначения лекарственных препаратов.

**Ключевые слова:** назначение лекарственных препаратов вне утвержденных показаний, незарегистрированное лекарство, правовое регулирование, медицинский регистр.

**Для цитирования:** Марцевич С.Ю., Навасардян А.Н., Комкова Н.А. Назначение лекарственных средств не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label). Возможные причины, виды и последствия. Правовое регулирование в Российской Федерации. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(5):667-674. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-667-674

### Off-Label Prescribing. Possible Causes, Types and Consequences. Legal Regulation in the Russian Federation

Sergey Yu. Martsevich<sup>1</sup>, Artur R. Navasardjan<sup>2\*</sup>, Nadezhda A. Komkova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

<sup>2</sup> JSC "NIZHFARM", STADA Group. Salganskaya ul. 7, Nizhny Novgorod, 603950 Russia

The off-label prescribing is multifaceted problem and affects the interests and scope of activities of different parties. Possible reasons, types of off-label use of drugs are given in the article, as well as legal regulation of this issue in the Russian Federation and abroad. Such type of prescriptions is broad in various fields of medicine, especially in pediatrics, oncology, obstetrics and gynecology. Often this is due to the inability to perform appropriate randomized clinical studies, because of regulatory difficulties, economic inexpediency and ethical considerations. An additional complication in regulating this process is the fact that in the Russian Federation there is no clear legal basis for the off-label use of drugs, as well as the fact that clinical recommendations do not have a legal status. It seems relevant to study the assessment of the consequences of off-label drugs use, especially long-term effects. For this purpose, it seems important to use existing medical registers, as well as to create new prospective registers devoted to the study of the consequences of off-label prescribing.

**Keywords:** off-label prescribing, unlicensed medicine, legal regulation, medical register.

**For citation:** Martsevich S.Y., Navasardjan A.R., Komkova N.A. Off-Label Prescribing. Possible Causes, Types and Consequences. Legal Regulation in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(5):667-674. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-667-674

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): bk\_nar@mail.ru

Received / Поступила: 06.10.2017

Accepted / Принята в печать: 09.10.2017

## Введение

Современное здравоохранение нельзя представить без использования лекарственных препаратов (ЛП). Каждый ЛП проходит процедуру регистрации в соответствии с законодательством той страны, в которой его планируют использовать. Несмотря на то, что во многих странах процедуры могут отличаться, главной их целью является обеспечение защиты интересов больных.

В реальной клинической практике нередко приходится сталкиваться с тем, что лекарственное средство (ЛС) назначается не в полном соответствии с инструкцией, т.е. используется в тех ситуациях, когда официальная инструкция не предусматривает назначения ЛП. В литературе такого рода использование обозначается следующими терминами: «вне утвержденных показаний», «не предусмотренное инструкцией по применению», «вне предписания», «вне инструкции»; за рубежом широко используется термин «off-label use of drugs» [1,2]. Не стоит путать с другим близким по смыслу термином *unlicensed medicine* – применение ЛП, незарегистрированного в стране, где его используют [3].

## Виды и возможные причины off-label назначения лекарственных средств

Согласно современным требованиям к оформлению инструкции по медицинскому применению препарата (ИМПП) данный документ обязан содержать определенную информацию, в т.ч. касающуюся показаний и противопоказаний к медицинскому применению, а также режим дозирования, способ введения, продолжительность приема и т.д., в связи с чем можно разделить off-label назначение и нарушение того или иного раздела инструкции. Виды такого назначения приведены в табл. 1.

К возможным причинам назначения вне инструкции можно отнести отсутствие зарегистрированных ЛП для лечения и коррекции заболеваний и состояний больного. К данной категории можно отнести широкое применение ЛП off-label в педиатрии, акушерстве и гинекологии, онкологии.

Другой возможной причиной можно считать некомпетентность врача: чаще всего при назначении ЛП врач должным образом не изучает вложенную инструкцию, руководствуясь собственным опытом, или неправильно интерпретирует клинические рекомендации (КР). Примером некомпетентного назначения ЛП может служить назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина беременным женщинам, несмотря на имеющиеся данные о тератогенном эффекте представителей данных классов (табл. 1). Также врач может руководствоваться класс-эффектом при назначении ЛП, но, несмотря на схожий механизм дей-

ствия, эффективность и безопасность разных препаратов внутри класса может существенно отличаться. При назначении ЛП врач может не учесть последствий негативного взаимодействия ЛП, например, назначение бета-адреноблокаторов и тиазидных диуретиков больным с сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом.

Также на off-label назначения врача толкает отсутствие ответственности, так как данные вопросы не до конца отражены в законодательных актах и нормативно-правовых документах.

Кроме того, off-label назначения могут быть следствием некорректного продвижения препарата фармацевтическими компаниями, а также самолечение и забывчивость самого больного [1,23].

## Возможные участники off-label применения лекарственных средств

В назначении off-label условно можно выделить конфликт интересов нескольких сторон. Участники представлены на рис. 1. Каждая сторона действует в рамках утвержденного нормативно-правового поля. В России можно выделить конфликт интересов трех участников: потребителя (врач/больной), производителя (фармкомпания) и регуляторных органов в сфере обращения лекарственных средств. За рубежом одним из активных участников являются также страховые компании, за счет которых происходит оплата назначаемых врачом препаратов по рецепту. В нашей стране, как правило, препарат приобретается за счет средств больного, реже – за счет бюджетных средств.

## Группы риска off-label назначения лекарственных средств

Проблема назначения препаратов в ситуациях, не предусмотренных инструкцией по применению, имеет ряд объективных причин. Для внесения определенных показаний в инструкцию производителю, как правило, необходимо провести клинические исследования (КИ), демонстрирующие эффективность и безопасность ЛП в рамках этих показаний. В ряде случаев проведение КИ либо невозможно, либо представляет большие сложности для производителя.

Наиболее часто off-label назначения встречается у следующих групп больных:

- дети;
- беременные женщины;
- пациенты с орфанными (редкими) заболеваниями;
- больные с онкологическими заболеваниями, особенно при оказании им паллиативной помощи;
- больные с психиатрическими заболеваниями;
- пациенты преклонного возраста.

**Table 1. Types of off-label prescriptions**  
**Таблица 1. Виды off-label назначений**

| <b>Вид</b>                                                               | <b>Пояснение</b>                                                                                                             | <b>Примеры</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушение показаний к медицинскому применению                            | Назначение ЛП по незарегистрированным в инструкции заболеваниям (расширение утвержденных показаний)                          | Применение препарата мизопростол в качестве средства для искусственного родовозбуждения. В 2001 г. в одном из родовых для стимулирования родовой деятельности был применен данный препарат, после чего у роженицы развилась бурная родовая деятельность, которая на фоне кососмещенного таза и крупного плода привела к разрыву матки, и, в конечном итоге, к смерти женщины. Применение его обходится значительно дешевле, чем зарегистрированные для этих целей ЛП (динопрост и динопростон). Согласно официальной ИМПП мизопростол применяется как гастропротективное средство для лечения и профилактики язвы желудка и двенадцатиперстной кишки [4-6].                                                                                                                                                                                               |
|                                                                          | Применение ЛП по разным проявлениям одного и того же заболевания (один патогенетический процесс, но разные формы проявления) | Согласно официальной инструкции бисопролол можно применять для лечения больных стабильной стенокардией, однако, учитывая отсутствие данных его влияния на прогноз больных с перенесенным ИМ, данного показания в инструкции нет [7]. Согласно проведенному исследованию оценки назначения терапии бета-адреноблокаторов на базе двух амбулаторных регистров из 236 больных с перенесенным в анамнезе ИМ по данным регистра Рекваза 62,1% была назначена терапия бисопрололом. При этом терапия метопрололом (единственный кардиоселективный бета-адреноблокатор, имеющий показания для применения при вторичной профилактике ИМ [8,9]) была назначена только 26,8% больных. Похожая ситуация складывалась и в регистре ПРОФИЛЬ. Из 230 больных с перенесенным ИМ терапия бисопрололом была рекомендована 60,0%, терапия метопрололом – только 25,7%. [10] |
| Использование ЛП с нарушением противопоказаний к медицинскому применению | Назначение ЛП популяциям, не зарегистрированные в инструкции                                                                 | Применение иАПФ во время беременности приводит к возникновению фетопатий* у ребенка. Тератогенное действие характерно для всех представителей иАПФ и БРА [11, 12]. Согласно официальной инструкцией ЛП применение во время беременности препаратов этих классов противопоказано [13, 14]. Несмотря на это, многие врачи назначают их для лечения артериальной гипертензии во время беременности. По данным опроса 281 врача первичного звена здравоохранения г. Москва, проведенного в 2010 г., для лечения АГ 2 степени у беременной женщины 20 нед рекомендовали бы прием каптоприла или лозартана 22,6% из них [15].                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                          | Назначение ЛП другим возрастным группам                                                                                      | Применение верапамила и прокаинамида при купировании пароксизмальных тахикардий у детей [16]. Практически все зарегистрированные на территории РФ антиаритмические препараты в разделе противопоказания имеют возрастные ограничения до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности ЛП).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                          | Одновременное назначение ЛП, влияющих на метаболизм друг друга                                                               | Одновременное применение хинидина и дигоксина приводит к увеличению концентрации дигоксина в крови за счет ингибирования его почечной элиминации хинидином, что, в конечном итоге, может приводить к возникновению жизнеугрожающих нарушений ритма сердца [17, 18].                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                          | Назначение неблагоприятных комбинаций ЛП                                                                                     | Совместное применение бета-адреноблокаторов в комбинации с тиазидными диуретиками у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом [19-21].                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Назначение ЛС с нарушением способов приема                               | Нарушение кратности приема                                                                                                   | По данным исследования В. Davido в одной больнице Франции из 160 назначений 76 (47,5%) были отнесены экспертами к назначениям, проведенным не в соответствии с ИМПП, из них 50 назначений были сделаны не по утвержденным показаниям, 26 – не в соответствии с заявленной частотой приема, дозированием и длительностью антибиотикотерапии [22].                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                          | Нарушением способа приема                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                          | Нарушение дозирования ЛП                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                          | Удлинение продолжительности лечения                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

\*Фетопатии – группа состояний, включающих маловодие, дисплазию почек, анурию, почечную недостаточность, внутриутробную задержку роста и перинатальную смертность

ЛП – лекарственный препарат, иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИМПП – инструкция по медицинскому применению препарата, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина, ИМ – инфаркт миокарда

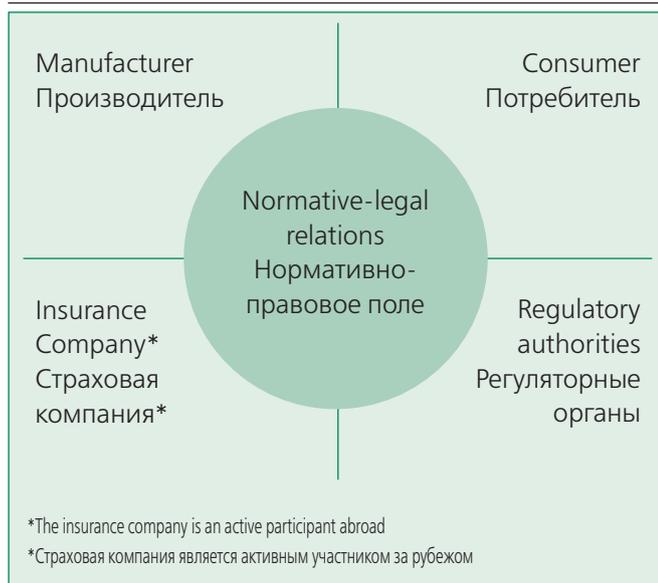


Figure 1. Possible participants of the off-label drug use  
Рисунок 1. Возможные участники off-label применения лекарственных препаратов

### Off-label в педиатрической практике

Согласно отечественным и зарубежным данным частота назначений препаратов, не предусмотренных инструкцией по применению, в детской популяции доходит до 80% [24-26]. Как правило, это связано с необходимостью для производителя ЛС расширить возрастные рамки, но такое расширение возможно только после проведения КИ на детской популяции. Согласно п.5 ст.43 Федерального закона Российской Федерации (РФ) от 12.04.2010 №61 «Об обращении лекарственных средств» (далее ФЗ-61) проведение КИ с участием детей возможно только с письменного согласия их родителей. Дети могут быть рассмотрены в качестве участников исследования только при условии, если данное исследование необходимо для укрепления их здоровья или профилактики неинфекционных заболеваний, а также для получения данных о наилучшей дозировке ЛП для лечения детей. Как правило, перед любым исследованием на детях производителю необходимо провести исследование на взрослой популяции. С одной стороны, данные требования позволяют регулятору обеспечить права детей в КИ и свести к минимуму возможные риски таких исследований, с другой – для фармацевтических компаний это является трудоемким, затратным и часто экономически невыгодным процессом [25], в связи с чем частота проведения исследований на детской популяции гораздо реже, чем на взрослой. Именно по этой причине в педиатрической практике широко распространено применение препаратов не по инструкции, т.к. не всегда можно найти ЛП, зарегистрированный для применения в детской популяции в конкретной клинической ситуации.

### Off-label в акушерстве и гинекологии

Похожая ситуация складывается и в фармакотерапии у беременных. Требования к исследованиям на беременных и кормящих женщинах также более жесткие, чем для взрослой популяции. Согласно п.6 ст. 43 ФЗ-61 беременные и кормящие женщины могут быть объектом исследования в исключительных случаях: если лекарственный препарат предназначен для данной популяции при условии, что получение информации возможно только во время проведения соответствующих исследований, и будут приняты все необходимые меры по исключению риска нанесения вреда женщине в период беременности, в период грудного вскармливания, плоду или ребенку. Опасения регулятора понятны: выбирая между получением безопасного и эффективного лекарственного препарата для использования и снижению рисков получения новой «талидомидовой трагедии» [27], выбор направлен в сторону максимального снижения случаев врожденных пороков развития (история «талидомидовой трагедии» будет описана далее). Согласно проведенному фармакоэпидемиологическому исследованию Елисейевой Е.В. и соавт. по данным 703 медицинских карт проанализирована терапия беременных в Приморском крае, и выявлено, что только 44,5% из назначенных антибактериальных препаратов системного действия имели официальное разрешение к использованию у беременных. 41,81% из всех назначенных ЛС представляли потенциальный риск для плода (категория C, D и X по классификации безопасности фармакотерапии при беременности Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США – Food and Drug Administration, FDA) [28].

### Off-label в других областях медицины

В области кардиологии имеется ряд документированных примеров применения off-label, одним из которых является широкое назначение бисопролола вне рамок инструкции по применению (табл. 1).

Регистрация препаратов для орфанных (редких) заболеваний имеет ряд послаблений со стороны ФЗ-61 в отличие от стандартной регистрации препаратов (ст. 18, ст. 20, ст. 26 ФЗ-61). Несмотря на это, учитывая незначительное количество больных, проведение КИ для фармацевтических компаний представляет собой труднительную задачу, кроме того, с учетом небольшого рынка сбыта таких препаратов, проведение КИ бывает экономически невыгодным.

У больных с онкологическими заболеваниями, психическими заболеваниями и группы больных, где препараты используются в качестве паллиативной терапии, проведение КИ бывает невозможным в связи с этическими соображениями.

Что касается больных преклонного возраста, то не всегда есть убедительные данные о применении ЛП в данной популяции больных. В связи с тем, что при проведении КИ есть четкие возрастные ограничения (как правило, до 75-80 лет), эта популяция больных не охватывается.

Таким образом, в ряде областей медицины складывается ситуация, в которой врач для достижения необходимого лечебного эффекта вынужден прибегать к назначению ЛП вне инструкции, и этому есть ряд объективных причин. В обзорной статье Е.А. Вольской по данной проблеме приводятся критерии, которые допускают назначение ЛП вне инструкции на территории Германии [4]. Данные критерии были разработаны врачебным сообществом этой страны и союзом производителей инновационных ЛС. Выделяют несколько критериев, при которых возможно такого рода применение ЛП: наличие у больного тяжелого заболевания; отсутствие специфических средств лечения данного заболевания и наличие научных данных, в т.ч. с невысоким уровнем доказательности, которые могут дать основание предполагать, что необходимый эффект может быть достигнут. Подробнее критерии описаны в статье автора и в первоисточнике [29]. В нашей стране такого рода критериев нет.

### Правовое регулирование в Российской Федерации<sup>1</sup>

В настоящий момент все отношения, возникающие в сфере охраны здоровья граждан, регламентированы Федеральным законом «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» №323 от 12.10.2011<sup>2</sup> [30]. Процесс разработки, регистрации, оборота и производства ЛС регулируются Федеральным законом РФ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 №61-ФЗ<sup>2</sup> [31]. Одним из обязательных элементов регистрационного досье является ИМПП. Этот документ создается на базе полученной информации в ходе проведенных исследований. Согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ №88 от 26.03.2001 инструкция по применению лекарственного препарата для специалистов – официальный документ, содержащий информацию о лекарственном препарате, необходимую и достаточную для его эффективного и безопасного медицинского применения. В документе об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи (Приказ Министерства здравоохранения РФ №520н от 15.07.2016) также говорится о назначении ЛП с учетом инструкций по применению. Однако регулятор допускает назначение ЛС не по ин-

струкции, а по жизненным показаниям. Согласно приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ №494 от 09.08.2005 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» решение о необходимости назначения не зарегистрированных на территории РФ ЛП (unlicensed medicine) принимается консилиумом Федеральной специализированной медицинской организации, оформляется протоколом и подписывается главным врачом или директором Федеральной специализированной медицинской организации. Перед началом применения лечащий врач должен проинформировать пациента об ожидаемом эффекте, о безопасности ЛП, степени риска для пациента. С другой стороны, существуют КР, к которым врач может обращаться для определения тактики лечения пациента и выбора ЛП, однако они носят рекомендательный характер, их правовой статус не подкреплён законом. Стоит отметить, что в ИМПП не всегда вносятся ограничения, упомянутые в КР, например, доказанное нежелательное действие бета-адреноблокаторов при метаболическом синдроме фактически не отражено в официальной инструкции [32].

### Талидомидовая трагедия

Ярким примером off-label и его возможных последствий является «талидомидовая трагедия». После выявления связи приема талидомида и возросшей частотой врожденных пороков развития (ВПР) у детей международная система регистрации лекарственных средств претерпела большие изменения, а в историю данный инцидент вошел под названием «талидомидовая трагедия». Суть трагедии заключалась в том, что изначально компания Chemie Grünenthal (в настоящее время Grünenthal GmbH) планировала использовать талидомид как противосудорожное средство, однако в ходе исследований ожидаемого действия препарата выявлено не было. Вскоре препарат нашел высокое применение при лечении бессонницы, т.к. он обладал оптимальным снотворным эффектом и был менее токсичным, чем применяемые в то время барбитураты (фенобарбитал), и с 1956 г. был выведен на рынок в качестве безрецептурного средства [27,33]. Оказываемое снотворное и седативное действие вместе с умеренным противорвотным эффектом послужили толчком для продвижения данного препарата у беременных [27], но убедительных доказательств безопасного действия на плод компания не предоставляла. География распространения препарата была обширна, он был представлен в 46 странах мира [34,35]. После нескольких лет внедрения препарата в широкую клиническую практику стали появляться данные о возникновении случаев периферического неврита у принимавших его больных [36], одновременно с этим врачи отметили возросшую частоту развития аномалий у рождающихся детей. Со временем в прессе и научной ли-

<sup>1</sup> Нормативно-правовые акты, относящиеся к международным соглашениям, в т.ч. принятые документы в рамках Евразийского экономического союза (ЕАЭС) в данной статье не представлены

<sup>2</sup> В действующей редакции

тературе стали появляться предположения о связи приема талидомида во время беременности и рождением детей с ВПР [33,37]. Компания-производитель отказывалась от любых обвинений в свой адрес, но, несмотря на это, были собраны исчерпывающие данные, которые свидетельствовали об этой связи. Позднее все полученные данные были собраны в рамках судебного разбирательства, которое завершилось в 1970 г. По скромным данным, из-за тератогенного действия талидомида было рождено не менее 10000 детей с ВПР, большинство из них умерли в первые годы жизни. Дети рождались с отсутствием или укорочением конечностей, дефектами спины, расщелинами губ и неба, отсутствием ушных раковин, нарушениями паренхиматозных органов [38-40]. Результатом судебного процесса оказалось создание фондов и ассоциаций жертв талидомидовой трагедии с выплатами компенсаций. Были ужесточены требования к регистрации лекарственных средств, особенно средств, которые могут применяться у беременных. Всех участников клинического исследования обязали подписывать информированное согласие [39].

С другой стороны, для определенных групп лиц, например, больных миеломной болезнью, при отсутствии альтернативных методов лечения, при наличии соответствующей научно-экспериментальной базы и необходимых полномочий и знаний со стороны медицинского персонала применение талидомида в лечении может быть единственно возможным выходом для поддержания состояния таких больных [41-43].

## Заключение

Проблема назначения ЛП не в соответствии с ИМПП затрагивает интересы и сферу деятельности разных сторон. Наиболее уязвимой стороной является пациент, в конечном итоге он полностью зависит от компетенции лечащего врача и не всегда способен повлиять на тактику своего лечения. С другой стороны, лечащий врач в ряде случаев сам может быть незащищен с правовой стороны, т.к. не всегда есть необходимые зарегистрированные препараты или зарегистрированные показания для лечения тех или иных заболеваний или групп больных. Назначение такого рода ЛП не соответствует принятым порядкам и нормам оказания медицинской помощи. Однако иногда возникает востребованность off-label применения ЛП у больных не только в специализированных центрах и не только в urgentных ситуациях. К таким случаям можно отнести педиатрическую практику, акушерство и гинекологию. Как говорилось ранее, для расширения возрастных рамок или показаний производителям необходимо проводить дополнительные клинические исследования, но это не всегда бывает возможно из-за необходимости привлечения дополнительных средств и сложностей в получении разрешения на проведение такого рода ис-

следований. Таким образом, у современной медицины возникает потребность в оценке влияния off-label применения ЛП на отдаленные результаты. Возможной альтернативой рандомизированным КИ могут быть крупные медицинские регистры, этот способ получения информации не заменит рандомизированные КИ, но позволит оценить безопасность, эффективность и отдаленный прогноз применения ЛП не по инструкции [44]. Например, применение тех или иных ЛП у беременных женщин с последующей оценкой отдаленных результатов такого применения после рождения детей. В рамках регистров возможно определить частоту ВПР, частоту развития нежелательных явлений, эпизодов преждевременного развития родовой деятельности и т.д. в популяции принимавших те или иные ЛП off-label, и не принимавших такую терапию.

Таким образом, проблема off-label многогранна и зависит от многих причин. Со времен «талидомидовой трагедии» система регистрации ЛС претерпела большие изменения в целях минимизации возможных рисков для пациентов, но, несмотря на это, в практической медицине возникают ситуации, когда препарат назначается по показаниям, которые не изучались с точки зрения риск/польза. В ряде случаев это может быть оправдано клиническим состоянием больного, отсутствием данных рандомизированных клинических исследований и отсутствием данных КР, но назначения такого рода не всегда регулируются законодательством, и при возникновении конфликтных ситуаций врачу будет намного труднее оправдать подобное назначение, чем назначение по утвержденным показаниям.

В настоящее время в законодательных актах нет четкого регулирования применения ЛС вне ИМПП. Дополнительную сложность в регулировании этого процесса придает то, что в РФ КР не имеют правового статуса, а носят рекомендательный характер. Кроме того, законодательство четко не регламентирует назначение врачами ЛС вне инструкции.

В ряде областей медицины, где проведение рандомизированных КИ невозможно, а врач, несмотря на это, вынужден назначать ЛП, в т.ч. off-label, для оценки отдаленных прогнозов такого назначения необходимо проводить наблюдательные исследования (медицинские регистры). С этой целью важным представляется использование существующих медицинских регистров, а также создание новых проспективных регистров, посвященных изучению последствий off-label назначения лекарственных препаратов.

**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

- Vilhelmsson A., Davis C., Mulinari S. Pharmaceutical Industry Off-label Promotion and Self-regulation: A Document Analysis of Off-label Promotion Rulings by the United Kingdom Prescription Medicines Code of Practice Authority 2003-2012. *PLoS Med.* 2016;13(1):e1001945. doi: 10.1371/journal.pmed.1001945.
- Bunyatyán N.D., Krobov N.V., Uteshev D.B., Yavorsky A.N. Some aspects of prescribing and promoting medicines 'beyond the instructions'. *Politika i Upravlenie v Zdravoohranenii.* 2010; 2: 49-53. (In Russ.) [Бунятян Н.Д., Кротов Н.В., Утешев Д.Б., Яворский А.Н. Некоторые аспекты назначения и продвижения лекарственных препаратов «вне инструкции». *Политика и Управление в Здравоохранении.* 2010;2:49-53].
- Titova A.R., Asetskaya I.L., Polivanova V.A., et al. A study of the safety of the use of drugs in children in the Russian Federation: an analysis of the national database of spontaneous reports. *Vestnik Roszdravnadzora.* 2016, 3: 62-73. (In Russ.) [Титова А.Р., Асецкая И.Л., Поливанова В.А., и др. Исследование безопасности применения лекарственных препаратов у детей в Российской Федерации: анализ национальной базы спонтанных сообщений. *Вестник Росздравнадзора.* 2016;3:62-73].
- Volskaya E. Purpore outside the instruction - limits and possibilities. *Remedium.* 2002;8:6-9. (In Russ.) [Вольская Е. Назначение вне инструкции – пределы и возможности. *Ремедиум.* 2002;8:6-9].
- State Register of Medicines. [Online]. Available on: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=d0731a8f-81ea-44e4-8d2c-380de8c7e0a5&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d0731a8f-81ea-44e4-8d2c-380de8c7e0a5&t=). (In Russ.) [Государственный реестр лекарственных средств. [Online]. Доступен на: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=d0731a8f-81ea-44e4-8d2c-380de8c7e0a5&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d0731a8f-81ea-44e4-8d2c-380de8c7e0a5&t=)]. [Accessed: 27-Apr-2017].
- Zavidova S. Application of drugs off label in scientific works. *Remedium.* 2008;8:9-11. (In Russ.) [Завидова С. Применение ЛС off label в научных работах. *Ремедиум.* 2008;8:9-11].
- State Register of Medicines. [Online]. Available on: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=32d8b69b-927b-4d67-8642-fae15a71ac49&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=32d8b69b-927b-4d67-8642-fae15a71ac49&t=). (In Russ.) [Государственный реестр лекарственных средств. [Online]. Доступен на: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=32d8b69b-927b-4d67-8642-fae15a71ac49&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=32d8b69b-927b-4d67-8642-fae15a71ac49&t=)]. [Accessed: 27-Apr-2017].
- Soura M.V. Clinical and economical assessments of metoprolol tartrate/succinate usage in patients with ischemic heart disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2008;4(5):77-84. (In Russ.) [Сура М.В. Клинические и экономические оценки применения метопролола тартрата и метопролола сукцината у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2008;5:77-84]. doi:10.20996/1819-6446-2008-4-5-77-84.
- Freemantle N., Cleland J., Young P., et al. Beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ.* 1999;318(7200):1730-7. doi: 10.1136/bmj.318.7200.1730.
- Martsevich S.Y., Zakharova N.A., Kutishenko N.P., et al. Practice of prescribing beta-blockers and its compliance with clinical guidelines according to two registers of cardiovascular diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(3):260-4. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Захарова Н.А., Кутишенко Н.П. и др. Изучение практики назначения бета-адреноблокаторов и ее соответствия современным клиническим рекомендациям в рамках двух амбулаторных регистров сердечно-сосудистых заболеваний. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2016;12(3):260-4]. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-3-260-264.
- Grazianskaya AN, Kostyleva M.N. Teratogenic effect of ACE inhibitors in the first trimester of pregnancy. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika.* 2006; 2: 76-9. (In Russ.) [Грацианская А.Н., Костылева М.Н. Тератогенное действие ингибиторов АПФ в I триместре беременности. *Качественная Клиническая Практика.* 2006;2:76-9].
- Tabacova S., Little R., Tsong Y. et al. Adverse pregnancy outcomes associated with maternal enalapril antihypertensive treatment. *Pharmacopidemiol Drug Saf.* 2003;12(8):633-46. doi: 10.1002/pds.796.
- State Register of Medicines. [Online]. Available on: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=6fef3f23-b641-4799-a853-86dce60bb9b1&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6fef3f23-b641-4799-a853-86dce60bb9b1&t=). (In Russ.) [Государственный реестр лекарственных средств. [Online]. Доступен на: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=6fef3f23-b641-4799-a853-86dce60bb9b1&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6fef3f23-b641-4799-a853-86dce60bb9b1&t=)]. [Accessed: 26-Apr-2017].
- State Register of Medicines. [Online]. Available on: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=47476136-4bc0-4726-93e0-7a3594c75cfa&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=47476136-4bc0-4726-93e0-7a3594c75cfa&t=). (In Russ.) [Государственный реестр лекарственных средств. [Online]. Доступен на: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=47476136-4bc0-4726-93e0-7a3594c75cfa&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=47476136-4bc0-4726-93e0-7a3594c75cfa&t=)]. [Accessed: 26-Apr-2017].
- Heliya V.P., Martsevich T.G., Selivanova S.Yu. et al. The study of knowledge of modern principles of rational pharmacotherapy of cardiovascular diseases according to the survey of primary care physicians in Moscow. *Kardiovaskuljarnaja Terapija i Profilaktika.* 2012;11(5):61-6. (In Russ.) [Хелия В.П., Марцевич Т.Г., Селиванова С.Ю. и др. Изучение знания современных принципов рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний по данным опроса врачей первичного звена здравоохранения города Москвы. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* 2012;11(5):61-6].
- Shkolnikova M.A., Kravtsova L.A., Berezniatskaya V.V. et al. Epidemiology, clinical course features and general principles of drug therapy for tachyarrhythmias in infants. Part 1. Paroxysmal and non-paroxysmal tachycardias in infants. *Annali Aritmologii.* 2011;4:5-14. (In Russ.) [Школьникова М.А., Кравцова Л.А., Березницкая В.В. и др. Эпидемиология, особенности клинического течения и общие принципы медикаментозной терапии тахикардий у детей раннего возраста часть 1. Пароксизмальные и непароксизмальные тахикардии у детей раннего возраста. *Аннали Аритмологии.* 2011;4:5-14].
- Kazakov AS, Lepakhin VK, Astakhova AV Complications of pharmacotherapy associated with drug interactions. *Rossiiskij Mediko-biologicheskij Vestnik Imeni Akademika I.P. Pavlova.* 2013; 3: 70-6. (In Russ.) [Казаков А.С., Лепехин В.К., Астахова А.В. Осложнения фармакотерапии, связанные с взаимодействием лекарственных средств. *Российский Медико-биологический Вестник Имени Академика И.П. Павлова.* 2013;3:70-6].
- Ejvinsson G. Effect of quinidine on plasma concentrations of digoxin. *Br Med J.* 1978;1(6108):279-80.
- Mancia G., Grassi G., Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens.* 2006;24(1):3-10.
- Sharma A., Pischon T., Hardt S. et al. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. *Hypertens (Dallas, Tex. 1979).* 2001;37(2):250-4. doi: 10.1161/01.HYP.37.2.250.
- Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet (London, England).* 2007;369(9557):201-7. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61008-1.
- Davidov B., Bouchand F., Calin R., et al. High rates of off-label use in antibiotic prescriptions in a context of dramatic resistance increase: a prospective study in a tertiary hospital. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;47(6):490-4. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.04.010.
- Kesselheim A.S., Mello M.M., Studdert D.M. Strategies and practices in off-label marketing of pharmaceuticals: a retrospective analysis of whistleblower complaints. *PLoS Med.* 2011;8(4): e1000431. doi: 10.1371/journal.pmed.1000431.
- Shah S.S., Hall M., Goodman D.M. et al. Off-label Drug Use in Hospitalized Children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161(3):282-90. DOI: 10.1001/archpedi.161.3.282.
- Titova AR, Asetskaya IL, Zyryanov SK, Polivanov VA Unregulated (off-label) use of medicines in pediatric practice: unsolved problems. *Pediatricskaja Farmakologija.* 2015; 12 (3): 304-8. (In Russ.) [Титова А.Р., Асецкая И.Л., Зырянов С.К., Поливанов В.А. Нерегламентированное (off-label) применение лекарственных препаратов в педиатрической практике: нерешенные проблемы. *Педиатрическая Фармакология.* 2015;12(3):304-8].
- Grazianskaya A.N., Bologov A.A., Kostyleva M.N., Postnikov S.S. The use of drugs off label in pediatric practice. Experience of a multidisciplinary pediatric hospital. *Zamestitel' Glavnogo Vracha.* 2012;8:46-52. (In Russ.) [Грацианская А.Н., Бологов А.А., Костылева М.Н., Постников С.С. Применение лекарственных средств off label в педиатрической практике. Опыт многопрофильного педиатрического стационара. *Заместитель Главного Врача.* 2012;8:46-52].
- Franks M.E., Macpherson G.R., FiggW.D. Thalidomide. *Lancet.* 2004;363(9423):1802-11.
- Eliseeva E.V., Feoktistova Yu.V., Shmykova I.I. Analysis of pharmacotherapy in pregnant women. *Bezopasnost' Lekarstv i Farmakonadzor.* 2009;2:23-8. (In Russ.) [Елисеева Е.В., Феоктистова Ю.В., Шмыкова И.И. и др. Анализ фармакотерапии у беременных. *Безопасность Лекарств и Фармаконадзор.* 2009;2:23-8].
- Off-Label-Use: 'Zulassungsjberschreitender Einsatz von Medikamenten bei schweren Erkrankungen.' [Online]. Available: <https://www.vfa.de/de/wirtschaft-politik/positionen/pos-off-label-use.html>. [Accessed: 05-May-2017].
- Federal Law "On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation" of November 21, 2011 N 323-FZ (last version). *Consultant Plus.* [Online]. Available at: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/). (In Russ.) [Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 N 323-ФЗ (последняя редакция). *Консультант Плюс.* [Online]. Доступен на: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/)]. [Accessed: 14-Jul-2017].
- Federal Law "On the circulation of medicinal products" of 12.04.2010 N 61-FZ (last version). *Consultant Plus.* [Online]. Available at: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/). (In Russ.) [Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 N 61-ФЗ (последняя редакция). *Консультант Плюс.* [Online]. Доступен на: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/)]. [Accessed: 04-May-2017].
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159-219. doi: 10.1093/eurheartj/ehj151.
- Die Contergan-Katastrophe: Die trauerliche Sicherheit der „harten“ Daten - *Dtsch Arztebl* 2007; 104(41). [Online]. Available: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/57224>. [Accessed: 21-Apr-2017].
- Kajiti T., Shinohara M. Thalidomide in Japan. *Lancet (London, England).* 1961;1(7279):501-2. DOI:10.1016/S0140-6736(63)92400-0.
- Webb J.F. Canadian thalidomide experience. *Can Med Assoc J.* 1963;89:987-92.
- Kelsey F.O. Events after thalidomide. *J Dent Res.* 1967;46(6):1201-5.
- Speirs A.L. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet (London, England).* 1962;1(7224):303-5. doi:10.1016/S0140-6736(62)91248-5.
- WHO. Use of thalidomide in leprosy. WHO 2016. [Online]. Available: <http://www.who.int/lep/research/thalidomide/en/>. [Accessed: 20-Apr-2017].
- Frances Oldham Kelsey: FDA Medical Reviewer Leaves Her Mark on History. [Online]. Available: [https://perma.access.gpo.gov/lps/1609/www.fda.gov/fdac/features/2001/201\\_kelsey.html](https://perma.access.gpo.gov/lps/1609/www.fda.gov/fdac/features/2001/201_kelsey.html). [Accessed: 20-Apr-2017].
- 50 Years After Defect Tragedy, Finding Answers on How Thalidomide Caused Defects – *The New York Times.* [Online]. Available: <http://www.nytimes.com/2010/03/16/science/16limb.html?ref=science&pagewanted=all>. [Accessed: 20-Apr-2017].
- Singhal S., Mehta J., Desikan R. et al. Antitumor Activity of Thalidomide in Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 1999;341(21):1565-71. doi: 10.1056/NEJM199911183412102.
- Bielenberg D.R., D'Amore P.A. Judah Folkman's Contribution to the Inhibition of Angiogenesis. *Lymphat Res Biol.* 2008;6(3-4):203-7. doi: 10.1089/lrb.2008.1016.
- FDA Approval for Thalidomide – National Cancer Institute. [Online]. Available: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/fda-thalidomide>. [Accessed: 24-Apr-2017].
- Martsevich S.Y., Kutishenko N.P. Randomised Clinical Trials and Observational Studies: the Ratio in the Hierarchy of Evidence of the Efficacy of Drugs. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(5):567-573. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Рандомизированные клинические исследования и наблюдательные исследования: соотношение в иерархии доказательств эффективности лекарств. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2016;12(5):567-73]. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-5-567-573.

*About the Authors*

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

**Artur R. Navasardjan** – MD, PhD, Manager for Medical Research, Medical and Experimental Administration, Regulatory Department, JSC "NIZHFARM", STADA Group

**Nadezhda A. Komkova** – MD, Junior Researcher, Laboratory for Pharmacoepidemiological Studies, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

*Сведения об авторах:*

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

**Навасардян Артур Рубенович** – к.м.н, менеджер по медицинским исследованиям, медико-экспериментальное управление, департамент регуляторного обеспечения, АО «НИЖФАРМ», группа компаний STADA

**Комкова Надежда Алексеевна** – м.н.с., лаборатория фармакоэпидемиологических исследований, отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦПМ

## Функция левого предсердия: современные методы оценки и клиническое значение

Елена Николаевна Павлюкова<sup>1</sup>, Дмитрий Анатольевич Кужель<sup>2,3\*</sup>,  
Геннадий Васильевич Матюшин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр. Россия, 634012, Томск, ул. Киевская, 111а

<sup>2</sup> Красноярский Государственный Медицинский Университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

<sup>3</sup> Красноярская краевая больница №2. Россия, 660049, Красноярск, ул. Карла Маркса, 43

Оценка функции левого предсердия (ЛП) является важным аспектом всестороннего исследования компетентности сердечно-сосудистой системы. Многочисленные кардиальные заболевания могут влиять на работу ЛП, как непосредственно воздействуя на миокард предсердий, так и путем изменения состояния гемодинамики. Принято считать, что давление в ЛП и в левом желудочке в диастолу взаимосвязаны, поэтому в отсутствие патологии митрального клапана расширение предсердия является признаком увеличения давления наполнения желудочка. Изучение размера и функции левого предсердия как функции накопления, протекания и насоса может предсказывать сердечно-сосудистые события при кардиомиопатиях, ишемической болезни сердца и клапанных пороках. В последние два десятилетия появились новые методики, связанные, прежде всего с тканевыми доплеровскими технологиями, которые обеспечивают достаточно точную и всестороннюю оценку механики левого предсердия. Деформация и скорость деформации, полученные ультразвуковой методикой «след пятна», представляет легко выполнимую и воспроизводимую технологию оценки механики левого предсердия.

В нормальных условиях ЛП представляет собой очень растяжимую камеру с относительно низким давлением. Однако при остром или хроническом повреждающем воздействии происходит растяжение стенки ЛП. Расширение ЛП является признаком изменения его структуры с развитием фиброза, что отражается на показателях деформации и скорости деформации ЛП. Оценка деформации ЛП может быть полезной в предсказании успешности восстановления и сохранения синусового ритма после кардиоверсии и катетерной абляции. Низкие значения глобальной деформации ЛП указывают на необратимое ремоделирование ЛП и связаны с прогрессированием фибрилляции предсердий от пароксизмальной формы к постоянной. Наиболее интересным в этой связи представляется потенциальный вклад эхокардиографии в стратификацию тромбоэмболического риска при фибрилляции предсердий и процедурах инвазивного вмешательства. Поэтому основной задачей в настоящее время является понимание точек клинического приложения полученных в ходе исследования ЛП данных применительно к текущей практике.

**Ключевые слова:** эхокардиография, левое предсердие, деформация левого предсердия, функция левого предсердия, спекл-трекинг эхокардиография.

**Для цитирования:** Павлюкова Е.Н., Кужель Д.А., Матюшин Г.В. Функция левого предсердия: современные методы оценки и клиническое значение. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(5):675-683. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-675-683

### Left Atrial Function: Modern Assessment Methods and Clinical Significance

Elena N. Pavlyukova<sup>1</sup>, Dmitry A. Kuzhel<sup>2,3\*</sup>, Gennady V. Matyushin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre. Kievskaya ul. 111A, Tomsk, 634012 Russia

<sup>2</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky. Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

<sup>3</sup> Krasnoyarsk Territory Hospital №2. Karla Marxa ul. 43, Krasnoyarsk, 660097 Russia

Assessment of the left atrial (LA) function is important aspect of comprehensive cardiovascular system estimation. Many cardiac diseases make an impact to LA work either by direct affect on myocardium or hemodynamic condition changing. It is considered, LA and left ventricle diastolic pressure is interrelated, thus without mitral valve disease LA expanding is a sign of LV filling pressure augmentation. Examination of LA size and function by analysis of atrial reservoir, conduit, and booster pump can predict cardiovascular outcomes in patients with cardiomyopathy, ischemic heart disease and valvular heart disease. The last two decades gave new technologies to accurate and comprehensive LA mechanics estimation, in the first place related to tissue Doppler imaging. Atrial strain and strain rate obtained using two-dimensional speckle-tracking echocardiography have proved to be feasible and reproducible techniques to evaluate LA mechanics.

In physiological settings, LA is a highly expandable chamber with relatively low pressures. However in the presence of acute and chronic injury, LA wall stretches. LA stretching is a hallmark of structure changing with myocardial fibrosis and has influence on LA strain and strain rate. LA strain estimation could be useful in the prediction of sinus rhythm restoration and maintenance after cardioversion and catheter ablation. Low values of global longitudinal LA strain indicate irreversible LA remodeling and are related to the atrial fibrillation progression from paroxysmal to permanent forms. The most interesting in these circumstances is the potential contribution of echocardiography to thromboembolic risk stratification in atrial fibrillation and invasive procedures such as atrial ablation. Therefore, at present, the main task is to understand the ways of clinical application of data obtained during the LA study.

**Keywords:** echocardiography, left atrial, left atrial strain, left atrial function, two-dimensional speckle-tracking.

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

Received / Поступила: 19.04.2017

Accepted / Принята в печать: 15.05.2017

## Введение

Оценка функции левого предсердия (ЛП) является важным аспектом всестороннего исследования компетентности сердечно-сосудистой системы. Многочисленные кардиальные заболевания могут влиять на работу ЛП, как непосредственно воздействуя на миокард предсердий, так и путем изменения состояния гемодинамики. В последние два десятилетия появились новые методики, связанные, прежде всего с тканевыми доплеровскими технологиями, которые обеспечивают достаточно точную и всестороннюю оценку механики ЛП. Основной задачей в настоящее время является понимание точек клинического приложения полученных в ходе исследования ЛП данных применительно к текущей практике.

## Физиологическая роль левого предсердия

Основная задача ЛП заключается в обеспечении наполнения левого желудочка (ЛЖ). Поскольку эти камеры взаимодействуют на протяжении всего кардиоцикла, собственно, вся работа ЛП может быть разложена на три составляющие. Во время систолы ЛЖ происходит смещение закрытого митрального клапана к верхушке, и в результате быстрого падения давления в ЛП возникает «присасывающий момент». В этот момент ЛП функционирует как резервуар (*reservoir*) для венозного потока из легочных вен (фаза накопления). Во время ранней диастолы ЛП осуществляет функцию трубопровода (*conduit*), когда кровь, поступая из легочных вен при открытом митральном клапане, проходит непосредственно в ЛЖ (фаза протекания). Наконец, во время поздней диастолы, при активном сокращении мышечных волокон ЛП нагнетает кровь в ЛЖ и обеспечивает насосную (*booster pump*) функцию (контрактивная фаза).

Эффективная функция ЛП модулируется несколькими факторами. Так, на фазу накопления влияет способность ЛП к растяжению (*compliance*) во время систолы ЛЖ, а также амплитуда смещения основания ЛЖ к верхушке во время систолы, то есть его сократимость [1]. Фаза протекания также зависит от растяжения ЛП, расслабления и растяжимости ЛЖ. Контрактивная фаза, в свою очередь, отражает величину и продолжительность сокращения ЛП и зависит от степени ве-

нозного возврата (преднагрузки), конечного диастолического давления (посленагрузки) и систолического резерва ЛЖ [2].

У здоровых лиц вклад в наполнение ЛЖ фазы накопления, протекания и насоса составляет примерно 40%, 35% и 25%, соответственно [3]. Однако при изменении условий наполнения ЛЖ происходит коррекция этой пропорции, позволяющая поддерживать ударный объем ЛЖ [4].

На контрактильную функцию ЛП влияет сократимость мышечных волокон и величина внутрисердечного давления. Согласно закону Франка-Старлинга, увеличение давления в ЛП ведет к большему растяжению волокон миокарда и, следовательно, к росту вклада ЛП как насоса в наполнение ЛЖ за счет улучшения сократимости [5]. Однако подобное улучшение происходит на первоначальных этапах. Дальнейшее растяжение предсердных волокон до критической точки приводит к депрессии насосной функции, несмотря на увеличение преднагрузки, что может произойти и в результате процессов, связанных собственно с заболеванием [6].

## Размер и объемы левого предсердия

Расширение полости ЛП связано с нарастанием рисков фибрилляции предсердий (ФП), сердечной недостаточности, ишемического инсульта госпитализации и смертности в результате сердечно-сосудистых причин [7].

Количественная оценка размеров и объема ЛП может быть затруднена из-за его сложной геометрии. Размер ЛП обычно определяется в режиме одномерной (М-режим) и двухмерной (2D) эхокардиографии (ЭхоКГ). Несмотря на большую давность использования линейных размеров в текущей практике, определение объемных показателей ЛП в режиме 2DЭхоКГ из апикального доступа считается более точной и воспроизводимой методикой [8]. Для точной оценки ЛП достаточно получить три основных объемных показателя. Сразу перед открытием митрального клапана определяется максимальный объем ЛП. После закрытия митрального клапана – минимальный объем ЛП. Перед зубцом Р – срединный объем ЛП [9].

Максимальный объем ЛП, индексированный к площади поверхности тела (LAVI), показал наибольшую связь с сердечно-сосудистой заболеваемостью как наиболее точный параметр при стратификации риска [7].

Нормальными показателями LAVi принято считать  $22 \pm 6$  мл/м<sup>2</sup>. Дилатация ЛП определяется как LAVi > 28 мл/м<sup>2</sup> (то есть, одно стандартное отклонение от среднего значения), однако для определения диастолической дисфункции ЛЖ как верхняя граница предложено значение LAVi > 34 мл/м<sup>2</sup> (то есть, два стандартных отклонения от среднего) [10].

Более точным методом оценки объема ЛП, учитывая его сложную геометрию, принято считать трехмерную (3D) ЭхоКГ в реальном масштабе времени, показавшую высокую точность и воспроизводимость по сравнению с магнитно-резонансной томографией (МРТ) [9, 11]. Однако данные по нормальным показателям объемов ЛП, измеренным в режиме 3DЭхоКГ, достаточно скудны, тогда как экстраполяция показателей, полученных в режиме 2DЭхоКГ, представляется недостаточно обоснованной.

Среди неультразвуковых методов для определения объемов ЛП в 3D режиме может быть использована компьютерная томография (КТ) [12], которая играет важную роль на предоперационных, внутриоперационных и постоперационных стадиях абляции ЛП. Использование КТ, впрочем, ограничено лучевой нагрузкой и необходимостью введения содержащего йод контраста. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца рассматривается как «золотой стандарт» оценки ЛП и обеспечивает точные измерения его объемов. Кроме того, с помощью МРТ можно определить количество рубцовой ткани и оценить риск рецидива ФП после катетерной абляции ЛП [13]. Однако, применение МРТ ограничено высокими затратами, низкой доступностью, а также проблемами, связанными с введением контраста гадолиния и невозможностью исследования лиц с имплантированными водителями ритма. Важно отметить, что абсолютные показатели объемов ЛП, измеренные с помощью КТ или МРТ больше, чем показатели, полученные с помощью 2DЭхоКГ, поэтому необходимо соотносить полученные результаты со значениями, референтными для каждой методики, в которой производилось исследование [14, 15].

### Спектральная Допплер-эхокардиография в оценке функции левого предсердия

Функция ЛП может быть оценена с помощью спектрального импульсно-волнового Допплера при оценке скоростей трансмитрального потока, потока легочных вен и потоков в ушке ЛП. Допплеровские спектры наполнения (поток легочных вен) и опорожнения ЛП (трансмитральный поток) имеют определенные преимущества, заключающиеся в их доступности, простоте получения и интерпретации. Однако данные доплеровские показатели являются зависимыми от состояния гемодинамики, условий пред- и после нагрузки, а также состояния и сократимости ЛЖ, поэтому функ-

ция ЛП, анализируемая с помощью этих параметров, должна интерпретироваться с осторожностью [16].

Поток легочных вен (рис. 1) является трехфазным при сохраненном синусовом ритме. Первый положительный пик (S) регистрируется во время систолы ЛЖ и отражает фазу накопления ЛП. Второй положительный пик (D) наблюдается сразу после открытия митрального клапана и определяет фазу протекания ЛП. Отношение скорости систолического пика (S) к диастолической (D), а также их скоростно-временных интегралов ( $Svti/[Svti+Dvti]$ ) оценивает относительный вклад фазы накопления [10]. Третий отрицательный пик (A<sub>r</sub>) представляет сокращение ЛП, величина и продолжительность которого тесно связаны со средним давлением ЛП, и вместе с трансмитральным пиком A описывает функцию насоса ЛП [17].

Интерпретация доплеровских показателей трансмитрального потока и потока легочных вен может быть затруднена при синусовой тахикардии, нарушениях проведения, суправентрикулярных аритмиях и фибрилляции предсердий. Однако основным недостатком спектральных параметров потока заключается в их неспецифичности, поскольку их величина существенно образом зависит от других состояний, связанных с нару-

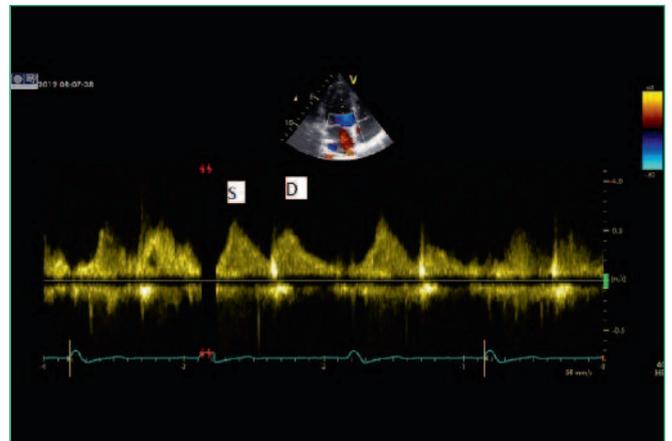


Figure 1. Normal flow from the right upper pulmonary vein. The systolic wave (peak S) occurs in the mechanical systole of the left ventricle and dominates for the diastolic wave (peak D) that occurs when the mitral valve is opened. A similar amplitude ratio indicates a low pressure in the left atrium. The atrial wave is practically not noticeable

Рисунок 1. Нормальный поток из правой верхней легочной вены. Систолическая волна (пик S) приходится на механическую систолу левого желудочка и доминирует над диастолической волной (пик D), возникающей при открытии митрального клапана. Подобное соотношение амплитуды указывает на низкое давление в левом предсердии. Предсердная волна практически не заметна

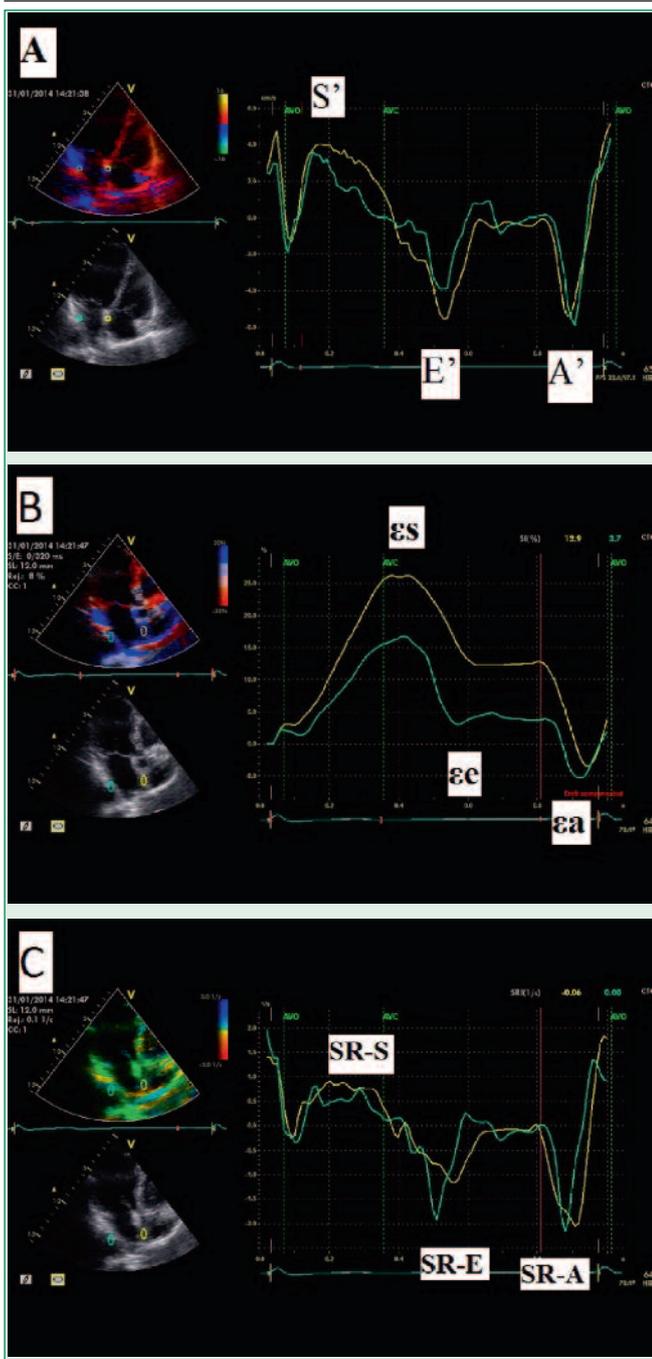


Figure 2. The work of the myocardium of the left atrium, reflected by color Doppler mapping. Trial volumes are placed on the interatrial septum and the lateral wall of the left atrium.

- A. Registration of the myocardial contraction rate of the left atrium.
- B. Registration of the strain of the interatrial septum and lateral wall.
- C. Registration of strain rate

Рисунок 2. Работа миокарда левого предсердия, отраженная с помощью цветового доплеровского картирования. Пробные объемы помещены на межпредсердную перегородку и боковую стенку левого предсердия.

- A. Регистрация скорости сокращения миокарда левого предсердия.
- B. Регистрация деформации (strain) межпредсердной перегородки и боковой стенки.
- C. Регистрация скорости деформации (strain rate)

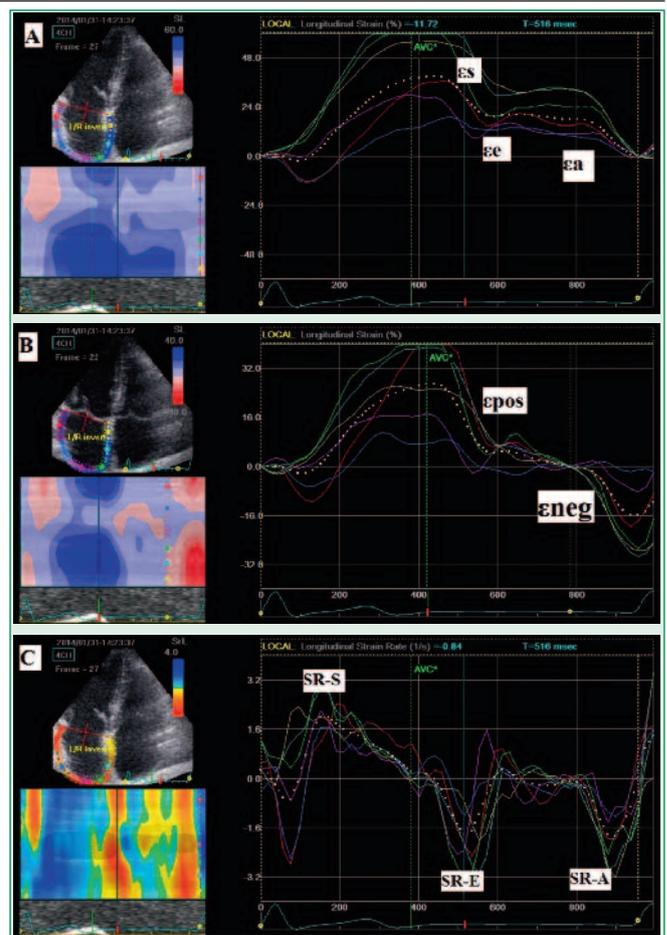


Figure 3. Deformation and deformation rate estimated in the mode of "speckle tracking imaging" technology. The indicators from all 6 segments are averaged and displayed as a resulting curve (the line of "white points")

A. The QRS complex is used as a reference point. The graphs record peak positive strain ( $\epsilon_s$ ) corresponding to the phase of accumulation of the left atrium, strain during early and late diastole ( $\epsilon_e$  and  $\epsilon_a$ ) corresponds to the percolation phase and the pump. B. The zero point is the P wave. The negative peak of the longitudinal strain ( $\epsilon_{neg}$ ) represents the phase of the left atrial pump. The positive peak  $\epsilon$  ( $\epsilon_{pos}$ ) corresponds to the percolation phase, and their sum ( $\epsilon_{total}$ ) represents the accumulation phase. C. Estimation of the rate of strain (SR) of the left atrium. During the systole of the left ventricle, the rates of strain (SR-S, SR-E, SR-A, respectively) are recorded in the phase of early and late diastole. The first (positive) peak (SR-S) reflects the accumulation phase. The second (negative) peak (SR-E) occurs in the phase of early diastole and corresponds to the percolation phase. The third (negative) peak (SR-A) corresponds to the contraction phase

Рисунок 3. Деформация и скорость деформации оцененная в режиме технологии «смещения точек» («speckle tracking imaging»). Показатели от всех 6 сегментов усредняются и показываются в виде результирующей кривой (линия «белых точек»)

A. В качестве референтной точки используется комплекс QRSЭКГ. На графиках регистрируется пиковая положительная продольная деформация ( $\epsilon_s$ ), соответствующая фазе накопления левого предсердия, деформация во время ранней и поздней диастолы ( $\epsilon_e$  и  $\epsilon_a$ ) соответствует фазе протекания и насоса. B. В качестве нулевой точки используется зубец PЭКГ. Отрицательный пик продольной деформации ( $\epsilon_{neg}$ ) представляет фазу насоса ЛП. Положительный пик  $\epsilon$  ( $\epsilon_{pos}$ ) соответствует фазе протекания, а их сумма ( $\epsilon_{total}$ ) представляет фазу накопления. C. Оценка скорости деформации (SR) левого предсердия. Во время систолы левого желудочка в фазу ранней и поздней диастолы регистрируются показатели скорости деформации (SR-S, SR-E, SR-A, соответственно). Первый (положительный) пик (SR-S) отражает фазу накопления. Второй (отрицательный) пик (SR-E) возникает в фазу ранней диастолы и соответствует фазе протекания. Третий (отрицательный) пик (SR-A) соответствует фазе сокращения.

шениями гемодинамики и диастолической функции ЛЖ, а также болезней митрального клапана [2].

### Технологии тканевого доплеровского изображения и двухмерного отслеживания пятен серой шкалы в оценке левого предсердия

Импульсная тканевая доплерография и режим цветового доплеровского картирования (Color Tissue Doppler imaging – color TDI) сокращения ЛП (A') обеспечивают оценку региональной и глобальной (когда усреднены показатели от нескольких участков) систолической функции с приемлемой воспроизводимостью (рис. 2). Преимущество режима цветового доплеровского картирования заключается в том, что в режиме off-line возможно одновременно получать данные от нескольких участков [5]. Скорости движения тканей во время желудочковой систолы (S') и ранней диастолы (E') соответствуют фазе накопления и фазе протекания, соответственно.

Несмотря на определенные преимущества, импульсно-волновой и цветовой TDI являются зависимыми от угла между ходом ультразвуковых волн и направлением движения миокарда, что может служить источником ошибочной информации. Учитывая это, в последнее время эти методики были практически вытеснены технологиями оценки деформации ткани, полученными из режима двухмерного сканирования (2D strain или «speckle tracking imaging»). Эта технология является независимой от угла и не подвержена эффекту «привязки», то есть когда движение здорового сегмента тянет за собой пораженный и создает иллюзию его нормального сокращения (рис. 3).

Оценка деформации (strain) и скорости деформации (strain rate) основана на технологии отслеживания пятен серой шкалы («speckle tracking imaging или 2D Strain») и позволяет эффективно оценивать регионарную и глобальную функцию ЛП в продольном направлении. Деформация ЛП представляет собой изменение длины стенки ЛП относительно его исходной величины, выраженное в процентах, и может иметь положительные или отрицательные значения, которые отражают его удлинение (в диастолу) или сокращение (в систолу), соответственно. Скорость деформации (SR) ЛП является оценкой скорости, с которой происходит деформация, и выражается в единицах, обратных секунде. Технология ультразвуковой оценки деформации подтвердила информативность при сравнении с сонометрией и МРТ [18, 19]. Однако исследование ЛП с помощью этой технологии также может быть проблематичным, поскольку требует высокого качества изображения, а также в силу особенностей строения ЛП, связанных с его тонкими стенками [20].

Важно отметить, что в изображении кривых деформации ЛП большое значение имеет точка, приня-

тая за референтную, а именно – зубец P<sub>ЭКГ</sub> или комплекс QRS<sub>ЭКГ</sub>, поскольку это существенно меняет графическую картину (рис. 3). При использовании комплекса QRS<sub>ЭКГ</sub> нулевой точкой является конец диастолы ЛЖ, и пиковая положительная продольная деформация ( $\epsilon_s$ ) соответствует фазе накопления ЛП, тогда как деформация во время ранней и поздней диастолы ( $\epsilon_e$  и  $\epsilon_a$ ) соответствует фазе протекания и насоса. Как видно из рисунка 3В, все показатели деформации предсердий в этом случае имеют положительные значения. Если используется зубец P<sub>ЭКГ</sub>, нулевой точкой является конец предсердной диастолы, и первый отрицательный пик продольной деформации ( $\epsilon_{neg}$ ) представляет фазу насоса ЛП, тогда как положительный пик  $\epsilon$  ( $\epsilon_{pos}$ ) соответствует фазе протекания, а их абсолютная сумма ( $\epsilon_{total}$ ) представляет фазу накопления [11]. При оценке скорости деформации (SR) во время систолы ЛЖ, ранней и поздней диастолы (SR-S, SR-E, SR-A, соответственно) может быть получена дополнительная информация относительно фазы накопления, протекания и насоса ЛП. Независимо от того, что является референтной точкой (зубец P<sub>ЭКГ</sub> или комплекс QRS<sub>ЭКГ</sub>), кривая скорости деформации является трехфазной, что вносит определенную путаницу, когда механика ЛП определяется согласно ЛЖ (от начала QRS), а не от ЛП (от начала зубца P<sub>ЭКГ</sub>), поскольку показатель скорости деформации в систолу предсердий (SR-A) всегда носит отрицательные значения. Поэтому оценка деформации ЛП, рассчитанная к зубцу P<sub>ЭКГ</sub>, считается предпочтительной для изучения механики ЛП, хотя у пациентов с фибрилляцией предсердий это утрачивает актуальность, так как отсутствует систола предсердий [21].

Графики деформации ЛП могут быть получены от 12 или 15 его сегментов из позиции четырех, двух и трех камер в апикальном доступе, причем деформация в разных сегментах в различные фазы предсердного цикла может существенно отличаться [22]. Глобальная же деформация ЛП определяется как среднее значение от деформаций всех сегментов ЛП [23]. Нормальные значения деформации и скорости деформации, полученные в 2D режиме для фазы накопления, протекания и насоса (от зубца P<sub>ЭКГ</sub>) составляют  $37,9 \pm 7,6\%$  и  $2,0 \pm 0,6 \text{ с}^{-1}$ ,  $23,2 \pm 6,7\%$  и  $-2,0 \pm 0,6 \text{ с}^{-1}$ ,  $-14,6 \pm 3,5\%$  и  $-2,3 \pm 0,5 \text{ с}^{-1}$ , соответственно [24, 25]. Однако представляется, что из всех показателей деформации и скорости деформации ЛП наиболее востребованными и апробированными являются параметры, полученные в фазу накопления ( $\epsilon_{total}$  и SR-S), отражающие растяжимость предсердия и фазу насоса ( $\epsilon_{neg}$  и SR-A), определяющие его сократимость.

Хотя технология 2D Strain способна преодолеть большую часть свойственных спектральному Допплеру ошибок, эта методика также не в состоянии описать всю сложность механики движения ЛП. Возможно, что

оценка деформации в трехмерном режиме 3D strain способна преодолеть эти ограничения. 3D strain позволяет более полно оценить механику ЛП, поскольку дает дополнительную возможность определить продольную деформацию, а также позволяет оценить эндокардиальные отделы ЛП [26].

### **Значение деформации ЛП в продольном направлении в оценке его ремоделирования**

Термин «ремоделирование» подразумевает адаптивные процессы, происходящие в кардиомиоцитах в целях поддержания гомеостаза в условиях действия стрессовых факторов [27]. В нормальных условиях ЛП представляет собой очень растяжимую камеру с относительно низким давлением. Однако при остром или хроническом повреждающем воздействии происходит напряжение и растяжение стенки ЛП. Расширение ЛП является признаком изменения его структуры и часто сопровождается нарушениями в работе, что отражается на показателях деформации и скорости деформации ЛП. Во время систолы и поздней диастолы ЛЖ деформация и скорость деформации ЛП являются производными фазы накопления, то есть его растяжимости (независимо от основного ритма) и сократимости (при наличии синусового ритма), соответственно [2]. Во время фазы накопления происходит сокращение ЛЖ и смещение его основания к верхушке. В результате этого движения резко снижается давление в ЛП и возникает «присасывающий» эффект для потока легочных вен. В силу этого происходит растяжение волокон миокарда ЛП и регистрируется положительный пик деформации в конце предсердного наполнения (рис. 2-3). Эта фаза механики ЛП зависит от сократимости ЛЖ. После открытия митрального клапана происходит быстрое опорожнение ЛП. В этой точке наблюдается плато деформации ЛП, что соответствует стадии диастазиса. Во время систолы ЛП продольные волокна сокращаются, поэтому на графике деформации предсердия наблюдается отрицательная волна, которая соответствует стадии насоса [25]. Деформация ЛП во время стадии протекания и насоса тесным образом зависят от состояния ЛЖ, жесткость и растяжимость которого во время наполнения, а также сократимость в систолу влияют на предсердные показатели [28].

Размер и функция ЛП обеспечивают большие возможности проникновения в суть широкого диапазона патологических состояний. Принято считать, что давление в ЛП в диастолу зависит от давления в ЛЖ, поэтому в отсутствие патологии митрального клапана расширение предсердия является признаком увеличения давления наполнения желудочка. Это объясняет связь между расширением ЛП и неблагоприятными клиническими результатами, показанными в ряде иссле-

дований [29, 30]. Известно, что деформация ЛП в стадию накопления ( $\epsilon_{total}$ ) хорошо коррелирует с индексом  $\tau$ , конечным диастолическим давлением ЛЖ, средним легочным капиллярным давлением заклинивания, и связана с систолическими индексами ЛЖ, такими как фракция выброса и индекс конечного систолического объема. Есть указания на взаимосвязь деформации ЛП в продольном направлении с уровнем натрийуретического пептида и выраженностью фиброза в стенке ЛП [13, 31].

### **Значения величины объема полости и функции левого предсердия в прогностической оценке сердечно-сосудистого риска**

Размер и индексы объема полости ЛП являются общепризнанными маркерами сердечно-сосудистого риска, такими как впервые возникший инфаркт миокарда, коронарная реваскуляризация, фибрилляция предсердий, застойная сердечная недостаточность, транзиторная ишемическая атака, инсульт и смерть в результате кардиоваскулярных причин [32-36].

При развитии диастолической дисфункции ЛЖ показатели деформации позволяют последовательно эффективно разделять изолированное нарушение диастолы, диастолическую и систолическую сердечную недостаточность, а также обеспечивает точную прогностическую оценку развития неблагоприятных исходов. В то же время другие ультразвуковые показатели (масса миокарда ЛЖ, объем ЛП, трансмитральный доплеровский поток) неспособны это сделать [34, 37].

В целом показатели деформации ЛП продемонстрировали более точную оценку в определении давления наполнения ЛЖ по сравнению с отношением скоростей трансмитрального потока и показателя  $E/e'$  в оценке толерантности к физической нагрузке среди пациентов с сердечной недостаточностью, и, возможно, могут быть предикторами ответа на ресинхронизирующую терапию и одним из показаний к трансплантации сердца [25].

### **Деформация и скорость деформации ЛП в стратификации риска при фибрилляции предсердия**

При фибрилляции предсердий ЛП претерпевает ряд структурных изменений, которые находят отражение на показателях деформации. Наряду с утратой насосной функции снижаются показатели в фазу накопления и протекания, причем в разной степени, между пациентами с пароксизмальной и постоянной формой ФП [2]. Оценка деформации ЛП может быть полезной в предсказании успешности восстановления и сохранения синусового ритма после кардиоверсии. Наиболее информативными были скорость деформации нижней

стенки ЛП (SR-S)  $>1,8 \text{ с}^{-1}$ , а также пиковая положительная деформация межпредсердной перегородки в фазу накопления ЛЖ ( $\epsilon_s$ )  $>22\%$  [38].

Очевидно, что низкие показатели деформации отражают неблагоприятный вариант ремоделирования ЛП и уменьшение его растяжимости, причем, это снижение может не сопровождаться увеличением объема, но зависит от интервала RR при срыве ритма [39].

После успешной кардиоверсии параметры деформации постепенно приближаются к исходным значениям [40]. В прогнозе дальнейшего хода течения заболевания показатель пиковой положительной деформации ( $\epsilon_s$ )  $\leq 30,9\%$  эффективно предсказывает развитие постоянной формы ФП даже у лиц без расширения полости ЛП [41].

Схожие результаты были получены и среди пациентов, подвергшихся катетерной абляции по поводу ФП. Считается, что успешность или неудача катетерной абляции связаны с развитием обратного ремоделирования, определяемого как 15% сокращение максимального объема ЛП, которое, в свою очередь, зависит от тяжести фиброза стенки предсердий. Изучение механики ЛП и морфологические исследования его стенки выявили обратную связь между степенью фиброза и показателями деформации. На эту взаимную зависимость не оказывали влияние возраст, исходный ритм, болезни митрального клапана, а также объем ЛП и вариант течения ФП. Результаты этих исследований поддерживают целесообразность оценки деформации ЛП как неинвазивного инструмента для оценки тяжести фиброза, и как суррогатного маркера жесткости ЛП. Низкие значения глобальной деформации ЛП отражают далеко зашедшую стадию ремоделирования, которое, вероятно, уже необратимо. По мере прогрессирования нарушения ритма от пароксизмальной формы к стойкой наблюдается увеличение степени фиброза миокарда предсердий и уменьшение показателей его деформации, что поддерживает точку зрения о прогрессивном ремоделировании по мере развития ФП [25]. С другой стороны, высокие показатели деформации и их прирост после вмешательства указывают на высокую вероятность сохранения синусового ритма, тогда как у лиц с рецидивом аритмии таковая динамика отсутствует [13]. Наиболее чувствительной в предсказании сохранения синусового ритма после катетерной абляции оказалась пиковая положительная глобальная деформация в фазу накопления ( $\epsilon_s$ )  $\geq 23,2\%$  [42]. В свете представленных данных можно предположить, что оценка механики ЛП может оказать помощь в принятии решения по тактике ведения лиц с ФП относительно выбора инвазивного или консервативного подхода, а также решения вопроса о постоянной антикоагуляции среди лиц с высокой вероятностью рецидива аритмии [25, 42].

Ремоделирование и увеличение жесткости ЛП происходит при пороках митрального клапана, причем, эти процессы также тесно связаны с фазой накопления. Интересно, что снижение пиковой продольной деформации в фазу накопления ( $\epsilon_s$ ) предсказывает развитие неблагоприятных событий и, в частности, развитие ФП независимо от площади отверстия митрального клапана и объема ЛП при митральном стенозе. Снижение скорости деформации ЛП в фазу наполнения (SR-S) менее  $1,69 \text{ с}^{-1}$  успешно предсказало возникновение клинических событий (симптоматики, мерцательной аритмии, тромбоэмболии, необходимости инвазивного вмешательства) [43-44].

Одним из наиболее частых осложнений ФП, связанным с ремоделированием ЛП, является риск развития тромбоза. Несмотря на сложную анатомию с вариабельной формой, размером, а также вероятностью наличия нескольких ветвей и лепестков, тромбы ушка ЛП могут быть эффективно определены с помощью чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) с чувствительностью и специфичностью до 99% в 3D режиме [45]. Согласно имеющимся рекомендациям выполнение ЧПЭхоКГ перед восстановлением ритма показано всем пациентам с продолжительностью аритмии  $>48 \text{ ч}$ , не принимавшим антикоагулянтной терапии в предшествующие 3 нед [46-47]. Можно предположить, что у пациентов, принимающих антикоагулянты, или у лиц с низким риском тромбообразования можно воздержаться от проведения этого исследования [48]. Однако зачастую практически всем пациентам, подвергающимся катетерной абляции, проводится ЧПЭхоКГ. Это связано с тем, что в группе низкого риска (ноль по шкале CHADS<sub>2</sub> или CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) без приема антикоагулянтов, а также у части (примерно у 1,6-2,1%) пациентов на фоне терапии антикоагулянтами могут развиваться тромбоз или «сладж-феномен» в ушке ЛП [49-51]. Другими словами, стратификация риска, основанная на клинических показателях, обладает относительно умеренной способностью к распознаванию тромбоза ушка ЛП [52-53]. Поэтому перспектива безопасной для пациента возможности воздержаться от проведения ЧПЭхоКГ, основанного на трансторакальном исследовании ЛП с определением его деформационных свойств, представляется достаточно заманчивой [53].

Ряд гемодинамических параметров, выявляемых с помощью ЭхоКГ, показали способность к определению пациентов с высоким риском тромбоза ушка ЛП. Так, большое количество баллов по шкале CHADS<sub>2</sub>, а также увеличение индекса объема ЛП и низкая ФВ ЛЖ предсказывают тромбоз ушка ЛП с высокой вероятностью [54]. Определенные надежды в этом отношении связаны с определением показателей деформации. Как было показано, растяжимость стенок ЛП при ФП в ре-

зультате фиброза снижается. Это отражается на его механике, в частности, в снижении деформации ЛП в продольном направлении в фазу накопления, причем среди лиц, имевших в анамнезе нарушения мозгового кровообращения, наблюдаются более низкие значения деформации по сравнению с пациентами без церебральных событий (Strain:  $10,4 \pm 4,2\%$  и  $15,7 \pm 5,1\%$ , соответственно) [55]. Параметры глобальной деформации ЛП в продольном направлении были единственными, которые показали высокую взаимосвязь со шкалой риска CHADS<sub>2</sub> и способность выявлять лиц с высоким риском тромбообразования ( $\geq 2$  баллов по CHADS<sub>2</sub>). Среди лиц с постоянной ФП глобальная продольная деформация в фазу накопления ( $\epsilon_s$ )  $< 16,5\%$  и отношение пиковой скорости диастолического трансмитрального потока E к продольной деформации ( $E/\epsilon_s$ )  $> 6.0$  с высокой точностью выявляла лиц с риском кардиоваскулярных осложнений [56]. Параметры деформации в систолу ЛП  $\leq -5,0\%$  с чувствительностью 93%, специфичностью 60% и отрицательным прогностическим значением 92% предсказывали вероятность развития цереброваскулярного нарушения даже у лиц с низким риском согласно шкале CHADS<sub>2</sub> или CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, то есть, имеющих  $\leq 1$  балла перед инсультом или транзиторной ишемической атакой [57]. Не менее эффективными показатели деформации были и в предсказании риска кардиоэмболического инсульта среди лиц без нарушений предсердного ритма [58].

## Заключение

Информация относительно клинического значения деформации ЛП в продольном направлении постоянно пополняется. Технология Speckle Tracking Imaging – 2D Strain представляется полезной как собственно для диагностики, так и для оценки прогноза и тактики дальнейшего ведения, поэтому в течение в следующих нескольких лет роль ЭхоКГ в оценке степени риска пациентов с ФП может подвергнуться значительным пере-

менам. Однако в настоящее время доказательная база клинического значения данных механики ЛП остается еще достаточно слабой и нуждается в дальнейших исследованиях [59]. Возможно, что отсутствие четких стандартов в получении данных и различное программное обеспечение у разных производителей препятствуют проведению больших многоцентровых исследований и рутинного использования показателей деформации ЛП в общей практике [25]. Определенные надежды в этом отношении вселили данные небольшого (включавшего 238 пациентов) исследования TIARA (TEE-Guided Randomized Comparison of Aspirin and VKA in Patients with AF and Increased Risk of Stroke), показавшего безопасность назначения аспирина под контролем ЧПЭхоКГ лицам без тромбов в ЛП или атеросклеротических поражений аорты [60]. Возможно, ясность в этом вопросе могут внести данные крупного исследования Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis In Myocardial Infarction 48 (ENGAGE AF-TIMI 48), которое включало 21 105 человек, и показало высокие риски развития цереброваскулярных событий при стойкой или постоянной форме ФП по сравнению с пароксизмальной ФП [61–62]. В рамках этого крупного исследования планируется изучить влияние данных ультразвукового исследования сердца на частоту последующих цереброваскулярных осложнений. В любом случае, будущие исследования должны представить более полное понимание физиологии процесса ремоделирования ЛП, возможностей его обратного развития при различных методах терапии, а также влияния подобных вмешательств на клинические результаты.

**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. Barbier P, Solomon S.B., Schiller N.B., Glantz S.A. Left atrial relaxation and left ventricular systolic function determine left atrial reservoir function. *Circulation* 1999;100:427–36.
2. Hoit B.D. Left Atrial Size and Function. Role in Prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:493–505.
3. Marwick T.H., Yu Ch.-M., Sun J.P. Myocardial Imaging: Tissue Doppler and Speckle Tracking. Chapter 21. Zhang Q, Yu Ch.-M. Atrial function. Blackwell Publishing 2007;P:255–264.
4. Abhayaratna W.P., Seward J.B., Appleton C.P., et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2357–63.
5. Thomas L., Levett K., Boyd A., et al. Changes in regional left atrial function with aging: evaluation by Doppler tissue imaging. *Eur J Echocardiogr* 2003; 4: 92–100.
6. Triposkiadis F., Pitsavos C., Boudoulas H., et al. Left atrial myopathy in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1994; 128: 308–15.
7. Tsang T.S., Abhayaratna W.P., Barnes M.E., et al. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1018–23.
8. Lang R., Badano L., Mor-Avi V., et al. Recommendations for Cardiac Chamber quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28:1–39.
9. Piotrowski G., Goch A., Wlazlowski R., et al. Non-invasive methods of atrial function evaluation in heart diseases. *Med Sci Monit* 2000; 6: 827–39.
10. Nagueh S., Smiseth O., Appleton C., et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29:277–314.
11. Mor-Avi V., Lang R.M., Badano L.P., et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24: 277–313.
12. Wolf F., Ourednicek P., Loewe C., et al. Evaluation of left atrial function by multidetector computed tomography before left atrial radiofrequency catheter ablation: comparison of a manual and automated 3D volume segmentation method. *Eur J Radiol* 2010;75:141–6.
13. Kuppahally S.S., Akoum N., Burgon N.S., et al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:231–9.
14. Miyasaka Y., Tsujimoto S., Maeba H., et al. Left atrial volume by real-time three-dimensional echocardiography: validation by 64-slice multidetector computed tomography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:680–6.
15. Artang R., Migrino R.Q., Harmann L., et al. Left atrial volume measurement with automated border detection by 3-dimensional echocardiography: comparison with magnetic resonance imaging. *Cardiovasc Ultrasound* 2009;7:16.

16. Hoit B.D., Shao Y., Gabel M., Walsh R.A. Influence of loading conditions and contractile state on pulmonary venous flow. Validation of Doppler velocimetry. *Circulation* 1992;86: 651-9.
17. Appleton C.P., Galloway J.M., Gonzalez M.S., et al. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease: additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1972-82.
18. Korinek J., Wang J., Sengupta P.P., et al. Two-dimensional strain—a Doppler-independent ultrasound method for quantitation of regional deformation: validation in vitro and in vivo. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1247-53.
19. Cho G.Y., Chan J., Leano R., et al. Comparison of two-dimensional speckle and tissue velocity based strain and validation with harmonic phase magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2006;97:1661-6.
20. Leischik R., Littwitz H., Dworak B., et al. Echocardiographic Evaluation of Left Atrial Mechanics: Function, History, Novel Techniques, Advantages, and Pitfalls. *BioMed Research International*. 2015;765921.
21. To A.C., Flamm S.D., Marwick T.H., Klein A.L. Clinical utility of multimodality LA imaging: assessment of size, function, and structure. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:788-98.
22. Матановская Т.В., Тувев А.В., Орехова Е.Н., Суханов С.Г. Оценка механической функции левого предсердия у здоровых взрослых. *Пермский медицинский журнал*. 2014;31(1):64-71.
23. Cameli M., Lisi M., Righini F.M., Mondillo S. Novel echocardiographic techniques to assess left atrial size, anatomy and function. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:463-78.
24. Saraiva R.M., Demirkol S., Buakhamsri A., et al. Left atrial strain measured by two-dimensional speckle tracking represents a new tool to evaluate left atrial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:172-80.
25. Vieira M.J., Teixeira R., Goncalves L., Gersh B.J. Left Atrial Mechanics: Echocardiographic Assessment and Clinical Implications. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:463-78.
26. Ebato M., Maezawa H., Tanabe A., et al. Left atrial area strain measured by three dimensional speckle tracking echocardiography represents global and regional left atrial function at once. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:E1269.
27. Nattel S. Electrophysiologic remodeling. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1553-6.
28. Cameli M., Lisi M., Focardi M., et al. Left atrial deformation analysis by speckle tracking echocardiography for prediction of cardiovascular outcomes. *Am J Cardiol* 2012;110:264-9.
29. Moller J.E., Hillis G.S., Oh J.K., et al. Left atrial volume: A powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;107:2207-12.
30. Tsang T.S., Barnes M.E., Gersh B.J., et al. Left atrial volume as a morphophysiological expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol* 2002;90:1284-9.
31. Kurt M., Tanboga I.H., Aksakal E., et al. Relation of left ventricular end-diastolic pressure and N-terminal pro-brain natriuretic peptide level with left atrial deformation parameters. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13:524-30.
32. Benjamin E.J., D'Agostino R.B., Belanger A.J., et al. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1995;92:835-41.
33. Takemoto Y., Barnes M.E., et al. Usefulness of left atrial volume in predicting first congestive heart failure in patients > 65 years of age with well-preserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 2005;96:832-6.
34. Gottdiener J.S., Kitzman D.W., Aurigemma G.P., et al. Left atrial volume, geometry, and function in systolic and diastolic heart failure of persons > or = 65 years of age (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 2006;97:83-9.
35. Antoni M.L., ten Brinke E.A., Atary J.Z., et al. Left atrial strain is related to adverse events in patients after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart* 2011;97:1332-7.
36. Shao C., Zhu J., Chen J., Xu W. Independent prognostic value of left atrial function by two-dimensional speckle tracking imaging in patients with non-ST-segment-elevation acute myocardial infarction. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2015;15:145-153.
37. Santos A.B.S., Roca G.Q., Claggett B., et al. Prognostic Relevance of Left Atrial Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2016;9:e002763.
38. Di Salvo G., Caso P., Lo Piccolo R., et al. Atrial myocardial deformation properties predict maintenance of sinus rhythm after external cardioversion of recent-onset lone atrial fibrillation: a color Doppler myocardial imaging and transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *Circulation* 2005;112:387-95.
39. Goldberg A., Kusunose K., Qamruddin S., et al. Left Atrial Size and Function in a Canine Model of Chronic Atrial Fibrillation and Heart Failure. *PLoS ONE*. 2016;11(1):e0147015.
40. Donal E., Ollivier R., Veillard D., et al. Left atrial function assessed by trans-thoracic echocardiography in patients treated by ablation of a lone paroxysmal atrial fibrillation. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:845-52.
41. Yoon E.Y., Oh I.-Y., Kim S.-A., et al. Echocardiographic Predictors of Progression to Persistent or Permanent Atrial Fibrillation in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation (E6P Study). *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:709-17.
42. Motoki H., Negishi K., Kusunose K., et al. Global Left Atrial Strain in the Prediction of Sinus Rhythm Maintenance after Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:1184-92.
43. Henein M.Y., Holmgren A., Lindqvist P. Left atrial function in volume versus pressure overloaded left atrium. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015;31(5):959-65.
44. Ancona R., Pinto S.C., Caso P., et al. Two-dimensional atrial systolic strain imaging predicts atrial fibrillation at 4-year follow-up in asymptomatic rheumatic mitral stenosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:270-7.
45. Nakajima H., Seo Y., Ishizu T., et al. Analysis of the left atrial appendage by three-dimensional transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol* 2010;106:885-92.
46. 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;14:528-606.
47. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* 2016;37:2893-2962.
48. Floria M., Roy L.D., Xhaet O., et al. Predictive value of thromboembolic risk scores before an atrial fibrillation ablation procedure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:139-45.
49. Providencia R., Botelho A., Trigo J., et al. Possible refinement of clinical thromboembolism assessment in patients with atrial fibrillation using echocardiographic parameters. *Europace* 2012;14:36-45.
50. Wasmer K., Kobe J., Decher D., et al. CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score of patients with atrial fibrillation or flutter and newly detected left atrial thrombus. *Clin Res Cardiol* 2013;102:139-44.
51. McCready J.W., Nunn L., Lambiase P.D., et al. Incidence of left atrial thrombus prior to atrial fibrillation ablation: is pre-procedural transoesophageal echocardiography mandatory? *Europace* Jul 2010;12:927-32.
52. Willens H.J., Gomez-Marrn O., Nelson K., et al. Correlation of CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores with transesophageal echocardiography risk factors for thromboembolism in a multiethnic United States population with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:175-84.
53. Providencia R., Trigo J., Paiva L., Barra S. The Role of Echocardiography in Thromboembolic Risk Assessment of Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:801-12.
54. Ayrala S., Kumar S., O'Sullivan D.M., Silverman D.I. Echocardiographic predictors of left atrial appendage thrombus formation. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:499-505.
55. Shih J.Y., Tsai W.C., Huang Y.Y., et al. Association of decreased left atrial strain and strain rate with stroke in chronic atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:513-9.
56. Hsu P.-C., Lee W.-H., Chu C.-Y., et al. Prognostic role of left atrial strain and its combination index with transmitral E-wave velocity in patients with atrial fibrillation. *Scientific RepoRts*. 2016;6:17-18.
57. Azemi T., Rabbidiya V.M., Ayrala S.R., et al. Left atrial strain is reduced in patients with atrial fibrillation, stroke or TIA, and low risk CHADS<sub>2</sub> scores. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:1327-32.
58. Kim D., Shim C.Y., Hong G.-R., et al. Clinical Implications and Determinants of Left Atrial Mechanical Dysfunction in Patients With Stroke. *Stroke* 2016;47:1444-1451.
59. Kowalick J.T., Lotz J., Hasenful G., Schuster A. Left atrial physiology and pathophysiology: Role of deformation imaging. *World J Cardiol*. 2015;7(6):299-305. DOI: 10.4330/wj.v7.i6.299
60. Dinh T., Baur L.H., Pisters R., et al. Aspirin versus vitamin K antagonist treatment guided by transesophageal echocardiography in patients with atrial fibrillation: a pilot study. *Heart* 2014;100(7):563-8.
61. Ruff C.T., Giugliano R.P., Antman E.M., et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction Study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 2010;160:635-41.
62. Link M.S., Giugliano R.P., Ruff C.T., et al. Stroke and Mortality Risk in Patients With Various Patterns of Atrial Fibrillation. Results From the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10:e004267.

*About the Authors:*

**Elena N. Pavlyukova** – MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Department of Atherosclerosis and Chronic Ischemic Heart Disease, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre  
**Dmitry A. Kuzhel** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Cardiology and Functional Diagnostic, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenyetsky  
**Gennady V. Matyushin** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Cardiology and Functional Diagnostic, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenyetsky

*Сведения об авторах:*

**Павлюкова Елена Николаевна** – д.м.н., профессор, в.н.с. отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр  
**Кужель Дмитрий Анатольевич** – к.м.н., доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики, Красноярский государственный медицинский институт им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; зав. отделением функциональной диагностики Красноярской краевой больницы №2  
**Матюшин Геннадий Васильевич** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики, Красноярский государственный медицинский институт имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

## Приверженность к приему новых пероральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий – путь к решению проблемы эффективности и безопасности лечения

Сергей Григорьевич Канорский\*

Кубанский государственный медицинский университет  
Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4

Фибрилляция предсердий (ФП) увеличивает риск развития инсульта, поэтому долгосрочная антикоагулянтная терапия является стандартом лечения абсолютного большинства пациентов с этой аритмией. Варианты антикоагулянтной терапии включают антагонисты витамина К, такие как варфарин, польза которых давно установлена, но имеющие ряд недостатков, а также их альтернативу – пероральные антикоагулянты – не антагонисты витамина К, рекомендуемые для лечения пациентов с ФП при умеренном или высоком риске развития инсульта. Приверженность к фармакотерапии важна для долгосрочной эффективности любых препаратов, однако в «реальном мире» у пациентов с ФП следует ожидать относительно низкие уровни приверженности к лекарственным средствам по сравнению с клиническими исследованиями. Опыт в нескольких областях терапии, включая лечение сердечно-сосудистых заболеваний, показывает, что низкая приверженность к постоянному приему лекарств – обычное явление. Однако здесь могут оказаться выгодными простые схемы дозирования, поскольку долгосрочные исходы при ФП, вероятно, будут зависеть от приверженности к лечению. Ривароксабан можно назначать в фиксированных дозах без рутинного контроля коагуляции, а исследования III фазы и реальная клиническая практика продемонстрировали его безопасность и эффективность у больных с ФП, включая пожилых людей и пациентов с сопутствующими заболеваниями. Прием перорального антикоагулянта не антагониста витамина К, в частности ривароксабана, 1 раз в день потенциально способен улучшать приверженность к терапии и результаты профилактики инсульта у пациентов с ФП.

**Ключевые слова:** дозирование 1 раз в день, приверженность к лечению, антикоагулянты, фибрилляция предсердий, предупреждение инсульта, ривароксабан.

**Для цитирования:** Канорский С.Г. Приверженность к приему новых пероральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий – путь к решению проблемы эффективности и безопасности лечения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(5):684-692. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-684-692

### Adherence to the Use of New Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation – the Way to Solve the Problem of Efficacy and Safety of Treatment

Sergey G. Kanorskii\*

Kuban State Medical University. Sedina ul. 4, Krasnodar, 350063 Russia

Atrial fibrillation (AF) increases the risk of stroke, therefore long-term anticoagulant therapy is the standard for the treatment of the absolute majority of patients with this arrhythmia. Variants of anticoagulant therapy include vitamin K antagonists, such as warfarin, whose benefits are long established, but have a number of disadvantages, as well as their alternative – non-vitamin K antagonists – oral anticoagulants, recommended for the treatment of patients with AF with moderate or high risk of stroke. Adherence to pharmacotherapy is important for the long-term effectiveness of any medication; however, in the "real world" in patients with AF relatively low levels of adherence to drugs compared with clinical studies are expected. Experience in several areas of therapy, including the treatment of cardiovascular disease, shows that a low adherence to a constant intake of medications is common. However, in this respect, simple dosing regimens may be beneficial, since long-term outcomes in AF are likely to depend on adherence to treatment. Rivaroxaban can be given in fixed doses without routine coagulation control, and phase III studies and actual clinical practice have demonstrated its safety and efficacy in patients with AF, including the elderly and patients with concomitant diseases. Taking an oral anticoagulant, not vitamin K antagonists, in particular rivaroxaban, once a day is potentially capable of improving adherence to therapy and the results of stroke prevention in patients with AF.

**Keywords:** once-daily dosing, adherence to treatment, anticoagulants, atrial fibrillation, stroke prevention, rivaroxaban.

**For citation:** Kanorskii S.G. Adherence to the Use of New Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation - the Way to Solve the Problem of Efficacy and Safety of Treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(5):684-692. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-684-692

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

Received / Поступила: 04.10.2017

Accepted / Принята в печать: 05.10.2017

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная из клинически значимых аритмий, которая регистрируется примерно у 3% взрослого населения [1]. Частота выявления ФП увеличивается с возрастом при наличии артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, патологии клапанов сердца, сахарного диабета, ожирения, хронической болезни почек. Согласно прогнозам ожидается быстрое увеличение количества больных с ФП в ближайшие десятилетия [2,3]. Самым тяжелым осложнением ФП признается кардиоэмболический инсульт, ассоциирующийся с удвоением смертности и повышенным риском инвалидизации по сравнению с инсультом, не связанным с ФП [4]. Поэтому долгосрочная профилактика инсульта у пациентов с ФП признается важнейшим направлением их лечения.

Стандартом терапии для предотвращения связанного с ФП инсульта является постоянный прием антикоагулянтов [1,5,6], эффективность которых в настоящее время не вызывает сомнений. В данной статье рассматриваются преимущества пероральных антикоагулянтов, не относящихся к антагонистам витамина К (новые пероральные антикоагулянты; НОАК) у пациентов с ФП, обсуждаются проблема приверженности к лечению, предпочтения пациентов и результаты терапии при однократном или более частом ежедневном приеме лекарственных препаратов.

### **Профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий: баланс между пользой и риском**

Польза антикоагулянтной терапии в отношении снижения риска инсульта и смертности от всех причин у больных с ФП не вызывает сомнений. Решение относительно индивидуального выбора соответствующего антикоагулянта [7] включает оценку баланса преимуществ предупреждения инсульта и риска больших кровотечений, в том числе – внутримозгового кровоизлияния. В этой связи система подсчета баллов HAS-BLED [8] – полезный инструмент для оценки риска кровотечения, в течение последних нескольких лет включавшийся в тексты рекомендаций по лечению ФП [1,5,6]. Количество баллов по HAS-BLED 3 и более указывает на высокий риск развития кровотечения, требует соблюдения осторожности и регулярного наблюдения за пациентами после инициации антикоагулянтной терапии, но не является противопоказанием к ее применению. Несмотря на увеличение риска возникновения геморрагических осложнений при применении антикоагулянтов, частота серьезных кровотечений является низкой, и польза от предотвращенных инсультов, связанных с ФП, значительно преобладает [1]. Эксперты Европейского общества кардиологов рекомендуют клиницистам проводить коррекцию моди-

фицируемых факторов риска кровотечения у больных с ФП (неконтролируемая артериальная гипертензия, международное нормализованное отношение – МНО в целевом диапазоне менее 60% времени при лечении варфарином, прием ацетилсалициловой кислоты, нестероидных противовоспалительных препаратов, злоупотребление алкоголем), что должно снизить риск геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии [1].

Представляет интерес проведенное в Японии исследование, которое показало значительное расхождение во мнениях между врачами и больными с ФП в отношении значимости профилактики инсульта и риска возникновения кровотечения вследствие назначенной антикоагулянтной терапии [9]. Для пациентов инвалидизирующий инсульт в 16 раз важнее небольшого клинически значимого кровотечения и в 2,6 раза важнее большого экстракраниального кровотечения. Для врачей инвалидизирующий инсульт в 2,7 раза важнее, чем небольшое клинически значимое кровотечение и столь же важен, как большое кровотечение. Результаты и выводы этого исследования, несомненно, актуальны и для нашей страны. Врачу необходимо осознавать тяжесть и необратимые последствия кардиоэмболического инсульта у больных с ФП и направлять максимум усилий на его предупреждение.

### **Варианты антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий**

В течение последних десятилетий антагонист витамина К (АВК) варфарин, применявшийся 1 раз в день (р/д), являлся стандартной терапией для долгосрочной профилактики инсульта у пациентов с ФП. Несмотря на свою эффективность, АВК имеют ряд ограничений, в том числе – непредсказуемый фармакологический профиль и узкое терапевтическое окно, что приводит к существенному риску недостаточной или чрезмерной антикоагуляции [10]. Поэтому регулярный мониторинг МНО с коррекцией дозы препарата необходим для поддержания показателя в пределах терапевтического диапазона (от 2,0 до 3,0) [11]. Такой контроль осуществляется в медицинском учреждении или с использованием системы домашнего мониторинга. Многие пациенты рассматривают данное требование как неудобное [12], следовательно, приверженность к терапии АВК может оказаться низкой. Взаимодействие АВК с пищей и другими препаратами является распространенным явлением и может повлиять на результаты лечения. Все эти возможные затруднения должны рассматриваться перед назначением АВК [11].

Значительные изменения терапевтических мероприятий для снижения риска инсульта, обусловленного ФП, произошли в последние годы. Пероральные антикоагулянты, не относящиеся к АВК, – дабигатран, ри-

вароксабан и апиксабан, по меньшей мере, не уступали варфарину в эффективности предупреждения тромбоэмболических осложнений у больных с неклапанной ФП по результатам исследований III фазы RE-LY, ROCKET AF и ARISTOTLE [13-15], и получили широкое признание и одобрение [1,5,6].

Важным преимуществом НОАК является снижение риска больших кровотечений (по сравнению с варфарином), включая внутричерепные кровоизлияния, риск которых линейно возрастает с увеличением уровня МНО более 3 [16]. При этом регистрировался повышенный риск развития желудочно-кишечных кровотечений при лечении дабигатраном или ривароксабаном в сравнении со стандартной терапией варфарином [17]. В исследовании ARISTOTLE апиксабан демонстрировал риск желудочно-кишечного кровотечения, сопоставимый со стандартным применением варфарина (относительный риск – ОР 0,89 при 95% доверительном интервале [ДИ] от 0,70 до 1,15;  $p=0,37$ ) [14]. Между тем, популяция больных с ФП, участвовавших в проекте ROCKET AF (сравнение ривароксабана с варфарином), отличалась значительно более высоким риском инсульта (средний балл по шкале CHADS<sub>2</sub> 3,5) и кровотечения по сравнению с популяциями пациентов, получавших дабигатран и апиксабан в исследованиях RE-LY (средний балл по шкале CHADS<sub>2</sub> 2,1) и ARISTOTLE (средний балл по шкале CHADS<sub>2</sub> 2,1). В связи с этим прямые сравнения частоты кровотечений в трех ключевых исследованиях НОАК против варфарина не корректны. Необходимо отметить, что по результатам проспективного наблюдательного исследования ривароксабана у более 6700 пациентов с неклапанной ФП в «реальном мире» (XANTUS) частота больших желудочно-кишечных кровотечений составляла менее 1% в год [18]. Эти данные, по-видимому, отражают более низкий уровень риска в популяции участников XANTUS по сравнению с больными, включенными в ROCKET AF [15,18]. Частота развития кровотечений в XANTUS сопоставима с их частотой в ARISTOTLE, что указывает на сопоставимость данных популяций. Действующие рекомендации поддерживают НОАК как оптимальный выбор для пациентов с ФП при умеренном и высоком риске развития инсульта по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [1,5,6]. В сравнении с варфарином преимуществом НОАК является применение в фиксированных дозах без необходимости рутинного мониторинга коагуляции. Между тем режимы дозирования отдельных НОАК различаются: у больных с ФП ривароксабан применяется 1 р/д, в то время как апиксабан и дабигатран – 2 р/д.

Перед принятием решения об использовании перорального антикоагулянта на длительную перспективу необходимо выбирать препарат, обеспечивающий хорошую приверженность к лечению [19], а также имеющий доказательную базу и опыт применения, под-

тверждающие его эффективность и безопасность. В этой связи удобство дозирования (например, прием 1 р/д по сравнению с двумя) может играть важную роль [20]. Прием препарата 1 р/д особенно подходит пожилым пациентам. Так, согласно данным европейского реестра EORP AF, минимум одна треть больных с ФП имеет возраст старше 75 лет [21], а использование ривароксабана 1 р/д во время еды может повысить приверженность к лечению таких пациентов. У больных, которых перевели с терапии варфарином на НОАК ривароксабан, сохраняется дозирование 1 р/д, что также способствует приверженности к лечению.

### **Фармакологические свойства ривароксабана**

Ривароксабан с высокой селективностью прямо ингибирует свободный фактор Ха, а также связанный с протромбиназой и ассоциированный с тромбом фактор Ха в зависимости от концентрации антикоагулянта. Образование тромбина предотвращается ингибированием фактора Ха, генерируемого с помощью внутренних и внешних путей коагуляции [22]. Ривароксабан быстро абсорбируется, достигая максимальной концентрации в плазме крови в течение 2-4 ч, со средними конечными периодами полураспада 5-9 ч у молодых и 11-13 ч – у пожилых людей [23]. Биодоступность ривароксабана при пероральном приеме вместе с пищей составляет 80-100% [23,24]. Ривароксабан не ингибирует или индуцирует изоформы цитохрома CYP P450, метаболизируется CYP3A4/5 и CYP2J2, а также через CYP-независимые механизмы, включая P-гликопротеин/BCRP, активно секретируется почками [23]. Ривароксабан имеет двойной путь выведения: одна треть примененной дозы удаляется из организма через почки в неизменном виде, а остальные две трети метаболизируются в печени. Приблизительно половина метаболитов затем выделяется с фекалиями, другая половина – через почки [25]. Коррекции дозы препарата в зависимости от возраста, пола или веса пациента не требуется. Ривароксабан демонстрировал предсказуемую фармакокинетику/фармакодинамику у нескольких популяций больных, что подтвердило возможность применения фиксированной дозы этого препарата без необходимости рутинного контроля коагуляции [23]. У пациентов со сниженной функцией почек клиренс ривароксабана снижается, что приводит к увеличению его экспозиции в плазме. Схема дозирования ривароксабана по 15 мг 1 р/д апробирована в проспективном исследовании, одобрена для использования у больных с ФП и умеренным снижением функции почек (клиренсом креатинина 30-49 мл/мин) [15]. Ривароксабан одобрен для использования с осторожностью у пациентов с ФП и клиренсом креатинина 15-29 мл/мин [26].

## **Обоснование назначения ривароксабана 1 раз в день**

Для любого препарата, назначаемого 1 р/д, крайне важны доказательства достаточной биологической активности до тех пор, пока не будет принята следующая его доза. Какими данными, подтверждающими обоснованность применения ривароксабана 1 р/д, располагают фармакологи? Однократный прием ривароксабана в дозах 10 или 20 мг в исследовании у здоровых добровольцев показал, что препарат ингибировал активность фактора Ха, генерацию тромбина через внешние и внутренние пути коагуляции в течение 24 ч [27,28]. Другие данные в поддержку эффективности приема ривароксабана 1 р/д получены при анализе результатов исследования II фазы по профилактике венозных тромбозов [29]. Показано, что пациенты, использовавшие антикоагулянт в суммарной дозе 20 мг/сут, не имели значительных различий экспозиции ривароксабана в течение 24 ч при приеме препарата в виде разовой дозы 20 мг каждые 24 ч или в дозе 10 мг каждые 12 ч. Таким образом, при применении ривароксабана 1 р/д он остается биологически активным в течение 24 ч и обеспечивает фармакологическое действие, аналогичное достигаемому после приема идентичной дозы препарата, разделенной на 2 приема в день.

Клиническое применение ривароксабана 1 р/д для профилактики инсульта у больных с ФП основывалось на данных об эффективности и безопасности нескольких доз и схем использования ривароксабана в исследованиях II фазы по лечению венозной тромбозии [30,31]. В этих работах ривароксабан назначался 1 р/д по 20, 30 и 40 мг, а также 2 р/д по 10, 20 и 30 мг. Минимальная из перечисленных суточная доза (20 мг) ривароксабана представлялась имеющей оптимальный баланс эффективности и безопасности при лечении больных пожилого возраста с сопутствующей патологией, была избрана в качестве основной в исследовании III фазы по профилактике инсульта у пациентов с ФП [32]. При этом учитывались демографические данные, отражающие характеристики типичной популяции больных с ФП [33].

Рандомизированное исследование III фазы с применением ривароксабана для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП (ROCKET AF) проводилось с участием больных, имевших умеренный и высокий риск развития инсульта (число баллов по CHADS<sub>2</sub> 2 и более) [15]. В этом крупном (n=14264) проекте показано, что ривароксабан в дозе 20 мг 1 р/д или 15 мг 1 р/д у пациентов с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин не уступал варфарину в отношении снижения риска развития инсульта или системной эмболии (ОР 0,79 при 95% ДИ от 0,66 до 0,96; p<0,001 для гипотезы о не меньшей эффективности ривароксабана). В

то же время проведенное лечение ривароксабаном ассоциировалось со значительным (на 21%; p=0,01 для гипотезы о большей эффективности ривароксабана) снижением риска инсульта или системной эмболии по сравнению с варфарином. Частота больших кровотечений у получавших ривароксабан оказалась подобной, отмечавшейся при приеме варфарина. При этом риск внутричерепного кровоизлияния и смертельного кровотечения в группе ривароксабана был значительно меньшим по сравнению с группой варфарина [15].

## **Использование ривароксабана у больных с фибрилляцией предсердий в клинической практике**

Клинический опыт применения ривароксабана быстро растет. Ривароксабан имеет самый широкий перечень показаний из доступных НОАК, демонстрируя эффективность и безопасность у широкого спектра пациентов. Кроме того, субанализы исследования ROCKET AF установили благоприятные соотношения эффективности и безопасности ривароксабана в нескольких подгруппах больных с ФП. К ним относятся не принимавшие и принимавшие АВК [34], пациенты в возрасте 75 лет и старше [35], больные сахарным диабетом [36], с заболеваниями периферических артерий [37], с сердечной недостаточностью [38], с умеренным снижением функции почек (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) [39], перенесшие инсульт/транзиторную ишемическую атаку [40] или инфаркт миокарда [41], подвергавшиеся кардиоверсии или абляции ФП [42]. В этих подгруппах результаты применения ривароксабана в сравнении с варфарином существенно не отличались от полученных в общей популяции участников ROCKET AF, несмотря на наличие у них более высокого риска ишемических и геморрагических осложнений.

Данные реальной клинической практики подтверждают эффективность и хороший профиль безопасности ривароксабана, который демонстрирует значительно более высокие показатели приверженности к лечению в сравнении с варфарином [43]. В Дрезденском регистре применения НОАК у больных с ФП большие кровотечения при приеме ривароксабана 1 р/д развивались с частотой 3,1% в год [44], а 81,5% пациентов продолжали лечение этим антикоагулянтом при среднем периоде наблюдения 544 дня [45].

Весьма интересны результаты проекта XANTUS – первого и на сегодняшний день единственного международного проспективного неинтервенционного исследования применения НОАК в реальной клинической практике для профилактики инсульта у пациентов с ФП [18]. В этом исследовании участвовали больные с неклапанной ФП (n=6784) из 311 центров Европы, Из-

раиля и Канады, которые недавно начали принимать ривароксабан по 20 мг (или 15 мг) 1 р/д. Наблюдение за ними продолжалось в течение 1 года и минимум 30 дней после прекращения постоянного приема антикоагулянта. Средний возраст пациентов составлял 71,5 года (в 37,2% случаев их возраст превышал 75 лет); 59,2% были мужчинами; средний балл CHADS<sub>2</sub> составлял 2,0, а средний показатель CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – 3,4. В анамнезе у 19% больных имелись инсульт, системная эмболия вне центральной нервной системы или транзиторная ишемическая атака.

В XANTUS 80% пациентов продолжали прием ривароксабана через 1 год, что, несомненно, указывает на высокую безопасность и удобство приема препарата. В период наблюдения у 128 больных развивались большие кровотечения (согласно определению Международного общества по тромбозу и гемостазу), что соответствовало 2,1% в год. Отмечалось 12 случаев смертельного кровотечения (0,2% в год), 26 внутричерепных кровотечений (0,4% в год), 43 кровотечения в критический орган (0,7% в год) и 52 больших желудочно-кишечных кровотечения (0,9% в год). Зарегистрировано 118 смертей от всех причин (1,9% в год), 108 тромбоемболических событий – инсульт, системная эмболия, транзиторная ишемическая атака и инфаркт миокарда (1,8% в год) и 51 случай инсульта/системной эмболии (0,8% в год). По сравнению с ROCKET AF в XANTUS оказались ниже ежегодная частота больших кровотечений (2,1 против 3,6% в год) и инсульта/системной эмболии (0,8 против 2,1% в год), а ежегодное число случаев смертельного, внутричерепного кровотечения и кровотечения в критический орган было сходным. Большие кровотечения из желудочно-кишечного тракта также реже встречались в XANTUS, чем в ROCKET AF (0,9 против 2,0% в год) [46].

У участников проекта XANTUS отмечалось значительное увеличение риска больших кровотечений при злоупотреблении алкоголем (ОР 2,37 при 95% ДИ от 1,24 до 4,53;  $p=0,009$ ), неконтролируемой артериальной гипертензии (ОР 1,79 при 95% ДИ от 1,05 до 3,05;  $p=0,034$ ), приеме антитромбоцитарных средств, нестероидных противовоспалительных препаратов или парацетамола (ОР 1,80 при 95% ДИ от 1,24 до 2,61;  $p=0,002$ ) [18]. Согласно актуальным рекомендациям Европейского общества кардиологов от 2016 г. коррекция этих модифицируемых факторов риска должна обеспечивать дальнейшее уменьшение риска геморрагических осложнений при лечении больных с ФП ривароксабаном в клинической практике.

Необходимо отметить, что в ROCKET AF включались пациенты с более высоким риском инсульта (средний балл CHADS<sub>2</sub> 3,5, у 55% пациентов имелись инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе), чем у участников XANTUS, что объясняет различия резуль-

татов двух этих исследований. Итоги XANTUS подтвердили не только возможность длительного непрерывного приема ривароксабана 1 р/д в рутинной клинической практике, но также низкую частоту инсульта и большого кровотечения при таком лечении у широкого круга пациентов с ФП в «реальном мире».

### **Приверженность к длительной антикоагулянтной терапии**

Приверженность к лекарственным средствам, определяемая как степень добровольного соблюдения пациентом режима приема препарата, назначенного врачом, является ключевым компонентом эффективности любой терапии, особенно той, которая используется для улучшения отдаленных клинических исходов. К сожалению, у пациентов, получивших рекомендации неопределенно долго принимать сердечно-сосудистые препараты, низкая приверженность к лечению обычно не зависит от типа терапии или популяции населения [19]. Даже если пациенты полностью осознают преимущества лечения, высокая приверженность не гарантируется. Частота приемов препарата в день, размер таблеток и забывчивость являются одними из причин низкой приверженности, а типичные показатели приверженности к лекарственным средствам могут составлять менее 50% [47]. Хотя известно, что эффективность варфарина тесно связана с поддержанием МНО в терапевтическом диапазоне, данные реальной клинической практики свидетельствуют о низком качестве лечения этим препаратом. Так, более двух третей пациентов с ФП и высоким риском инсульта на фоне лечения варфарином находились вне терапевтического диапазона МНО при развитии инсульта [10]. Для больных, принимающих варфарин, потребность в посещении клиники и мониторинг МНО часто рассматриваются как относительно выгодные для приверженности [19], но многие пациенты считают необходимость регулярного мониторинга коагуляции неудобством, а некоторые амбулаторные больные вообще не имеют возможности посещать соответствующую клинику. Кроме того, на значение МНО могут влиять пищевые или лекарственные взаимодействия, не зависящие от приверженности к ежедневному режиму дозирования [1].

Пациенты с ФП в клинических исследованиях НОАК, как правило, высоко мотивированы и поощряются к приему лекарств, но показатели приверженности в реальной клинической практике могут оказаться значительно ниже [48]. У больных с ФП, которым на длительный срок назначены антикоагулянты, постоянное соблюдение режима терапии НОАК чрезвычайно важно для достижения желаемых клинических исходов. Учет предпочтений пациентов при выборе способов лечения и мониторинга является важным фак-

тором успеха [49]. Согласно действующим рекомендациям обсуждать предпочтения при выборе препаратов [1,5,6] с больными с ФП, которым показана антикоагулянтная терапия, следует до начала лечения. Поскольку долгосрочные исходы терапии пациентов с ФП, вероятно, будут зависеть от различий в приверженности к различным режимам приема пероральных антикоагулянтов, важно оценить предпочтение и возможное влияние препаратов на исходы при их приеме 1 или 2 р/д. Сообщалось о том, что больные с ФП, принимавшие ривароксабан, отличались значительно более высоким уровнем приверженности (частоты регулярно соблюдения назначенного режима повторного приема препаратов) в течение 3-х и 6-месячных периодов наблюдения по сравнению с показателями при лечении варфарином – 84,5 против 75,6% и 81,5 против 68,3%, соответственно ( $p < 0,0001$  для обоих сравнений) [43]. По данным ретроспективного когортного анализа антикоагулянтной терапии в США, включавшего более 32000 пациентов с ФП, получавших ривароксабан или варфарин, первый из препаратов больные чаще принимали без длительных перерывов и реже отказывались от лечения по сравнению с приемом варфарина [50]. В другом исследовании, также проведенном в США, снова было показано, что в первые 200 дней антикоагулянтной терапии 17356 пациентов с ФП показатели прекращения приема НОАК оказались ниже, чем при лечении варфарином [51].

### **Однократный прием против двух- и многократного приема препаратов**

Нередкой причиной неверного приема препаратов является ошибочное понимание больными рекомендаций по дозированию лекарственных средств. Как и следовало ожидать, в случаях назначения простейших схем лечения отмечалась наилучшая степень понимания пациентом режима терапии [52], но она снижалась по мере увеличения количества доз в день и числа принимаемых препаратов. Оказалось, что пациенты часто не принимают лекарства 2 р/д со стандартными интервалами, и временной интервал между пероральными дозами может варьироваться от 1 до 18 ч [53]. При антикоагулянтной терапии это может являться критичным, поскольку концентрации действующего вещества в плазме могут значительно изменяться в течение суток. У многих больных создавались более высокие пиковые и более низкие минимальные концентрации в плазме по сравнению с теми, которые ожидалось при соблюдении стандартного 12-часового интервала [54].

В целом данные из всех областей фармакотерапии показывают, что более простые схемы с менее частым режимом дозирования ассоциируются с большей приверженностью к лечению [55-58]. Данные систематического обзора литературы о приверженности к ле-

карственной терапии при различных заболеваниях показали, что при однократном назначении препаратов отмечаются самые высокие показатели приверженности в отношении факта приема, соблюдения дозы и времени ее приема по сравнению с множественным дозированием [55]. Общие показатели приверженности к приему таблеток оказались подобными во всех исследованных областях терапии. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями установлено, что в целом режим дозирования 1 р/д ассоциировался со статистически значимым увеличением приверженности на 16% по сравнению с режимом дозирования 2 р/д [56]. В другом аналогичном исследовании показано, что однократная доза обеспечивает значительно лучшую приверженность к лечению, чем двукратная при использовании нескольких способов терапии ( $p < 0,01$ ), включая гипогликемические, гиполипидемические и антитромбоцитарные средства [57]. Приверженность к приему препарата 1 р/д лучше, независимо от способа ее оценки: путем подсчета извлечений таблетки из упаковки, количества дней, в течение которых соблюдался режим дозирования или соблюдения сроков приема, близких к рекомендованным интервалам между введениями [57]. У пациентов, перенесших венозную тромбоземболию, приверженность к длительному лечению гипогликемическими или антигипертензивными препаратами при однократном приеме в сутки оказалась значительно выше (на 39-61%;  $p < 0,001$ ), чем при двукратном, не зависела от способа ее оценки [58].

Предпочтение больного является важным фактором при выборе для лечения препарата с менее частым режимом дозирования, поскольку общее количество принимаемых таблеток влияет на приверженность к терапии [59]. Опрос более 1000 пациентов с ФП в пяти европейских странах (Франция, Германия, Италия, Испания и Великобритания), получавших в среднем по 6 препаратов, проводился с целью оценки удовлетворенности лечением [49]. В Италии, Испании и Великобритании больные в большей степени (63,8-77,9%) одобряли устранение контроля коагуляции при переводе на НОАК, хотя аналогичный показатель в Германии (47,5%) и во Франции (49,0%) оказался ниже. Подавляющее большинство (около 81%) опрошенных предпочитали принимать лекарственные средства 1 р/д и только 7,6% – 2 р/д. Во всех странах больные с ФП сообщали, что режим приема препаратов 1 р/д облегчал выполнение назначений врача. Коморбидность пациента, несомненно, косвенно влияет на приверженность к фармакотерапии из-за возрастающей сложности схемы лечения [60]. Предполагается, что полифармация, определяемая как назначение пяти или более препаратов одновременно для терапии различных заболеваний, снижает приверженность к лечению

[61]. Необходимо отметить, что полифармация широко распространена среди больных с ФП и ассоциируется с худшими клиническими исходами [62].

В американском исследовании среди пациентов, которым предполагалось назначение антикоагулянтов или которые уже принимали антикоагулянты, показано, что большинство из них предпочли бы активно участвовать в принятии решений о выборе антикоагулянта [63]. Врачи склонны полагать, что выбирают антикоагулянт совместно с больными, в то время как пациенты считают, что врач часто сам выбирает для них лекарство [64]. Можно думать, что совместное решение врача и пациента приведет к выбору антикоагулянтной терапии, обеспечивающей высокую приверженность к лечению и улучшение клинических исходов.

Согласно данным регистра, проведенного в Германии у пациентов с ФП, терапия НОАК эффективна и хорошо переносится, ассоциируется с низким риском сердечно-сосудистых осложнений и больших кровотечений. Анализ результатов регистра показал, что 86% больных продолжили терапию ривароксабаном [45]. В проспективном исследовании XANTUS ривароксабан 1 р/д в течение 1 года наблюдения продолжали принимать 80% пациентов [18].

Отказ от антикоагулянтной терапии у больных с ФП вызывает озабоченность, поскольку длительное эффективное снижение риска кардиоэмболического инсульта зависит от приверженности к терапии [65]. В этой связи большой интерес представляют результаты исследования С.А. McHorney и соавт. [66], недавно представленные на 66-й ежегодной научной сессии American College of Cardiology. Авторы работы проанализировали длительность терапии различными пероральными антикоагулянтами в реальной клинической практике у пациентов с неклапанной ФП. В анализ были включены больные, получавшие ривароксабан (n=13645), апиксабан (n=6304), дабигатран (n=3360) и варфарин (n=13366), из базы данных IMS Health Real-World Data Adjudicated Claims. Доля пациентов, продолжавших прием ривароксабана через 3, 6, 9 и 12 мес, оказалась выше, а вероятность прекращения лечения этим препаратом в любые сроки – значительно ниже, чем при приеме апиксабана, дабигатрана или варфа-

рина. Результаты анализа дополняют имеющиеся данные о более высокой приверженности к терапии ривароксабаном 1 р/д по сравнению с терапией дабигатраном или апиксабаном, которые назначают 2 р/д. Этот факт имеет большое значение для пациентов с ФП, так как более высокая приверженность к лечению способствует адекватной антикоагуляции и профилактике инсульта.

## Заключение

Приверженность к постоянному приему лекарств в различных областях терапии, включая сердечно-сосудистые заболевания, улучшается при их назначении 1 р/д по сравнению с режимами, требующими более частых ежедневных приемов препаратов. Простые схемы дозирования в наибольшей степени подходят пациентам с хроническими заболеваниями, требующими комбинированной фармакотерапии. Предполагается, что по сравнению с дозировкой 2 р/д, прием антикоагулянта 1 р/д способен улучшать приверженность к лечению с целью профилактики инсульта у больных с ФП.

Прием ривароксабана 1 р/д по сравнению с варфарином представляет собой хорошо изученный и удобный вариант терапии для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП. Ожидается, что дозировка ривароксабана 1 р/д, обеспечивающая высокую приверженность к терапии, способна привести к улучшению результатов лечения пациентов с целью долгосрочного предупреждения инсультов, связанных с ФП. Учитывая лучшие исходы у больных с ФП при приеме НОАК, можно надеяться на дополнительные выгоды для бюджетов здравоохранения при оказании современной медицинской помощи стареющему населению нашей планеты.

**Конфликт интересов.** Чтение лекций для Астра-Зенека, Байер, Пфайзер, Сервье, Такеда; написание статей для Астра-Зенека, Байер, Сервье; участие в исследованиях Астра-Зенека, Бристол Майерс Сквибб.

**Disclosures.** Sergey Kanorskii is a lecturer for AstraZeneca, Bayer, Servier, Pfizer, Takeda; writes articles for AstraZeneca, Bayer, Servier; participates in the AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb researches.

## 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. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210
2. Lane D.A., Skjæth F., Lip G.Y.H. et al. Temporal Trends in Incidence, Prevalence, and Mortality of Atrial Fibrillation in Primary Care. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5). doi: 10.1161/JAHA.116.005155.
3. Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-603. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485.
4. Marini C., De Santis F., Sacco S. et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke*. 2005;36(6):1115-9. doi: 10.1161/01.STR.0000166053.83476.4a
5. Verma A., Cairns J.A., Mitchell L.B. et al. 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol*. 2014;30(10):1114-30. doi: 10.1016/j.cjca.2014.08.001.
6. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130(23):e199-267. doi: 10.1161/CIR.0000000000000041.
7. Ghannam M., Chugh A. Indications and appropriate selection of novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2017;103(14):1129-37. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307030.
8. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaat R. et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100. doi: 10.1378/chest.10-0134.

9. Okumura K., Inoue H., Yasaka M. et al. Japanese patients' and physicians' preferences for anticoagulant use in atrial fibrillation: results from a discrete-choice experiment. *J Health Econ Outcomes Res.* 2015;2:207-20.
10. Gladstone D.J., Bui E., Fang J. et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke.* 2009;40(1):235-40. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.516344.
11. Durrant J., Lip G.Y., Lane D.A. Stroke risk stratification scores in atrial fibrillation: current recommendations for clinical practice and future perspectives. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013;11(1):77-90. doi: 10.1586/erc.12.161.
12. Lip G.Y., Tse H.F. Management of atrial fibrillation. *Lancet.* 2007;370(9587):604-18. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61300-2
13. 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. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
14. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
15. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
16. Amouyel P., Mismetti P., Langkilde L.K. et al. INR variability in atrial fibrillation: a risk model for cerebrovascular events. *Eur J Intern Med.* 2009;20(1):63-9. doi: 10.1016/j.ejim.2008.04.005.
17. Holster I.L., Valkhoff V.E., Kuipers E.J., Tjwa E.T. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2013;145(1):105-12. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.041
18. Camm A.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.* 2016;37(14):1145-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehv466.
19. Ten Cate H. et al. New oral anticoagulants: discussion on monitoring and adherence should start now! *Thromb J.* 2013;11(1):8. doi: 10.1186/1477-9560-11-8.
20. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001;23(8):1296-310. doi: 10.1016/S0149-2918(01)80109-0
21. Boriani G., Laroche C., Diemberger I. et al. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *Am J Med.* 2015;128(5):509-18. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.11.026.
22. Perzborn E., Roehrig S., Straub A. et al. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kubitza%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=21164526](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kubitza%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21164526)The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10(1):61-75. doi: 10.1038/nrd3185.
23. Mueck W., Stampfuss J., Kubitz D., Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53(1):1-16. doi: 10.1007/s40262-013-0100-7.
24. Stampfuss J., Kubitz D., Becka M., Mueck W. The effect of food on the absorption and pharmacokinetics of rivaroxaban. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013;51(7):549-61. doi: 10.5414/CP201812.
25. Weinz C., Schwarz T., Kubitz D. et al. Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, in rats, dogs, and humans. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(5):1056-64. doi: 10.1124/dmd.108.025569
26. Kubitz D., Becka M., Mueck W. et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70(5):703-12. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03753.x.
27. Kubitz D., Becka M., Voith B. et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78(4):412-21. doi: 10.1016/j.cpt.2005.06.011
28. Graff J., von Hentig N., Misselwitz F. et al. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on platelet-induced thrombin generation and prothrombinase activity. *J Clin Pharmacol.* 2007;47(11):1398-407. doi: 10.1177/0091270007302952
29. Mueck W., Borris L.C., Dahl O.E. et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of once- and twice-daily rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost.* 2008;100(3):453-61. doi: 10.1160/TH07-12-0714
30. Agnelli G., Gallus A., Goldhaber S.Z. et al. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939) of the ODIXa-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in Patients With Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis) study. *Circulation.* 2007;116(2):180-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.668020
31. Buller H.R., Lensing A.W., Prins M.H. et al. A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein-DVT Dose-Ranging Study. *Blood.* 2008;112(6):2242-7. doi: 10.1182/blood-2008-05-160143.
32. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J* 2010;159(3):340-7. doi: 10.1016/j.ahj.2009.11.025.
33. Mueck W., Lensing A.W., Agnelli G. et al. Rivaroxaban: population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50(10):675-86. doi: 10.2165/11595320-000000000-00000.
34. Mahaffey K.W., Wojdyla D., Hankey G.J. et al. Clinical outcomes with rivaroxaban in patients transitioned from vitamin K antagonist therapy: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;158(12):861-8. doi: 10.7326/0003-4819-158-12-201306180-00003.
35. Halperin J.L., Hankey G.J., Wojdyla D.M. et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation.* 2014;130(2):138-46. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008.
36. Bansilal S., Bloomgarden Z., Halperin J.L. et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). *Am Heart J.* 2015;170(4):675-682. doi: 10.1016/j.ahj.2015.07.006.
37. Jones W.S., Hellkamp A.S., Halperin J. et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin in patients with peripheral artery disease and non-valvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF. *Eur Heart J.* 2014;35(4):242-9. doi: 10.1093/eurheartj/eh492.
38. van Diepen S., Hellkamp A.S., Patel M.R. et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with heart failure and nonvalvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF. *Circ Heart Fail.* 2013;6(4):740-7. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000212.
39. Fox K.A., Piccini J.P., Wojdyla D. et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J.* 2011;32(19):2387-94. doi: 10.1093/eurheartj/ehr342.
40. Hankey G.J., Patel M.R., Stevens S.R. et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol.* 2012;11(4):315-22. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70042-X.
41. Mahaffey K.W., Stevens S.R., White H.D. et al. Ischaemic cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation treated with vitamin K antagonism or factor Xa inhibition: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J.* 2014;35(4):233-41. doi: 10.1093/eurheartj/eh428.
42. Piccini J.P., Stevens S.R., Lokhnygina Y. et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(19):1998-2006. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.025.
43. Laliberté F., Cloutier M., Nelson W.W. et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(7):1317-25. doi: 10.1185/03007995.2014.907140.
44. Beyer-Westendorf J., Förster K., Pannach S. et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood.* 2014;124(6):955-62. doi: 10.1182/blood-2014-03-563577
45. Beyer-Westendorf J., Förster K., Ebertz F. et al. Drug persistence with rivaroxaban therapy in atrial fibrillation patients: results from the Dresden non-interventional oral anticoagulation registry. *Europace.* 2015;17(4):530-8. doi: 10.1093/europace/euu319.
46. Nessel C., Mahaffey K., Piccini J. et al. Incidence and outcomes of gastrointestinal hemorrhage in patients with atrial fibrillation treated with rivaroxaban or warfarin: results from the ROCKETAF trial. *Chest.* 2012;142:84A.
47. Glasziou P., Haynes B. The paths from research to improved health outcomes. *Evid Based Med.* 2005;10:36-8. doi: 10.1136/ebn.8.2.36
48. Tsai K., Erickson S.C., Yang J. et al. Adherence, persistence, and switching patterns of dabigatran etexilate. *Am J Manag Care.* 2013;19(9):e325-32.
49. Bakhai A., Sandberg A., Mittendorf T. et al. Patient perspective on the management of atrial fibrillation in five European countries. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013;13:108. doi: 10.1186/1471-2261-13-108.
50. Nelson W.W., Song X., Coleman C.I. et al. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban versus warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(12):2461-9. doi: 10.1185/03007995.2014.933577
51. Kachroo S., Hamilton M., Liu X. et al. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pan%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=26799200](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pan%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26799200) Oral anticoagulant discontinuation in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Manag Care.* 2016;22(1):e1-8.
52. Davis T.C., Wolf M.S., Bass P.F. 3rd et al. Literacy and misunderstanding prescription drug labels. *Ann Intern Med.* 2006;145(12):887-94. doi: 10.7326/0003-4819-145-12-200612190-00144
53. Wolf M.S., Curtis L.M., Waite K. et al. Helping patients simplify and safely use complex prescription regimens. *Arch Intern Med.* 2011;171(4):300-5. doi: 10.1001/archinternmed.2011.39.
54. Clemens A., Haertter S., Friedman J. et al. Twice daily dosing of dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: a pharmacokinetic justification. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(2):195-201. doi: 10.1185/03007995.2011.654109
55. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001;23(8):1296-310. doi: 10.1016/S0149-2918(01)80109-0
56. Bae J.P., Dobesh P.P., Klepser D.G. et al. Adherence and dosing frequency of common medications for cardiovascular patients. *Am J Manag Care.* 2012;18(3):139-46.
57. Coleman C.I., Roberts M.S., Sobieraj D.M. et al. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(5):669-80. doi: 10.1185/03007995.2012.677419.
58. Laliberté F., Bookhart B.K., Nelson W.W. et al. Impact of once-daily versus twice-daily dosing frequency on adherence to chronic medications among patients with venous thromboembolism. *Patient.* 2013;6(3):213-24. doi: 10.1007/s40271-013-0020-5.
59. Benner J.S., Chapman R.H., Petrella A.A. et al. Association between prescription burden and medication adherence in patients initiating antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66(16):1471-7. doi: 10.1007/s40520-015-0435-z
60. Giardini A., Martin M.T., Cahir C. et al. Toward appropriate criteria in medication adherence assessment in older persons: Position Paper. *Aging Clin Exp Res.* 2016;28(3):371-81. doi: 10.1007/s12575-016-0435-z
61. Mohammed S., Arabi A., El-Menyar A. et al. Impact of Polypharmacy on Adherence to Evidence-Based Medication in Patients who Underwent Percutaneous Coronary Intervention. *Curr Vasc Pharmacol.* 2016;14(4):388-93. doi: 10.2174/1570161113666151030105805

62. Proietti M., Raparelli V., Olshansky B., Lip G.Y. Polypharmacy and major adverse events in atrial fibrillation: observations from the AFFIRM trial. *Clin Res Cardiol.* 2016;105(5):412-20. doi: 10.1007/s00392-015-0936-y.
63. Palacio A.M., Kirolos I., Tamariz L. Patient values and preferences when choosing anticoagulants. *Patient Prefer Adherence.* 2015;9:133-8. doi: 10.2147/PPA.S64295.
64. Borg Xuereb C., Shaw R.L., Lane D.A. Patients' and physicians' experiences of atrial fibrillation consultations and anticoagulation decision-making: A multi-perspective IPA design. *Psychol Health.* 2016;31(4):436-55. doi: 10.1080/08870446.2015.1116534.
65. Raparelli V., Proietti M., Cangemi R. et al. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2017;117(2):209-18. doi: 10.1160/TH16-10-0757.
66. McHorney C.A., Ashton V., Laliberte F. et al. Rivaroxaban users have significantly less treatment discontinuation compared with users of other oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. *American College of Cardiology Conference 2017, Washington, DC, USA, 17-19 March 2017; Poster 1252-306.* [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lefebvre%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=23857628](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lefebvre%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23857628)[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bailey%20SC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=21357804](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bailey%20SC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21357804)[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Thompson%20JA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=17135578](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Thompson%20JA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17135578)

---

*About the Author:*

**Sergey G. Kanorskii** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy №2, Kuban State Medical University

---

*Сведения об авторе:*

**Канорский Сергей Григорьевич** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии №2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский ГМУ

# Артериальная гипертония в сочетании с избыточной массой тела и ожирением. Возможности комбинации амлодипина и лизиноприла

## Часть 1. Особенности суточного профиля артериального давления и поражения сердца как органа-мишени у больных с артериальной гипертонией в сочетании с избыточной массой тела и ожирением

Ольга Дмитриевна Остроумова<sup>1,2\*</sup>, Алексей Иванович Кочетков<sup>1</sup>,  
Иван Иванович Копченев<sup>1</sup>, Вера Михайловна Фомина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова  
Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова  
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

В статье представлены основные механизмы, посредством которых ожирение и избыточная масса тела усугубляют поражение сердца как органа-мишени артериальной гипертонии (АГ), а также способствуют повышению риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Рассматриваются особенности суточного профиля артериального давления и особенности патогенеза АГ при ожирении. Отдельно представлено описание морфофункциональных изменений в сердце при АГ и ожирении, в частности – развитие гипертрофии левого желудочка. Также описаны метаболические факторы ремоделирования сердца при ожирении (особенности адипогенеза, взаимосвязь с объемом эпикардиальной жировой ткани, роль адипонектина и лептина). При описании нарушений упруго-эластических свойств миокарда при ожирении и АГ авторы акцентируют внимание на изменениях глобального продольного систолического и циркулярного стрейна у данной категории пациентов.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, ожирение, суточное мониторирование артериального давления, гипертрофия миокарда левого желудочка, жесткость миокарда.

**Для цитирования:** Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Копченев И.И., Фомина В.М. Артериальная гипертония в сочетании с избыточной массой тела и ожирением. Возможности комбинации амлодипина и лизиноприла. Часть 1. Особенности суточного профиля артериального давления и поражения сердца как органа-мишени у больных с артериальной гипертонией в сочетании с избыточной массой тела и ожирением. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(5):693-698. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-693-698

### Arterial Hypertension in the Presence of Overweight and Obesity. The Capabilities of Amlodipine and Lisinopril Combination Part 1. Features of the Daily Profile of Blood Pressure and Heart Damage as a Target Organ in Patients with Arterial Hypertension in Combination with Overweight and Obesity

Olga D. Ostroumova<sup>1,2\*</sup>, Alexey I. Kochetkov<sup>1</sup>, Ivan I. Koptchjonov<sup>1</sup>, Vera M. Fomina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20-1, Moscow, 127473 Russia

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8, Moscow, 119991 Russia

The main mechanisms by which obesity and overweight exacerbate heart damage as a target-organ of arterial hypertension (HT), and also increase the risk of cardiovascular complications are discussed. Features of the daily profile of blood pressure and features of the pathogenesis of HT in obesity are considered. The description of morphofunctional changes of the heart in patients with HT and obesity, in particular the development of left ventricular hypertrophy, is presented separately. Metabolic factors of cardiac remodeling in obesity (peculiarities of adipogenesis, correlation with the volume of epicardial adipose tissue, the role of adiponectin and leptin) are also described. In describing the disorders of elastic properties of the myocardium in obesity and HT, the authors focus on the changes in the global longitudinal systolic and circumferential strains in this category of patients.

**Keywords:** arterial hypertension, obesity, ambulatory blood pressure monitoring, left ventricular hypertrophy, myocardial stiffness.

**For citation:** Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Koptchjonov I.I., Fomina V.M. Arterial Hypertension in the Presence of Overweight and Obesity. The Capabilities of Amlodipine and Lisinopril Combination. Part 1. Features of the Daily profile of Blood Pressure and Heart Damage as a Target Organ in Patients with Arterial Hypertension in Combination with Overweight and Obesity. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(5):693-698. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-693-698

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ostroumova.olga@mail.ru

Received / Поступила: 07.08.2017

Accepted / Принята в печать: 31.08.2017

## **Введение**

В последние годы в России, также как и во всем мире, значительно увеличилась распространенность ожирения – 60% среди женщин и 50% – среди мужчин. В нашей стране 57,5% смертей происходит из-за сердечно-сосудистых заболеваний, одним из главных факторов риска (ФР) которых является избыточный вес [1,2]. К сожалению, количество людей с ожирением и избыточным весом в мире продолжает увеличиваться, и к 2025 г. ожирением будет страдать почти 20% населения нашей планеты.

Общепризнано, что избыточная масса тела является одним из главных ФР развития артериальной гипертензии (АГ), гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), микроальбуминурии, атеросклероза, которые и определяют развитие сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений [3]. У пациентов с ожирением имеется ряд особенностей суточного профиля артериального давления (АД) [4-9], которые обуславливают повышение сердечно-сосудистого риска.

## **Особенности суточного профиля артериального давления и патогенеза АГ при ожирении**

Так, имеются данные, что у пациентов с АГ и ожирением повышена вариабельность АД в течение суток, особенно в ночные часы. При ретроспективном анализе данных 2044 пациентов было установлено, что ожирение увеличивает вариабельность АД в ночное время, а индекс массы тела (ИМТ) является независимым фактором, ассоциированным с повышенной вариабельностью АД ночью [4]. Tadic M. с соавт. [5] выявили, что у нелеченных пациентов с АГ (n=164) при наличии у них ожирения, в отличие от больных с АГ без ожирения, имеют место более высокие значения среднесуточной, среднедневной и средненочной вариабельности. Нами также была выявлена достоверно большая вариабельность систолического АД (САД) в ночное время у больных среднего возраста с нелеченой АГ и ожирением, в сравнении с пациентами с АГ без ожирения [6]. Важно подчеркнуть клинико-прогностическую значимость данного показателя – повышенная вариабельность АД в дневные и ночные часы является новым ФР коронарных и церебральных фатальных и нефатальных осложнений [10].

Предполагается, что в патогенетической связи между ожирением и повышенной вариабельностью АД главными факторами являются вегетативная дисфункция и системное воспаление слабой степени выраженности [4]. Общепризнано участие симпатoadреналовой нервной системы в патофизиологических механизмах развития ожирения вследствие ее регулирующего влияния на расход энергии в организме [4]. Имеются данные исследований, указывающие на нарушение работы ве-

гетативной нервной системы на фоне ожирения, в особенности в ночное время [4]. Кроме того, установлена взаимосвязь между повышенной заболеваемостью сердечно-сосудистыми заболеваниями и увеличением концентрации высокочувствительного С-реактивного белка, а также дисбалансом анти- и провоспалительных цитокинов [4]. Показано, что ожирение усиливает выраженность системного воспаления [4]. В свою очередь, смещение равновесия внутренней среды у пациентов с ожирением в сторону гиперпродукции провоспалительных биологически активных веществ ассоциируется с предгипертензией и предиабетом, при котором, что важно, также наблюдается нарушение суточной вариабельности АД [4].

Согласно данным ряда работ у пациентов с АГ и ожирением также имеет место нарушение утренней динамики АД. Здесь следует привести результаты наблюдения E. Tatal с соавт. [7], которые изучали взаимосвязь между утренним подъемом АД, гиперурикемией и нон-диппер типом суточного профиля АД у пациентов с метаболическим синдромом. Авторами была выявлена ассоциированность величины утреннего подъема АД с выраженностью абдоминального ожирения, а нами у пациентов с АГ и ожирением также была обнаружена достоверно бóльшая величина утреннего подъема САД, чем у больных с АГ без ожирения [6]. Именно избыточный утренний подъем САД в первые часы после пробуждения взаимосвязан с повышенным риском развития инфаркта миокарда, инсульта, внезапной смерти [11]. Главной причиной избыточного утреннего подъема АД сегодня считают гиперактивацию нейрогуморальных систем – симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что, в свою очередь, обусловлено наличием инсулинорезистентности [7]. Аналогичную роль могут играть циркадные колебания уровня кортизола в крови, который способствует росту общего периферического сосудистого сопротивления [7].

Ряд авторов обнаружили преобладание среди пациентов с АГ с ожирением лиц с нон-диппер- и найт-пикер типом суточного профиля АД [6, 8, 9]. Важно подчеркнуть, что степень ночного снижения АД является важным прогностическим параметром, поскольку было выявлено, что коэффициент САДночь/САДдень взаимосвязан с риском общей, не сердечно-сосудистой и сердечно-сосудистой смертности [12]. Ohkubo T. с соавт. [13] обнаружили, что уменьшение ночного снижения АД на 5% повышает риск сердечно-сосудистых событий, и на 20% – смерти. Кроме того, по данным этого исследования величина ночного снижения АД является прогностическим фактором развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности как у пациентов с АГ, так и у лиц с нормальным АД. Kario K. с соавт. [14] исследовали частоту возникновения мозгового ин-

сульта (МИ) у 575 взрослых пациентов с АГ в зависимости от суточного профиля АД, период наблюдения составил 41 мес. Было установлено, что найт-пикер и овер-диппер тип суточного профиля АД являются независимыми предикторами МИ. Смертность как от МИ, так и от сердечно-сосудистых событий была самой высокой в группе «найт-пикеров». Наибольшая частота развития МИ была зафиксирована также у «найт-пикеров». Среди «нон-дипперов» выше распространенность ГЛЖ [15], эпизодов ишемии миокарда [16], когнитивных нарушений [17], утолщения комплекса интима-медиа [18], нарушений выделительной функции почек и/или протеинурии [19].

### **Морфофункциональные изменения в сердце при АГ и ожирении**

У пациентов с АГ в сочетании с ожирением возникают определенные структурные изменения в сердце. В частности, в исследованиях продемонстрировано увеличение линейных и объемных характеристик камер сердца у данной категории больных АГ [20, 21]. В проведенном нами исследовании по изучению влияния фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина (препарат Экватор®, Гедеон Рихтер, Венгрия) у пациентов с АГ и ожирением также было выявлено [6] значимое увеличение ряда размеров и объемов камер сердца – конечно-диастолического размера и объема левого желудочка (ЛЖ), конечно-систолического и ударного объема ЛЖ, передне-заднего размера правого желудочка и объема правого предсердия при сравнительном анализе их с пациентами с АГ без ожирения. Повышенный ИМТ, который имеет место при ожирении, подразумевает увеличение такого параметра, как площадь поверхности тела человека. Количественные и объемные характеристики сердца напрямую зависят от размеров и площади поверхности тела человека [21]. Ожирение само по себе ассоциировано с увеличением объемов ЛЖ и ростом относительной толщины стенок. В дополнение к этому, по данным Фрамингемского исследования, повышение с течением времени ИМТ тесно коррелирует с увеличением массы миокарда и объемов ЛЖ [20].

Ожирение также способно потенцировать развитие другого структурного нарушения миокарда ЛЖ – ГЛЖ. Так, К. Zhang с соавт. [3], проведя метаанализ 28 рандомизированных контролируемых исследований, в которых в общей сложности изучались данные 2403 пациентов с АГ (средний возраст 43,8-66,7 лет), показали роль ожирения как достоверного независимого ФР развития ГЛЖ у больных с АГ. В нашей работе также были выявлены [6] достоверно большие значения толщины стенок ЛЖ и тенденция к увеличению индекса массы миокарда ЛЖ (иММЛЖ) в подгруппе пациентов с АГ с ожирением, в отличие от больных АГ без ожирения. В

другом проспективном наблюдении Т. Sun с соавт. [22] на выборке из 361 здорового человека установлено, что ожирение умеренной степени выраженности (ИМТ 28,0-39,9 кг/м<sup>2</sup>) вызывает структурные изменения в сердце, включая ГЛЖ и увеличение его размеров, а тяжелое ожирение (ИМТ ≥ 40,0 кг/м<sup>2</sup>) приводит к субклинической систолической и диастолической дисфункции ЛЖ. ИМТ является сильным независимым предиктором увеличения массы миокарда ЛЖ и развития сердечной недостаточности, и его прогностическая значимость выше, чем у АД и других сердечно-сосудистых ФР [23]. Необходимо подчеркнуть, что ГЛЖ у пациентов с АГ является важным ФР развития ряда сердечно-сосудистых осложнений. Так, ее наличие увеличивает риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и МИ в 3 раза, и в 7 раз – риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [24].

Непосредственное негативное влияние ожирения на миокард подтверждается гистологическими находками в тканях сердца: стеатоза и липоапоптоза при моделировании данного состояния на животных [25]. Более того, доказано, что возникновение ГЛЖ можно предупредить, и даже добиться ее регресса путем ограничения калорийности пищи и снижения массы тела [23].

Патофизиологические механизмы, которые обуславливают развитие ГЛЖ при ожирении, многообразны, и их условно делят на 2 группы – гемодинамические и негемодинамические [26]. Гемодинамические факторы можно представить следующим образом: формирующаяся при ожирении в избыточном количестве жировая ткань является метаболически активной структурой, которая для поддержания должного уровня своего обмена веществ требует наличия хорошей васкуляризации, что, в конечном счете, сопровождается увеличением нагрузки на сердце в виде повышения объема циркулирующей крови и сердечного выброса. Ожирение, таким образом, может рассматриваться как состояние, характеризующееся умеренной объемной перегрузкой сердца [26]. Дальнейший рост объема циркулирующей крови может усугубляться избыточным потреблением поваренной соли, которое нередко сопутствует повышенной калорийности рациона питания. В последующем при сохраняющемся постоянном воздействии вышеописанных факторов на сердце происходит его ремоделирование, вначале – защитное и адаптивное, трансформирующееся с течением времени в дезадаптивное с развитием ГЛЖ.

Возникновение изменений гемодинамики также типично для такого нарушения механики дыхания, как обструктивное апноэ во сне, которое часто наблюдается у пациентов с ожирением и сопровождается активацией симпатической нервной системы и выбросом

катехоламинов. Такой нейрогуморальный ответ приводит к ГЛЖ как через прямое влияние на сердце, так и косвенными путями – опосредовано через повышение АД и рост сократимости миокарда [26], а также развитие хронической гипоксемии и нарушение параметров внутригрудного давления.

### **Метаболические факторы ремоделирования сердца при ожирении**

Метаболические факторы включают в себя следующие патологические изменения: по мере прогрессирования ожирения и нарушений адипогенеза адипоциты переходят в состояние максимальной нагруженности избытком энергетических субстратов, и их способность дальнейшего аккумуляирования в себе жира достигает предела. Следствием этого является эктопическое накопление триглицеридов в поджелудочной железе, печени и сердце, причем в клетках липидные капли локализуются в участках цитоплазмы, расположенных вокруг митохондрий. Это важный факт, поскольку он позволяет говорить о токсическом влиянии липидных включений непосредственно на энергетический аппарат клеток. Развивается поражение органов-мишеней, клинически манифестирующее такими коморбидными состояниями, как сахарный диабет, неалкогольный стеатогепатит и дилатационная кардиомиопатия [26]. На фоне липотоксических влияний возникает дисфункция  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, находящее свое отражение в гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, которые потенцируют ГЛЖ через ряд механизмов. С одной стороны, начинает играть роль токсическое действие глюкозы на кардиомиоциты. С другой – нарушения обмена инсулина влекут за собой повышение образования в печени ангиотензиногена; пропорционально этому увеличивается и количество ангиотензина II, представляющего собой фактор роста кардиомиоцитов и запускающего процессы гипертрофии миокарда, апоптоза и фиброобразования в нем. Гиперинсулинемия также активизирует симпатическую нервную систему, что усугубляет дисфункцию миокарда. Кроме того, могут играть роль и конечные продукты избыточного гликирования.

По мере развития ожирения происходит накопление эпикардиальной жировой ткани. Как показано в исследованиях [26], объем эпикардиального жира достоверно коррелирует с выраженностью ГЛЖ. Увеличение количества эпикардиальной жировой ткани потенцирует воспаление, происходит синтез адипокинов и дальнейшая неоваскуляризация жировой ткани. Прогрессирующее отложение жира в миокарде ведет к снижению сократимости ЛЖ и ограничивает его потенциал растяжимости [26]. Помимо всего прочего, адипоциты представляют собой эндокринно активные

клетки. Они секретируют многообразие провоспалительных цитокинов и гормонов, которые участвуют в ремоделировании сердца и играют важную роль в развитии ГЛЖ, фиброза и апоптоза миокарда, а также влияют на его сократительную функцию. Данные эффекты жировой ткани относят к прямым/иным факторам, способствующим ГЛЖ.

По крайней мере, два адипокина заслуживают упоминания в связи с тем, что принимают участие в ремоделировании сердца. Это адипонектин и лептин. Адипонектин – это адипокин, практически исключительно синтезируемый жировыми клетками, он занимает одно из ведущих мест в регуляции липидного обмена и метаболизма глюкозы. При ожирении эффекты адипонектина угнетаются вследствие нарушения его секреции и уменьшения экспрессии рецепторов к нему. Снижение активности адипонектина, во-первых, приводит через инсулинорезистентность к ГЛЖ, а во-вторых, способствует возникновению прочих патологических изменений в сердце, поскольку ослабляется его протективное действие, заключающееся в торможении воспаления и адгезии к эндотелиоцитам, а также замедляющее аккумуляирование пенистых клеток в миокарде [26]. Другой адипокин, играющий важную роль при ожирении – это лептин. Лептин регулирует пищевое поведение и массу тела. Примечательно, что лица с избыточным весом имеют повышенный уровень лептина, однако остаются при этом невосприимчивыми к его эффектам, предотвращающим развитие ожирения [26]. В связи с этим отсутствие чувствительности к лептину считается одним из ключевых звеньев патогенеза ожирения. Что касается сердца, то гиперлептинемия вызывает повышенное образование в миокарде активных форм кислорода, апоптоз кардиомиоцитов и напрямую индуцирует гипертрофию миокарда [26].

### **Нарушение упруго-эластических свойств миокарда при ожирении и АГ**

Еще один негативный эффект ожирения на миокард на структурном уровне проявляется в нарушении упруго-эластических свойств сердечной мышцы, снижение ее деформационного потенциала на фоне избытка жировой ткани и повышение жесткости. Так, N. Mangner с соавт. [27] проводили сравнительный анализ функциональных параметров работы сердца, клинико-лабораторных данных у подростков с ожирением и у сопоставимых по полу и возрасту лиц без ожирения. Было выявлено достоверное снижение глобального продольного систолического стрейна (ГПС) и циркулярного стрейна в группе пациентов с ожирением. Кроме того, ГПС и циркулярный стрейн ЛЖ независимо ассоциировались с наличием ожирения. Здесь следует отдельно отметить, что, согласно данным клинических и

экспериментальных исследований [28], ГПС ЛЖ достоверно взаимосвязан с выраженностью фиброза в суб-эндокардиальных слоях миокарда, а также с уровнем в сыворотке крови тканевого ингибитора металло-протеиназы 1 типа – маркера миокардиального фиброза. Кроме того, показано, что ГПС ЛЖ представляет собой независимый дополнительный прогностический фактор сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в общей популяции [29], а также может быть использован для стратификации риска развития ХСН при АГ [30]. Crendal E. и соавт. [31] обнаружили, что достоверным предиктором снижения ГПС ЛЖ у людей с метаболическим синдромом является центральное ожирение. Krishnasamy R. [32] с соавт. изучали взаимосвязь между ГПС ЛЖ и ФР сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с хронической болезнью почек. Авторы установили, что среди пациентов со сниженным ГПС преобладали лица с ожирением, диабетом, повышенными ИМТ, а ГПС ЛЖ независимо коррелировал с ИМТ. В нашей работе [6] в подгруппе нелеченных пациентов среднего возраста с АГ с ожирением была выявлена значимо бóльшая жесткость миокарда ЛЖ и снижение его деформационной способности в сравнении с больными АГ без ожирения.

Выявлено несколько механизмов, которые обуславливают бóльшую жесткость миокарда ЛЖ у пациентов с АГ в сочетании с ожирением, чем у больных АГ с нормальными ИМТ. Во-первых, в миокарде накапливаются токсические продукты обмена жирных кислот, поскольку их метаболизм смещается в сторону неокислительного пути. Во-вторых, фиброз миокарда, как периваскулярный, так и миокардиальный, так же, как и ГЛЖ потенцируется эпикардиальной жировой тканью. В-третьих, при ожирении в абсолютном большинстве случаев имеет место инсулинорезистентность, которая активирует РААС и, тем самым, приводит к фиброзу и ремоделированию сердца. Еще одним механизмом соединительно-тканной перестройки миокарда при ожирении в последние годы считают галектин-3-опосредованный [34]. Обнаружено, что у лиц с ожирением в

крови повышена концентрация белка галектин-3 (белок из группы  $\beta$ -галактозид-связывающих лектинов, в основном образуется в макрофагах жировой ткани), который стимулирует фиброз миокарда [34].

Среди данных литературы имеются единичные сведения, касающиеся изменения жесткости миокарда левого предсердия при ожирении. Так, R.A. Mahfouz с соавт. [35] оценивали пиковый продольный стрейн левого предсердия и индекс его жесткости, и их взаимосвязь с инсулинорезистентностью у детей с ожирением. В работе изучались две группы детей: одну составляли дети с ожирением (средний ИМТ  $28,2 \pm 3,1$  кг/м<sup>2</sup>), вторую – здоровые дети без ожирения, сопоставимые по полу и возрасту. Было выявлено, что у детей с наличием и отсутствием ожирения значения стрейна и индекса жесткости левого предсердия значительно различаются и ассоциируются с инсулинорезистентностью.

## Заключение

Таким образом, проанализировав представленные данные литературы, можно сделать вывод о том, что наличие ожирения у пациентов с АГ служит дополнительным ФР тех или иных сердечно-сосудистых осложнений, реализующим свое негативное действие через механизмы влияния на параметры суточного профиля АД, утреннюю динамику и вариабельность АД, а также посредством структурной перестройки миокарда в виде ремоделирования камер сердца, потенцирования ГЛЖ, нарушения упруго-эластических свойств сердечной мышцы и повышения ее жесткости. К выбору антигипертензивных препаратов для лечения больных с АГ в сочетании с избыточным весом и ожирением следует подходить с учетом данных факторов.

**Конфликт интересов.** Помощь в публикации статьи оказана компанией Гедеон Рихтер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

**Disclosures.** Help to publish of the article provided by Gedeon Richter, but it did not affect own opinions of the authors.

## References / Литература

- Boytsov S.A., Deev A.D., Shalnova S.A. Mortality and risk factors for non-communicable diseases in Russia: Specific features, trends, and prognosis. *Terapevicheskiy Arkhiv*. 2017;89(1):5-13. (In Russ.) [Бойцов С.А., Деев А.Д., Шальнова С.А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз. *Терапевтический Архив*. 2017;89(1):5-13]. doi: 10.17116/terarkh20178915-13.
- Samorodskaja I.V., Bolotova E.Y., Boytsov S.A. Paradox of obesity and cardiovascular mortality. *Kardiologija*. 2015;55(9):31-6. (In Russ.) [Самородская И.В., Болотова Е.В., Бойцов С.А. Парадокс ожирения и сердечно-сосудистой смертности. *Кардиология*. 2015;55(9):31-6]. doi: 10.18565/cardio.2015.9.31-36.
- Zhang K., Huang F., Chen J., et al. Independent influence of overweight and obesity on the regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a meta-analysis. *Medicine*. 2014;93(25):e130. doi: 10.1097/MD.000000000000130.
- An H.J., Kim W., Kang C., et al. Other Korean Ambulatory Blood Pressure Registry Investigators. Obesity increases blood pressure variability during the night. *J Korean Soc Hypertens*. 2014;20(1):1-7.
- Tadic M., Cuspidi C., Ilic I., et al. The relationship between blood pressure variability, obesity and left atrial phasic function in hypertensive population. *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 2016;32(4):603-12. doi: 10.1007/s10554-015-0822-8.
- Ostromova O.D., Kochetkov A.I., Lopukhina M.V. Comparative analysis of the efficacy of fixed-dose combinations of amlodipine/Lisinopril and bisoprolol/hydrochlorothiazide in patients with essential arterial hypertension combined with obesity and overweight. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(4):457-67. (In Russ.) [Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Лопухина М.В. Сравнительный анализ эффективности фиксированных комбинаций амлодипин/лизиноприл и бисопролол/гидрохлоротиазид у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ожирением и избыточной массой тела. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(4):443-53. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-4-443-453].
- Tutal E., Sayin B., Ertugrul D.T., et al. Is there a link between hyperuricemia, morning blood pressure surge, and non-dipping blood pressure pattern in metabolic syndrome patients? *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2013;6(1):71-7. doi: 10.2147/IJNRD.S41384.
- Lyzohub V.H., Dolylna O.V., Arutiunova K.Sh. Twenty four hour profile of arterial pressure in patients with hypertensive disease and concurrent obesity. *Lik Sprava*. 2002;(8):39-42.
- Hassan M.O., Jaju D., Albarwani S., et al. Non-dipping blood pressure in the metabolic syndrome among Arabs of the Oman family study. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(10):2445-53. doi:10.1038/oby.2007.290.

10. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R., et al. Impact of blood pressure variability on cardiac and cerebrovascular complications in hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2007;20(2):154-61. doi:10.1016/j.amjhyper.2006.07.017.
11. Willich S.N. Circadian variation and triggering of cardiovascular events. *Vascular Medicine*. 1999;4(1):41-49. doi:10.1177/1358836X9900400108.
12. Fagard R.H., Thijs L., Staessen J. A., et al. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 2009;23(10):645-53. doi: 10.1038/jhh.2009.9.
13. Ohkubo T., Hozawa A., Yamaguchi J., et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure: the Ohasama study. *Journal of Hypertension*. 2002;20:2183-9. doi: 10.1097/00004872-200211000-00017.
14. Kario K., Pickering T.G., Matsuo T., et al. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension*. 2001;38(4):852-7. doi: 10.1161/hy1001.092640.
15. Guo H., Tabara Y., Igase M., et al. Abnormal nocturnal blood pressure profile is associated with mild cognitive impairment in the elderly: the J-SHIP study. *Hypertens Res*. 2010;33(1):32-6. doi: 10.1038/hr.2009.
16. Cuspidi C., Macca G., Sampieri L., et al. Target organ damage and non-dipping pattern defined by two sessions of ambulatory blood pressure monitoring in recently diagnosed essential hypertensive patients. *J Hypertens*. 2001;19:1539-45.
17. Cuspidi C., Michei I., Meani S., et al. Reduced nocturnal fall in blood pressure, assessed by two ambulatory blood pressure monitorings and cardiac alterations in early phases of untreated essential hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 2003;17:245-51. doi:10.1038/sj.jhh.1001546.
18. Pierdomenico S., Bucci A., Costantini F., et al. Circadian blood pressure changes and myocardial ischemia in hypertensive patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(7):1627-34. doi:10.1016/S0735-1097(98)00163-6.
19. Timio M., Venanzi S., Lulli S., et al. "Non-dipper" hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. *Clinical Nephrology*. 1995;43(6):382-7.
20. Cheng S., Xanthakis V., Sullivan L.M., et al. Correlates of echocardiographic indices of cardiac remodeling over the adult life course: longitudinal observations from the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;122(6):570-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.937821.
21. Marwick T.H., Gillebert T.C., Aurigemma G., et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(6):577-605. doi: 10.1093/ehjci/jev076.
22. Sun T., Xie J., Zhu L., et al. Left ventricular hypertrophy and asymptomatic cardiac function impairment in chinese patients with simple obesity using echocardiography. *Obesity Facts*. 2015;8(3):210-9. doi: 10.1159/000435795.
23. Unsöld B., Bremen E., Didié M., et al. Differential PI3K signal transduction in obesity-associated cardiac hypertrophy and response to ischemia. *Obesity*. 2015;23(1):90-9. doi: 10.1002/oby.20888.
24. Kannel W.B. Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension. *Eur Heart J*. 1992;13(Suppl D):82-8. doi:10.1093/eurheartj/13.suppl\_D.82.
25. Zhou Y.T., Grayburn P., Karim A., et al. Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97(4):1784-9.
26. Brady T.M. The Role of Obesity in the Development of Left Ventricular Hypertrophy Among Children and Adolescents. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(1):3. doi: 10.1007/s11906-015-0608-3.
27. Mangner N., Scheuermann K., Winzer E., et al. Childhood obesity: impact on cardiac geometry and function. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014;7(12):1198-205. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.08.006.
28. Kang S.J., Lim H.S., Choi B.J., et al. Longitudinal strain and torsion assessed by two-dimensional speckle tracking correlate with the serum level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, a marker of myocardial fibrosis, in patients with hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:907-11. doi: 10.1016/j.echo.2008.01.015.
29. Biering-Sorensen T., Biering-Sorensen S. R., Olsen F. J., et al. Global Longitudinal Strain by Echocardiography Predicts Long-Term Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality in a Low-Risk General Population. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(3):e005521. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005521.
30. Ishizu T., Seo Y., Kameda Y., et al. Left ventricular strain and transmural distribution of structural remodeling in hypertensive heart disease. *Hypertension*. 2014; 63(3):500-6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02149.
31. Crendal E., Walther G., Vinet A., et al. Myocardial deformation and twist mechanics in adults with metabolic syndrome: impact of cumulative metabolic burden. *Obesity*. 2013;21(12):E679-E686. doi: 10.1002/oby.20537.
32. Krishnasamy R., Hawley C. M., Stanton T., et al. Left ventricular global longitudinal strain is associated with cardiovascular risk factors and arterial stiffness in chronic kidney disease. *BMC Nephrology*. 2015;16(1):106. doi: 10.1186/s12882-015-0098-1.
33. Betin M., Kocaman S.A., Durakoğlugil M.E., et al. Effect of epicardial adipose tissue on diastolic functions and left atrial dimension in untreated hypertensive patients with normal systolic function. *J Cardiol*. 2013;61:359-64. doi: 10.1016/j.jjcc.2012.12.015.
34. Gonçalves N., Silva A.F., Rodrigues P.G., et al. Early cardiac changes induced by a hypercaloric Western-type diet in "subclinical" obesity. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2016;310(6):H655-H666. doi: 10.1152/ajpheart.00684.2015.
35. Mahfouz R. A., Gomma A., Goda M., Safwat M. Relation of left atrial stiffness to insulin resistance in obese children: Doppler strain imaging study. *Echocardiography*. 2015;32(7):1157-63. doi: 10.1111/echo.12824.

*About the Authors:*

**Olga D. Ostroumova** – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

**Alexey I. Kochetkov** – MD, Assistant, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

**Ivan I. Kopchjonov** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

**Vera M. Fomina** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

*Сведения об авторах:*

**Остроумова Ольга Дмитриевна** – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова; кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

**Кочетков Алексей Иванович** – ассистент, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова

**Копченов Иван Иванович** – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова

**Фомина Вера Михайловна** – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова

# Варфарин и его значение в эру новых оральных антикоагулянтов. Вопросы контроля эффективности и безопасности лечения

Сергей Юрьевич Марцевич\*, Юлия Владимировна Лукина

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

Терапия оральными антикоагулянтами (ОАК) в настоящее время приобретает особое значение в связи со значительным распространением в популяции (особенно в старших возрастных группах) фибрилляции предсердий (ФП). Применение ОАК при ФП имеет обширную доказательную базу, подтверждающую значительное снижение числа мозговых инсультов и общей смертности на фоне антикоагуляционной терапии при ФП. В настоящее время «золотым стандартом» ОАК признан варфарин, доказавший свою эффективность у всех категорий пациентов с ФП. Также появилась целая группа новых ОАК (НОАК). В России зарегистрированы дабигатран, ривароксабан и апиксабан. Все НОАК изучались в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) в сравнении с варфарином, главным образом, у пациентов с неклапанной ФП, поэтому при клапанной ФП, а также у больных с тяжелой почечной недостаточностью препаратом выбора по-прежнему остается варфарин. Преимуществами варфарина по сравнению с НОАК является наличие известного антидота и стандартизированного показателя эффективности и безопасности проводимой антикоагуляционной терапии – международного нормализованного отношения (МНО), а также невысокая цена препарата. Ведущей проблемой при лечении варфарином является сложность и одновременно жесткая необходимость поддержания МНО в пределах терапевтического «окна» не менее 60% времени лечения. Очевидно, что оптимальным решением данной проблемы является возможность самоконтроля (self-testing) данного показателя самим больным и, вероятно, умение самостоятельно корректировать дозировку варфарина для достижения нужных значений МНО (self-management) или титровать дозу препарата при помощи врачебной консультации по телефону (self-monitoring). На сегодняшний день разработано несколько приборов для самоконтроля антикоагуляционной терапии – коагулометров. Их использование приводит к уменьшению числа тромбэмболических осложнений, а по результатам некоторых РКИ – к снижению числа больших кровотечений и общей смертности), повышению качества жизни больных ФП, нуждающихся в постоянной антикоагуляционной терапии. Также подтверждена и высокая экономическая эффективность использования коагулометров. Наибольшую доказательную базу в отношении проведения самоконтроля МНО и его влияния на эффективность и безопасность антикоагуляционной терапии имеет коагулометр CoaguChek (Roche, Швейцария).

**Ключевые слова:** оральные антикоагулянты, варфарин, международное нормализованное отношение, самоконтроль, коагулометр.

**Для цитирования:** Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В. Варфарин и его значение в эру новых оральных антикоагулянтов. Вопросы контроля эффективности и безопасности лечения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(5):699-705. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-699-705

## Warfarin and its Importance in the Era of New Oral Anticoagulants. Issues of Monitoring the Effectiveness and Safety of Treatment

Sergey Yu. Martsevich\* Yulia V. Lukina

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

Oral anticoagulant (OAC) therapy is currently gaining special importance due to the significant spread of atrial fibrillation (AF) in the population (especially in older age groups). The use of OAC in AF has an extensive evidence base, which confirms a significant decrease in the number of strokes and total mortality in the context of anticoagulation therapy (ACT) in AF. Currently, the "gold standard" of the OAC is warfarin, which has proved effectiveness in all categories of patients with AF. A whole group of new OAC (NOAC) also appeared. In Russia, dabigatran, rivaroxaban and apixaban have been registered. All NOAC were studied in randomized clinical trials (RCTs) in comparison with warfarin, mainly in patients with non-valvular AF, therefore, in valvular AF, as well as in patients with severe renal failure, warfarin remains the drug of choice. Advantages of warfarin in comparison with NOAC are the presence of known antidote and standardized indicator of the efficacy and safety of the anticoagulation therapy – International Normalized Ratio (INR), as well as low price of the drug. The leading problem in the treatment of warfarin is the complexity and, at the same time, a strong need to maintain INR within the therapeutic "window" of at least 60% of the treatment time. Obviously, the optimal solution to this problem is the possibility of self-testing of this indicator by the patient himself and, probably, the ability to adjust the dosage of warfarin independently, to achieve the necessary values of INR (self-management) or titrate the dose with the help of a medical consultation by phone (self-monitoring). To date, several devices have been developed for self-monitoring of anticoagulation therapy – coagulometers. Their use leads to a decrease in the number of thromboembolic complications, and from the results of some RCTs – to a decrease in the number of large bleedings and total mortality, and to improve the quality of life of AF patients who need constant anticoagulation therapy. The high economic efficiency of using coagulometers has also been confirmed. Coagulometer CoaguChek (Roche, Switzerland) has the largest evidence base for self-monitoring of INR and its impact on the efficacy and safety of anticoagulation therapy.

**Keywords:** oral anticoagulants, warfarin, International normalized ratio, self-testing, coagulometer.

**For citation:** Martsevich S.Y., Lukina Y.V. Warfarin and its Importance in the Era of New Oral Anticoagulants. Issues of Monitoring the Effectiveness and Safety of Treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(5):699-705. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-699-705

Received / Поступила: 20.09.2017

Accepted / Принята в печать: 03.10.2017

\* Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):  
smartsevich@gnicpm.ru

## **Введение**

История изучения и применения оральных антикоагулянтов берет начало в 20-х годах прошлого столетия: в 1924 г. F.M. Sckofield выявил связь возникновения геморрагического диатеза у крупного рогатого скота с употреблением перегнившего клевера. Спустя 15 лет из заплесневелого сена было выделено 6 мг дикумарина (дикумарола) – микотоксина, обладающего антисвертывающей активностью, и образующегося из молекул кумарина (вещества, присутствующего во многих растениях, и придающее им сладкий запах). В 1940 г. ученым удалось синтезировать дикумарол в лабораторных условиях. Варфарин был синтезирован в 1948 г. в результате поиска более мощных антикоагулянтов, и зарегистрирован своим создателем – Карлом Линком – в качестве крысиного яда. Лишь в 1951 г. начались первые опыты по использованию варфарина с медицинскими целями, а с 1954 г. препарат получил разрешение для использования в клинической практике. Свое название варфарин получил от аббревиатуры Исследовательского фонда выпускников Висконсина (англ. *Wisconsin Alumni Research Foundation*), а окончание -арин указывает на родство с кумарином. Механизм действия варфарина – нарушение метаболизма витамина К в результате угнетения фермента эпоксидредуктазы – был полностью расшифрован лишь 30 лет спустя после открытия препарата. В течение нескольких десятилетий варфарин оставался основным и, по сути, единственным антикоагулянтом, используемым для профилактики и лечения тромбозов в зарубежной клинической практике. По сравнению с другими представителями класса непрямых антикоагулянтов или антагонистов витамина К (АВК) варфарин обладает наименьшей токсичностью, достаточно хорошей управляемостью и прекрасной доказательной базой. Однако в России препарат был зарегистрирован лишь в 2001 г., и то в виде дженерика (до этого времени в СССР и России применялся фенилин). Даже в начавшуюся эру новых оральных антикоагулянтов варфарин остается эталоном антикоагулянтного препарата, так и не отдав «соперникам» целого ряда значимых терапевтических позиций.

## **Варфарин – жизнеспасующий препарат**

Основными показаниями для назначения варфарина являются первичная и вторичная профилактика тромботических и тромбоэмболических осложнений. Одно из наиболее важных показаний к применению варфарина – фибрилляция предсердий (ФП), сама по себе являющаяся крайне значимой медико-социальной проблемой. В связи со старением населения планеты прогнозируется, что число пациентов с ФП к 2030 г. только в Европе достигнет 14-17 млн человек, и ежегодно

продолжит увеличиваться [1]. При этом ФП является мощным независимым предиктором смертности, пятикратно увеличивая риск возникновения мозговых инсультов и других тромбоэмболических осложнений. Основным патогенетическим механизмом этих осложнений являются выраженные нарушения процессов свертывания крови, образование тромбов в ушке и полости левого предсердия. Поэтому терапия антикоагулянтами играет важную роль в решении обозначенной проблемы.

Доказательная база варфарина в отношении первичной и вторичной профилактики мозгового инсульта у пациентов с ФП весьма значительна. По результатам мета-анализа, проведенного Hart R.G. и соавт., варфарин уменьшает вероятность мозгового инсульта у пациентов с неклапанной ФП в среднем на 60% по сравнению с группой плацебо-контроля, на 40% – в сравнении с аспирином, а также на 26% снижает общую смертность [2].

В настоящее время для профилактики тромбоэмболических осложнений при венозных тромбозах и при ФП разработан новый класс препаратов – новые оральные антикоагулянты (НОАК). При терапии НОАК не требуется титрация дозы и регулярный лабораторный контроль показателей свертываемости крови. Для этих препаратов характерно широкое «терапевтическое окно», однако перечень показаний к их применению выглядит гораздо скромнее, чем у варфарина. Согласно положениям официальных инструкций НОАК показаны для лечения и профилактики венозных тромбозов, профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ТЭО) при ортопедических операциях, профилактики кардиоэмболических осложнений при неклапанной ФП. Противопоказаниями к назначению НОАК являются выраженная хроническая почечная недостаточность (ХПН), «клапанная» ФП, беременность, кроме того, НОАК не разрешены к применению у детей, также они недостаточно изучены при антифосфолипидном синдроме и у онкобольных.

Следует отметить, что все исследования с данными препаратами проводились по типу «non-inferiority», т.е. за основу бралось утверждение, что НОАК по эффективности и безопасности не уступают варфарину, что было доказано лишь для ситуаций, перечисленных в официальных инструкциях к НОАК.

Таким образом, варфарин по-прежнему остается единственным доказанно эффективным и безопасным ОАК у больных с «клапанной ФП». Этот термин был введен по причине того, что во всех рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) с НОАК существовали ограничения на включение пациентов с различной патологией клапанов сердца. Здесь стоит обратить внимание, что для термина «клапанная ФП» до сих пор не существует единого определения: мнения

большинства научных сообществ сходятся в том, что к «клапанной ФП» относятся все случаи данной аритмии при ревматическом митральном стенозе, а также при протезированных клапанах сердца (как механических, так и биопротезах). В отношении применимости термина «клапанная ФП» к пациентам, перенесших хирургические вмешательства на клапанах сердца, и к больным ФП с ревматическими пороками сердца немитральной локализации мнения специалистов расходятся [3]. По заключению других ученых понятие «клапанная ФП» необходимо сузить, включив в него только ФП при ревматическом митральном стенозе и механических клапанах сердца, а показания к НОАК, соответственно, расширить, однако эти сведения нуждаются в подтверждении результатами будущих исследований [4]. Во многом существующее различие мнений объясняется тем, что понятие «клапанная ФП» было создано искусственно, в связи с тем, что во все РКИ НОАК пациенты с патологией клапанов сердца, как правило, не включались или включались с большими ограничениями (табл. 1).

Post-hoc анализ, выполненный Fauchier L. и соавт. в подгруппах больных с клапанной патологией, попавших в исследования с НОАК - RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTELE и др., в ряде случаев выявил снижение показателей безопасности применения НОАК у таких пациентов. Авторы приходят к выводу, что возможным объяснением меньшей эффективности и безопасности НОАК у больных ФП с ревматическим митральным стенозом и у пациентов с механическими клапанами сердца и ФП («клапанная ФП») является другой патогенез образования тромбов, характерный для этих форм мерцательной аритмии [3].

Исследование RE-ALIGN, включавшее пациентов с механическими протезами аортального или митрального клапана, при сравнении дабигатрана в дозе не менее 50 нг/мл с варфарином (доза была подобрана по показателям МНО) было прекращено досрочно в связи с существенно большим числом тромбоэмболических осложнений (ТЭО и кровотечений в группе дабигатрана [5].

Результаты перечисленных исследований нашли свое отражение в перечне показаний и противопоказаний в официальных инструкциях к НОАК.

Таким образом, единственным разрешенным эффективным и достаточно безопасным ОАК у пациентов с митральным стенозом, протезированными клапанами сердца, а также при тяжелой почечной недостаточности (для всех НОАК почечная недостаточность со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее 15 мл/час (для дабигатрана – менее 30 мл/час) – противопоказание к их назначению) является варфарин. К преимуществам варфарина также относятся наличие показателя антикоагулянтной активности препарата –

международного нормализованного отношения (МНО) – и антидотов – витамина К (от перорального до внутривенного введения в зависимости от МНО и клинических проявлений), свежезамороженной плазмы, концентрата протромбинового комплекса. Однако терапия варфарином включает и целый ряд сложных моментов, требующих пристального внимания врача при назначении этого антикоагулянта.

## Проблемы при лечении варфарином

Одним из главных «камней преткновения», с которыми сталкивается практикующий врач при лечении варфарином – узость «терапевтического окна»: эффект препарата достигается при МНО не менее 2,0 (а для ряда патологий, например, для митрального стеноза – не менее 3,0), однако при превышении верхнего порога этого «окна» (МНО=3,0-4,0) резко возрастает вероятность кровотечений, вплоть до жизнеугрожающих. Еще одной из проблем терапии варфарином является жесткая необходимость того, чтобы время нахождения МНО в границах целевого диапазона составляло не менее 65% (а предпочтительней – более 70%) от общего времени приема препарата – показатель TTR (Time in Therapeutic Range).

Такие показатели были выведены по результатам РКИ (табл. 2). Так, в исследованиях SPORTIF III и IV было показано, что при относительном времени нахождения МНО в целевом диапазоне (TTR) менее 60% относительный риск (ОР) мозгового инсульта (МИ) составляет 2,12; инфаркта миокарда (ИМ) – 1,29; смертности – 4,3; крупных кровотечений – 3,67; при величине данного показателя 60-75% величины ОР по перечисленным позициям снижаются до 1,42 (МИ); 0,97 (ИМ); 1,61 (кровотечения) и 1,67 (смертность). При нахождении МНО в целевом диапазоне более 75% времени ОР событий составляет 0,96 (МИ); 0,7 (ИМ); 1,47 (кровотечения); 1,72 (смертность) [6,7].

Только при выполнении этих двух важных условий – достижение целевого значения МНО и его нахождение в пределах целевых значений не менее 65-70% времени лечения (TTR>65-70%) – возможно достижение необходимого безопасного антикоагулянтного эффекта варфарина, обеспечивающего профилактику тромботических и тромбоэмболических осложнений, уменьшение числа инсультов, снижение смертности. Реализуемость перечисленных условий на практике достаточно сложна и невысока. На антикоагулянтные эффекты варфарина оказывают влияние употребление различных продуктов питания, напитков, наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта, прием целого ряда лекарственных препаратов, неудовлетворительная приверженность больных к выполнению врачебных рекомендаций, а также недостаточная полнота и объ-

**Table 1. Valvular pathology included in the exclusion criteria for randomized clinical trials II and III with new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation (adapted from [3])**

**Таблица 1. Патология клапанов, входящая в состав критериев исключения РКИ II и III фазы с НОАК у больных ФП (адаптировано из [3])**

| Название исследования   | Название препарата                                  | Препарат сравнения | Год публикации | Клапанная патология, входящая в критерии исключения                                                                                                   | Результаты анализа подгрупп пациентов с клапанной патологией (отличной от критериев исключения), включенных в РКИ                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PETRO                   | Дабигатран (в сочетании с аспирином и без аспирина) | варфарин           | 2007           | Митральный стеноз, протезированные клапаны сердца                                                                                                     | Не проводился                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| RE-LY                   | дабигатран                                          | варфарин           | 2009           | Поражение клапанов сердца в анамнезе, включая гемодинамически значимые пороки и протезирование клапанов сердца.                                       | Информация о результатах не предоставлена. По данным Ezekowitz MD и соавт. отличий (ТЭО, кровотечения) по сравнению с пациентами без клапанной патологии не выявлено [Ezekowitz MD, Parise H, Nagarakanti R et al. (2014) Abstract «Innovation and Intervention» of the American College of Cardiology] |
| ROCKET-AF               | ривароксабан                                        | варфарин           | 2011           | Гемодинамически значимый митральный стеноз, протезированные клапаны сердца                                                                            | Отличий по ТЭО по сравнению с пациентами без клапанной патологии не выявлено, кровотечений больше, чем при терапии варфарином                                                                                                                                                                           |
| J-ROCKET-AF             | ривароксабан                                        |                    | 2012           | Гемодинамически значимый МС, протезированные клапаны сердца                                                                                           | Не проводился                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| ARISTOTLE               | апиксабан                                           | варфарин           | 2011           | Клинически значимый (умеренный и выраженный МС), механические протезы клапанов сердца                                                                 | Отличий (ТЭО, кровотечения) по сравнению с пациентами без клапанной патологии не выявлено                                                                                                                                                                                                               |
| AVERROES                | апиксабан                                           | аспирин            | 2011           | Патология клапанов, требующая хирургического лечения, механические протезы клапанов сердца                                                            | Не проводился                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| ARISTOTLE-J             | апиксабан                                           |                    | 2011           | Любая патология клапанов сердца                                                                                                                       | Не проводился                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| EXPLORE-Xa              | бетриксабан*                                        | варфарин           | 2013           | Механические протезы клапанов сердца                                                                                                                  | Не проводился                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Edoxaban phase II study | эдоксабан*                                          |                    | 2012           | Сочетание с ревматической патологией клапанов сердца, II study инфекционный эндокардит в анамнезе, хирургические вмешательства на клапанах в анамнезе | Не проводился                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| ENGAGE-AF-TIMI 48       | эдоксабан*                                          | варфарин           | 2013           | Умеренный и выраженный МС, механические протезы клапанов сердца, нерезицированная миксома предсердия                                                  | Результаты субанализа данных по пациентам с биопротезами клапанов сердца (включались в исследование) не представлены                                                                                                                                                                                    |
| SPORTIF III             | ксимелагатран*                                      | варфарин           | 2003           | МС, хирургические вмешательства на клапанах в анамнезе, инфекционный эндокардит                                                                       | Не проводился                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| SPORTIF V               | ксимелагатран*                                      | варфарин           | 2005           | МС, хирургические вмешательства на клапанах в анамнезе, инфекционный эндокардит                                                                       | Не проводился                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

\*В России не зарегистрирован; МС – митральный стеноз, ТЭО – тромбоемболические осложнения

**Table 2. Relative risk of significant events with anticoagulation therapy with warfarin as a function of the Time in Therapeutic Range in randomized clinical trials with new oral anticoagulants (adapted from [6,7])**

**Таблица 2. Относительный риск значимых событий при антикоагуляционной терапии варфарином в зависимости от величины TTR в РКИ с НОАК (адаптировано из [6,7])**

| Исследование     | ОР событий           | TTR<60%        | TTR=60-75% | TTR>75%        |
|------------------|----------------------|----------------|------------|----------------|
| SPORTIF III и IV | МИ                   | 2,12           | 1,42       | 0,96           |
|                  | ИМ                   | 1,29           | 0,97       | 0,7            |
|                  | Крупные кровотечения | 3,67           | 1,61       | 1,47           |
|                  | Смертность           | 4,3            | 1,67       | 1,72           |
|                  |                      | TTR<65%        | NA         | TTR>65%        |
| RE-LY            | ТЭО                  | 1,00           | NA         | 0,77           |
|                  | Крупные кровотечения | 1,82           | NA         | 1,02           |
| ROCKET -AF       | ТЭО                  | 1,28           | NA         | 0,92           |
|                  | Крупные кровотечения | Не оценивалось | NA         | Не оценивалось |
| ARISTOTLE        | ТЭО                  | 0,82           | NA         | 0,58           |
|                  | Крупные кровотечения | 0,87           | NA         | 0,93           |

TTR (Time in Therapeutic Range) – время нахождения МНО в границах целевого диапазона (от общего времени лечения);  
МИ – мозговой инсульт; ИМ – инфаркт миокарда; ТЭО – тромбэмболические осложнения; ОР – относительный риск

ем этих рекомендаций в отношении основных правил лечения варфарином, замена одних дженериков варфарина другими и т.д.

Тем не менее, следует еще раз подчеркнуть, что варфарин – это единственный оральные антикоагулянт, у которого возможен контроль эффективности и безопасности. Показатель МНО является простым, надежным и доступным способом этого контроля: длительное время нахождения МНО в заданном терапевтическом диапазоне (TTR) – во многом залог эффективности и безопасности проводимой антикоагуляционной терапии варфарином, т.к. частота ТЭО, а также больших кровотечений и летальных исходов, гораздо выше у пациентов с TTR менее 60% по сравнению с пациентами, у которых TTR более 75% [6,7].

Подытоживая, можно определить главную проблему при лечении варфарином – сложность и одновременно жесткая необходимость поддержания МНО в пределах терапевтического «окна» не менее 60% времени лечения. Очевидно, что оптимальным решением данной проблемы является возможность самоконтроля (self-testing) данного показателя самим больным и, вероятно, умение самостоятельно корректировать дозировку варфарина, для достижения нужных значений МНО (self-management) или титровать дозу препарата при помощи врачебной консультации по телефону (self-monitoring) [8].

### Самоконтроль – эффективное решение проблем терапии варфарином

Доказано, что при ряде хронических заболеваний (сахарный диабет, бронхиальная астма и т.д.) самоконтроль при помощи соответствующих приборов (глюкометра, пикфлоуметра и др.) является одним из

наиболее эффективных методов достижения целей лечения. Для экспресс-контроля МНО в настоящее время разработано несколько приборов-коагулометров, одним из которых является CoaguChek (Roche, Швейцария). CoaguChek обладает наиболее мощной доказательной базой – он использовался в 85% РКИ, выполненных с целью оценки точности показаний прибора по сравнению со стандартными методами мониторинга МНО в клинической практике и для определения эффективности самоконтроля при лечении ОАК [9,10].

Результаты исследования J.M. Garsia-Alamino и соавт. продемонстрировали, что использование системы самоконтроля эффективности и безопасности антикоагуляционной терапии варфарином (коагулометров) приводит к снижению числа тромбэмболических осложнений на 50%, больших кровотечений – на 13% и уменьшает общую смертность на 36% [8]. Данные систематического обзора с мета-анализом, проведенного Heneghan С. и соавт., подтверждают эти результаты в отношении риска ТЭО, который при использовании систем самоконтроля снижается на 48-49% (особенно для больных с механическими протезами клапанов сердца и пациентов моложе 55 лет), однако статистически значимого снижения числа больших кровотечений и общей смертности выявлено не было. Для оценки эффективности метода лечения используется показатель NNT (Number Needed to Treat) – число больных, которых нужно пролечить, или у которых нужно использовать какой-то диагностический метод (например, применить систему самоконтроля МНО) для предотвращения 1 случая выбранного исхода или осложнения (например, ТЭО при антикоагулянтной терапии) за какой-то период времени. Чем меньше данный показатель, тем более эффективным является метод

лечения (контроля). Для использования системы самоконтроля МНО показатель NNT составляет 55 через 1 год использования CoaguChek, и 24 – через 5 лет (для сравнения – NNT для статинов в целях предупреждения сердечных приступов составляет 63 пациента в течение 5 лет лечения) [11].

Немаловажным в проблеме антикоагуляционной терапии является экономический аспект. Прием ОАК, как правило, планируется на многие годы, в связи с чем вопросы, связанные с затратами на лечение, приобретают особую актуальность. Необходимо учитывать, что высокая стоимость лечения может негативно сказаться на приверженности к нему: пациенты могут отказаться от начатого лечения (нередко не сообщая об этом лечащему врачу) по причине дороговизны назначенного препарата. Перерыв в лечении НОАК может способствовать повышению риска ТЭО, и при таком сценарии событий большинство преимуществ НОАК может обернуться следующими проблемами:

- короткий период полувыведения приводит к резко возрастающему риску развития тромботических осложнений при нарушении предписаний приема препарата,

- отсутствие необходимости лабораторного контроля оборачивается невозможностью срочного определения гипо- или гиперкоагуляции, повышается риск развития тромботических и геморрагических осложнений

- невозможность выявить причину неэффективности терапии (несоблюдение предписаний или истинная неэффективность)

- невозможность быстрой оценки степени гипокоагуляции перед проведением срочного оперативного вмешательства либо при кровотечении, угрожающем жизни

- не существует антидота либо общепринятой тактики купирования кровотечения из-за гипокоагуляции при приеме НОАК

- высокая стоимость продолжительной по времени терапии НОАК

Последний пункт подтверждается результатами исследования приверженности к терапии НОАК у больных ФП регистра ПРОФИЛЬ: из 70 пациентов, согласившихся принимать НОАК на референсном визите, к повторному визиту 29 человек (41,4%) отказались от лечения НОАК. Ведущими причинами отказа от приема НОАК стали: удовлетворительный прием варфари-

на (32,6%), высокая цена данных препаратов (23,9%), опасение возможных побочных реакций НОАК, указанных в инструкции (15,2%), отмена врачом поликлиники/стационара (8,7%) [12].

В этом отношении у модели самоконтроля есть ряд преимуществ с клинической и экономической точки зрения. По данным Crage J. и соавт. использование систем самоконтроля у пациентов, длительно принимающих варфарин, приводит к уменьшению у них риска МИ и смерти, значительно экономит финансовые затраты на лечение таких больных. При построении статистической модели было показано, что если перевести хотя бы 10% из 950000 больных ФП с механическими протезами клапанов сердца, нуждающихся в постоянном приеме варфарина, на систему самоконтроля МНО, то, по сравнению с обычной методикой ведения таких пациентов, бюджет будет экономить до 11,2 миллионов фунтов стерлингов (исследование проводилось в Великобритании) в год [13].

## Заключение

Таким образом, безусловным успехом современного этапа продолжительной антикоагуляционной терапии является возможность выбора препарата: один из препаратов группы НОАК или варфарин, однако перечень показаний к применению гораздо шире у последнего. В ряде клинических ситуаций варфарин является единственно разрешенным к использованию препаратом с доказанной эффективностью и безопасностью. Ведущей проблемой при лечении варфарином является сложность и одновременно жесткая необходимость поддержания МНО в пределах терапевтического «окна» не менее 60% времени лечения. Очевидно, что оптимальным решением данной проблемы является возможность самоконтроля МНО, а дают такую возможность коагулометры, из которых наибольшая доказательная база по точности и корректности измерения МНО имеется у швейцарского прибора CoaguChek.

**Конфликт интересов.** Помощь в публикации статьи оказана компанией Roche, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

**Disclosures.** Help to publish of the article provided Roche company, but it did not affect his own opinion of the authors.

## References / Литература

1. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol.* 2014; 6: 213-20. doi: 10.2147/CLEP.S47385.
2. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857-67
3. Fauchier L, Philippart R, Clementy N et al. How to define valvular atrial fibrillation? *Arch Cardiovasc Dis.* 2015;108(10):530-9. doi: 10.1016/j.acvd.2015.06.002.
4. Di Pasquale G, Zagnoni S, Riva L. Novel oral anticoagulants and valvular atrial fibrillation: are they always contraindicated? *Intern Emerg Med.* 2015 Feb;10(1):21-4. doi: 10.1007/s11739-014-1181-5.
5. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M et al. for the REALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 2013;369:1206-14. doi: 10.1111/jth.12500.
6. White HD, Gruber M, Feyzi J et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med.* 2007;167(3):239-45. doi: 10.1001/archinte.167.3.239
7. Gómez-Outes A., Terleira-Fernández AI, Calvo-Rojas G. et al. Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups. *Thrombosis.* 2013;2013:640723. doi: 10.1155/2013/640723
8. Garcia-Alamino JM, Ward AM, Alonso-Coello P. et al. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;4(4):CD003839. : doi: 10.1002/14651858.CD003839.pub2
9. Sharma P, Scotland G, Cruickshank M. et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of point-of-care tests (CoaguChek system, INRatio2 PT/INR monitor and ProTime Microcoagulation system) for the self-monitoring of the coagulation status of people receiving long-term vitamin K antagonist therapy, compared with standard UK practice: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2015;19(48):1-172. doi: 10.3310/hta19480
10. Heneghan CJ, Garcia-Alamino JM, Spencer EA. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7:CD003839. doi: 10.1002/14651858.CD003839.pub3.
11. Heneghan C, Ward A, Perera R. et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2012;379(9813):322-34. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61294-4.
12. Martsevich S.Y., Navasardyan A.R., Kutishenko N.P. et al. The assessment of compliance to the use of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation according to the PROFILE register. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(6):625-30. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишенко Н.П. и соавт. Оценка приверженности к приему новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(6):625-30]. DOI:10.20996/1819-6446-2014-10-6-625-630
13. Craig JA, Chaplin S, Jenks M. Warfarin monitoring economic evaluation of point of care self-monitoring compared to clinic settings. *J Med Econ.* 2014;17(3):184-90. doi: 10.3111/13696998.2013.877468

### About the Authors

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

**Yulia V. Lukina** – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

### Сведения об авторах:

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

**Лукина Юлия Владимировна** – к.м.н., в.н.с. отдела профилактической фармакотерапии, НМИЦПМ

# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

## Хронотерапия артериальной гипертонии: современное состояние проблемы

Владимир Михайлович Горбунов\*, Елена Юрьевна Федорова,  
Елена Вячеславовна Платонова

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины  
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

В последнее время все большее внимание привлекает хронотерапевтический подход к лечению артериальной гипертонии (АГ), позволяющий повысить эффективность лечения при нетрадиционном режиме назначения антигипертензивных препаратов. Возрастание интереса к хронотерапии АГ связано с получением новых сведений о высокой прогностической значимости ночного АД и степени его ночного снижения. Метод отличается крайней простотой применения, накапливаются данные о его высокой эффективности. В статье подробно разобраны преимущества и ограничения двух возможных подходов к хронотерапии АГ.

Крупнейшим исследованием, в котором изучалась возможность снижения риска сердечно-сосудистых осложнений при нормализации суточного ритма АД, вызванной назначением антигипертензивных препаратов на ночь, является проект МАРЕС. Авторами были получены впечатляющие результаты – снижение риска сердечно-сосудистых осложнений более чем в два раза в группе хронотерапии. Однако данное исследование имело существенные ограничения: этнически однородная популяция, отсутствие независимой верификации конечных точек и информации о нежелательных явлениях, неудобство использования 48-часового мониторинга АД.

Имеющаяся в настоящее время научная информация, свидетельствующая в пользу хронотерапии АГ, требует подтверждения в тщательно спланированных, проспективных, многоцентровых исследованиях. По мнению авторов статьи, проиллюстрированному собственными данными, сохраняют свою актуальность и сравнительно небольшие и непродолжительные исследования, позволяющие реализовать некоторые «тонкие» методические подходы: двойной слепой метод, перекрестный дизайн и сравнение фармакокинетики антигипертензивных препаратов при утреннем и вечернем приеме.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, хронотерапия, антигипертензивные препараты, суточное мониторирование артериального давления.

**Для цитирования:** Горбунов В.М., Федорова Е.Ю., Платонова Е.В. Хронотерапия артериальной гипертонии: современное состояние проблемы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(5):706-715. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-706-715

### Chronotherapy of Hypertension: Current State of the Scientific Problem

Vladimir M. Gorbunov, Elena Y. Fedorova, Elena V. Platonova

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

Recently, more and more attention has been paid to the chronotherapy of arterial hypertension (HT). This method provides an opportunity to improve the treatment efficacy by non-traditional regimes of antihypertensive drug intake. The new findings concerning a high prognostic value of the night-time blood pressure (BP) and night BP fall stimulate the interest in chronotherapy of HT. This method is very easy to use, and the evidences of its high efficacy are growing. The advantages and limitations of two potential chronotherapy approaches are discussed in detail.

МАРЕС was the largest project which investigated the possibility of cardiovascular complications risk reduction by normalizing the circadian rhythm of BP due to the bed-time administration of antihypertensive drugs. The authors obtained impressive results – more than a double reduction of cardiovascular complications risk in the chronotherapy group. However, the study had serious limitations: ethnically homogeneous population, the lack of independent verification of endpoints and adverse events, and inconvenience of 48-hour BP monitoring.

The currently available scientific information concerning advantages of HT chronotherapy needs further confirmation in the carefully designed multi-centre prospective studies. According to the authors' opinion, illustrated by their original data, the relatively small and short studies are still important. Such trials allow using more nuanced methodological approaches, such as a double blind or cross-over design and comparison of the pharmacokinetics of antihypertensive drugs in the morning and evening administration.

**Keywords:** arterial hypertension, chronotherapy, antihypertensive drugs, ambulatory blood pressure monitoring.

**For citation:** Gorbunov V.M., Fedorova E.Y., Platonova E.V. Chronotherapy of Hypertension: Current State of the Scientific Problem. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(5):706-715. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-706-715

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): vgorbunov@gnicpm.ru

Received / Поступила: 25.05.2017

Accepted / Принята в печать: 05.06.2017

Артериальная гипертония (АГ) по-прежнему остается одним из важнейших модифицируемых факторов риска основных заболеваний, влияющих на сердечно-сосудистую и общую смертность [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения с АГ в мире связано приблизительно 7,6 млн случаев преждевременной смерти [2].

Известно, что от 1/4 до 1/3 населения планеты, как мужчин, так и женщин, имеют повышенное АД. За последнее десятилетие распространенность АГ остается высокой с некоторым снижением в экономически развитых странах и увеличением в развивающихся [3].

В России болезни системы кровообращения занимают устойчивое первое место в структуре общей смертности – 737,1 на 100 тыс. человек (2013 г.) [4]. АГ по-прежнему имеет высокую распространенность в популяции Российской Федерации при удручающе низком уровне контроля АГ. Примером могут служить данные исследования ЭССЕ-РФ: лечением АГ охвачено только 60,9% женщин и 39,5% мужчин, среди которых лишь 53,5% и 41,4%, соответственно, лечатся эффективно, достигая целевых уровней АД. Следовательно, среди всех пациентов с АГ только треть женщин и каждый седьмой мужчина контролируют АД [5].

Существующие проблемы особенно ярко видны на примере терапии рефрактерной АГ. В этом случае подчас используются дорогие и инвазивные методы лечения: стимуляция барорецепторов почечных артерий, почечная денервация и нейрососудистая декомпрессия. У таких пациентов может быть эффективна электрическая стимуляция в области каротидных синусов с помощью имплантированных аппаратов [6-8], однако неоднозначные результаты клинических исследований пока ставят под сомнение целесообразность применения этих способов лечения АГ в современной практике [9-11].

Перспективной и доступной альтернативой может служить применение хронотерапевтического подхода, позволяющего повысить эффективность лечения при нетрадиционном режиме назначения антигипертензивных препаратов. Его можно использовать как при контролируемой, так и при рефрактерной АГ. Метод отличается крайней простотой применения, вместе с тем, накапливаются данные о его высокой эффективности.

*Хронотерапия* – это «комплекс диагностических и лечебных мероприятий, в основе которых лежит поиск оптимальных временных схем лечения с учетом суточных ритмов организма и его чувствительности к терапевтическим воздействиям» [12]. Позже были сформулированы и другие, более «амбициозные» определения хронотерапии АГ.

По определению M.N. Smolensky, R.C. Hermida и соавт. [13], хронотерапевтический подход при гипертонии направлен не только на нормализацию дневного и ночного АД, но и на «перевод» патологического су-

точного ритма в нормальный с одновременной минимизацией нежелательных явлений. Хронотерапия базируется на выборе оптимальной дозы и наиболее подходящего времени приема препарата, а также на использовании специальных лекарственных форм с контролируемым началом действия («controlled-onset») и с замедленным высвобождением («extended-release»).

Отношение к хронотерапии существенно изменилось на протяжении последнего десятилетия. Ранее исследования в этой области критиковали за малое число наблюдений, использование открытого метода, погрешности статистического анализа [14], можно указать и на ряд других очевидных ограничений. Например, трудно контролировать, действительно ли пациент соблюдает предписанную ему «хронотерапевтическую» схему приема препарата, т.е. в идеале необходимы дополнительные фармакокинетические исследования. Нельзя исключить (особенно при открытом методе) влияние на результаты психологических факторов, связанных с пациентом. Возросший интерес к хронотерапии АГ связан, во-первых, с осознанием роли ночного АД как важнейшего прогностического фактора [15] и, во-вторых, с результатами крупного исследования MAPES (см. ниже).

Существуют два подхода к хронотерапии АГ [16]. При первом из них, «...основываясь на круглосуточном определении АД, устанавливают его циркадианный профиль и оптимальное время приема лекарств. Их назначают с учетом времени пиков АД и фармакокинетики используемых препаратов таким образом, чтобы максимальный антигипертензивный эффект приходился на периоды суток с наибольшими цифрами АД». При втором подходе «...определяют хроночувствительность к антигипертензивному препарату, назначая его в разные часы суток и проводя клинико-фармакологические исследования в течение нескольких дней для выяснения оптимального времени приема препарата...».

Теоретически первый метод является более желательным, поскольку предполагает индивидуализированный подход, и, в перспективе, создание общих рекомендаций по выбору схемы лечения в зависимости от суточного профиля АД у пациента. Однако, такой подход сложен для воплощения в жизнь как на практике, так и в научных исследованиях.

Разберем подробнее некоторые ограничения первого хронотерапевтического подхода. Многие показатели суточного ритма, на которые в этом случае следует опираться при выборе схемы приема антигипертензивных препаратов, имеют ограниченную воспроизводимость. В особенности это относится к упомянутым в определении «пикам АД». Как показало давнее исследование [17], воспроизводимость времени наступления максимумов АД неудовлетворительна, сле-

довательно, эти показатели нельзя использовать для определения времени назначения антигипертензивных препаратов. Это же относится и к так называемым «предсказанным максимумам», определенным на основании «сглаживания» суточной кривой АД с помощью различных математических методов.

Более научно обоснована хронотерапия АГ, базирующаяся на учете степени ночного снижения (СНС) АД. Общепринята классификация пациентов на «дипперов» и «нон-дипперов», прогностическое значение которой многократно доказано у разных категорий больных [18-24]. Вечерний режим приема антигипертензивных препаратов у «нон-дипперов» теоретически вполне целесообразен, так как можно ожидать не только коррекцию нарушенного суточного ритма АД, но и более выраженный антигипертензивный эффект [13].

Однако вышеуказанная классификация пациентов сопряжена с рядом методологических проблем [25].

1. Ограниченная воспроизводимость. По данным большинства исследований, от 20 до 30% пациентов при повторном проведении суточного мониторирования АД (СМАД) перемещаются из группы «дипперов» в «нон-дипперы», и наоборот. Специальный корреляционный анализ также показал лишь умеренную согласованность результатов двух СМАД [26].

2. Отсутствие общепризнанных границ «дня» и «ночи» [26, 27].

3. Принадлежность пациента к разряду «дипперов» и «нон-дипперов» может зависеть от ряда условий, таких как качество и количество ночного сна, дневной сон, характер повседневной активности, положение руки при измерении АД в дневное и ночное время. Все эти факторы, безусловно, влияют и на воспроизводимость СНС АД, которая может быть улучшена при строгом методическом подходе к определению времени «дня» и «ночи» [26, 27].

4. Неоднозначность трактовки самой классификации. Так, часто дополнительно выделяют группы «найт-пикеров» (night-peakers, СНС АД<0%) и «овер-дипперов» (extreme-dippers, СНС АД>20%), т.е. не 2, а 4 группы; к тому же СНС рассчитывают отдельно как для систолического, так и для диастолического АД. В результате, один и тот же пациент может быть отнесен к разным категориям суточного ритма АД.

Возможно, на практике более целесообразно ориентироваться на усредненный уровень ночного АД. В этом случае прием антигипертензивных препаратов в вечернее время следует рекомендовать больным, у которых ночное АД превышает 120/70 мм рт.ст.

Заманчивым представляется использование для целей хронотерапии величины утреннего подъема АД (ВУП). ВУП представляет собой разность между максимальным и минимальным уровнем АД в заданный отрезок времени. Основной принцип определения

ВУП, сформулированный К. Kario [28], состоит в усреднении нескольких последовательных измерений для определения как максимума, так и минимума АД. ВУП описывает динамику АД в ранние утренние часы, которые являются наиболее «ранимым периодом» в отношении серьезных, в том числе фатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Прогностическое значение ВУП, в особенности, в отношении риска мозгового инсульта было доказано в нескольких исследованиях [29]. Показано, что ВУП может модифицироваться под действием некоторых АГП [28,29] и, следовательно, быть потенциальной «мишенью» хронотерапии.

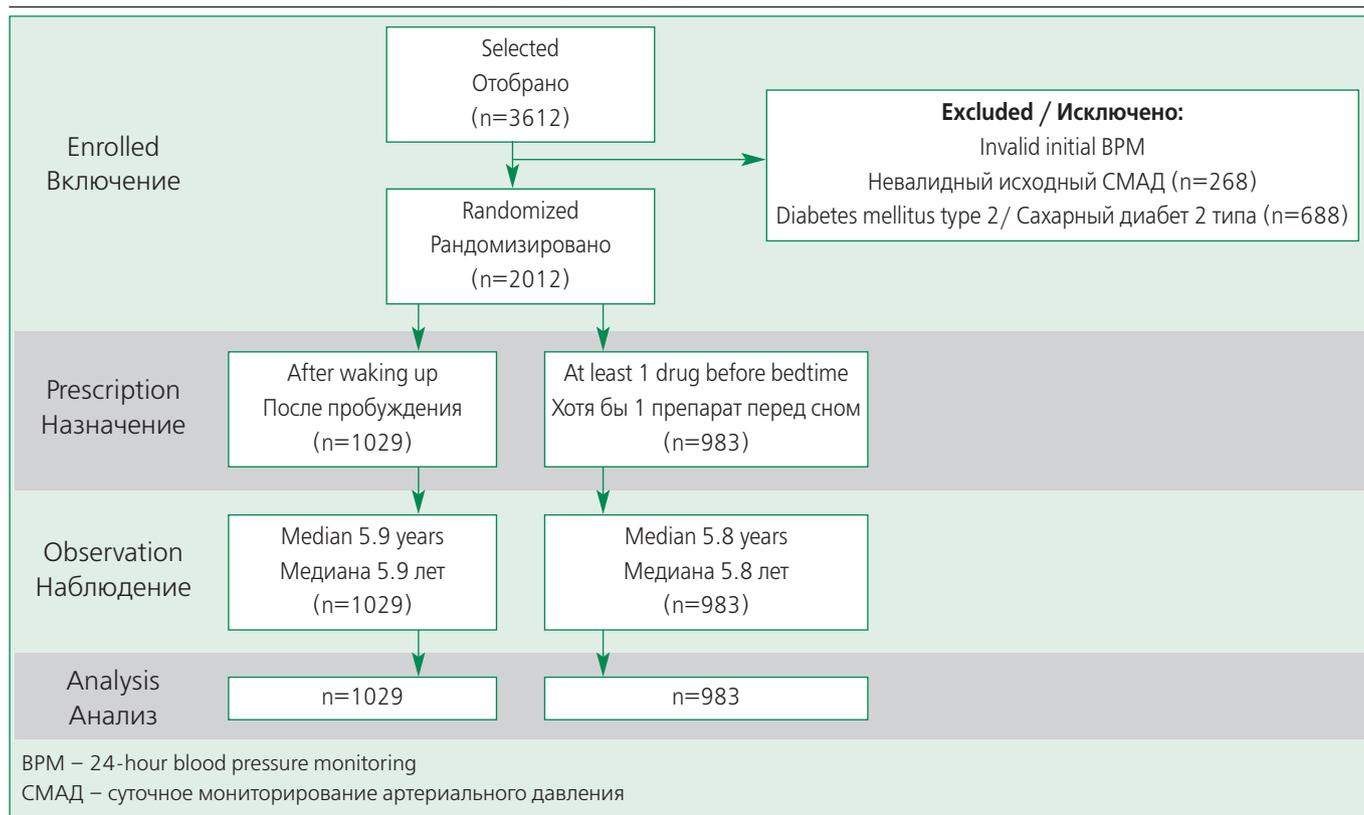
Оценка ВУП также связана с рядом проблем: взаимозависимость с СНС АД, ограниченная воспроизводимость, использование в разных исследованиях различных определений показателя [29,30]. Наконец, по-видимому, основной проблемой использования ВУП на практике являются этнические различия в уровне этого показателя, убедительно показанные в исследовании интернационального коллектива авторов более чем у 3500 пациентов [31].

Таким образом, методические проблемы интерпретации расчетных показателей суточного профиля АД затрудняют реализацию первого хронотерапевтического подхода. Поэтому практически во всех хронотерапевтических исследованиях нашел применение второй подход, поскольку он более прост и менее методически «уязвим». Однако он носит эмпирический характер, на его основании сложнее сформулировать общие рекомендации.

Элементы хронотерапевтического подхода к АГ были использованы в ряде крупных международных многоцентровых исследований, проводившихся в течение последних 20 лет. В качестве примера могут служить исследования HOPE, Syst-Eur, CONVINCЕ, ASCOT [25].

В исследовании HOPE назначение рамиприла в дозе 10 мг на ночь пациентам старше 55 лет с высоким кардиоваскулярным риском в дополнение к рутинной терапии вызвало значительно более высокий протективный эффект в отношении ССО, чем можно было ожидать на основании динамики клинического АД. В малом субисследовании HOPE с использованием СМАД отмечено выраженное снижение ночного АД, более существенное по сравнению со снижением офисного АД, что, возможно, и явилось причиной проспективного эффекта. Отличием от собственно хронотерапевтических исследований в данном случае являлось назначение в контрольной группе плацебо, а не рамиприла утром.

В исследовании Syst-Eur нитрендипин назначался на ночь у пожилых пациентов с изолированной систолической АГ. В группе активного лечения было отмечено весьма значительное относительное снижение риска ССО на 42%. В данном исследовании также отсут-



**Figure 1. MAPEC study design (adapted from [33])**

**Рисунок 1. Дизайн исследования МАПЕС (адаптировано из [33])**

ствовала группа сравнения с утренним назначением препарата (назначалось плацебо).

В двойном слепом исследовании CONVINCЕ не было показано преимуществ лечения 180 мг верапамиллом COER по сравнению с рутинной терапией ателнололомом 50 мг, либо дигидрохлортиазидом 12,5 мг – относительный риск ССО составил 1,02 (0,88-1,18) [32]. По мнению R. Hermida, причиной явился недостаточный эффект верапамила в отношении ночного АД [32].

Наконец, элементы хронотерапии можно усмотреть в исследовании ASCOT, в котором было показано наибольшее прогностическое значение ночного АД у пациентов, получающих антигипертензивную терапию [25].

Самым крупным собственно хронотерапевтическим исследованием к настоящему времени является исследование МАПЕС (Ambulatory Blood Pressure Monitoring in the Prediction of Cardiovascular Events and Efficacy of Chronotherapy). Дизайн исследования представлен на рис. 1 [33].

Исследование было специально разработано для изучения вопроса о возможности снижения риска ССО при нормализации суточного ритма АД, вызванной назначением АГП на ночь [34]. Участники с повышенным АД в начале исследования были рандомизированы в две группы: группу с приемом всех антигипертензивных препаратов сразу после пробуждения и группу с приемом одного или более препаратов перед сном. Та-

ким образом, несмотря на то, что ключевым показателем исследования являлась СНС АД, был использован второй хронотерапевтический подход: схема лечения не зависела от исходного суточного профиля АД у пациента.

Первичная комбинированная конечная точка включала: смерть от любых причин, инфаркт миокарда, развитие стенокардии, коронарную реваскуляризацию, сердечную недостаточность, острую окклюзию артерий нижних конечностей, тромботическую окклюзию артерий сетчатки глаза, мозговой инсульт, транзиторную ишемическую атаку. Были также предусмотрены многочисленные вторичные конечные точки. СМАД выполнялось исходно и через 3 мес после коррекции терапии (или, как минимум, ежегодно). При проведении СМАД в данном исследовании были предусмотрены следующие методические особенности: измерение АД в течение 48 ч; повтор процедуры в течение недели в случае несоответствия результатов критериям качества: «потеря» более 30% от запланированного числа измерений, пробел в записи длительностью более 2 ч, существенные различия в уровне физической активности в течение 2 дней мониторирования, длительность сна менее 6 или более 12 ч; актиграфия для уточнения продолжительности дня, ночи и «сиесты».

Две изучавшиеся в исследовании МАПЕС группы были хорошо сбалансированы. Они не отличались по частоте перенесенных ССО, сахарного диабета, проценту

**Table 1. Blood pressure monitoring and chronotherapy of hypertension in the International recommendations (adapted from [37], with additions)**

**Таблица 1. СМАД и хронотерапия АГ в Международных рекомендациях (адаптировано из [37], с дополнениями)**

| Рекомендации       | СМАД                                                                                                                                                                                                                       | Хронотерапия                                                                                                                                                                                                             | Авторы                             |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| JNC8(2013)         | Не рассматривается                                                                                                                                                                                                         | Не рассматривается                                                                                                                                                                                                       | James et al. [38]                  |
| JNC7(2003)         | Показано при ГБХ, избыточном гипотензивном эффекте, эпизодической гипертонии или подозрении на вегетативную дисфункцию                                                                                                     | Не рассматривается                                                                                                                                                                                                       | Chobanian et al. [39]              |
| ANA/ACC/CDC (2013) | Не рассматривается                                                                                                                                                                                                         | Не рассматривается                                                                                                                                                                                                       | Go et al. [40]                     |
| ESH/ESC (2013)     | Специфические показания к СМАД:<br>1) выраженные различия между офисным и домашним АД;<br>2) оценка СНС АД; 3) подозрение на ночную АГ, особенно у больных с СОАС, диабетом и заболеваниями почек;<br>4) вариабельность АД | Не рассматривается                                                                                                                                                                                                       | Mancia et al.[41]                  |
| ASH/ISH(2014)      | Для первичной диагностики АГ или выявления резистентной АГ                                                                                                                                                                 | Не рассматривается                                                                                                                                                                                                       | Weber et al.[42]                   |
| СНЕР (2013)        | Для первичной диагностики АГ, выявления ГБХ, при значительных колебаниях офисного АД                                                                                                                                       | Рекомендованная целевая величина СНС АД при лечении $\geq 10\%$                                                                                                                                                          | Lindsay et al. [43]                |
| ABPM (2013)        | Рекомендуется для диагностики, классификации и оценки эффективности лечения АГ                                                                                                                                             | Целесообразен более тщательный контроль уровня ночного АД или нормализация СНС АД                                                                                                                                        | Hermida et al.[35]                 |
| NKF/KDIGO (2012)   | Показания: ГБХ, резистентная АГ, эпизодическая АГ, подозрение на вегетативную дисфункцию при хронических заболеваниях почек                                                                                                | Не рассматривается                                                                                                                                                                                                       | Improving Global Outcomes [44]     |
| ADA(2014)          | Для диагностики ГБХ, скрытой АГ; при значительной разнице между офисным и домашним АД у пациентов с диабетом                                                                                                               | Рекомендовано назначать один или более АГП на ночь*                                                                                                                                                                      | American Diabetes Association [45] |
| ANA(2008)          | Показано при ГБХ или подозрении на избыточный гипотензивный эффект у пациентов с резистентной АГ                                                                                                                           | Следует стремиться к улучшению контроля ночного АД и повышению приверженности лечению                                                                                                                                    | Calhoun et al. [47]                |
| ABPM/ESH/2013      | Основные показания: диагностика ГБХ и скрытой АГ вне зависимости от факта АГТ                                                                                                                                              | Назначение антигипертензивных препаратов вечером восстанавливает нормальный суточный ритм, а также в большей степени, нежели утреннее назначение снижает кардиоваскулярный риск, но эти результаты требуют подтверждения | O'Brien et al. [30]                |

\*отменено в 2015 г. [46]

ABPM/СМАД – суточное мониторирование АД, ACC – Американская коллегия по кардиологии, ADA – Американская диабетическая ассоциация, ANA – Американская кардиологическая ассоциация, ASH – Американское общество по гипертонии, CDC – центры контроля заболеваемости и профилактики, СНЕР – Канадская образовательная программа по гипертонии, CKD – хроническая болезнь почек, ESH – Европейское общество по гипертонии, ISH – Международное общество по гипертонии, JNC – Объединенный национальный комитет, KDIGO – болезни почек: улучшение общих исходов, NKF – Национальный фонд почек, ГБХ – гипертония белого халата, СОАС – синдром обструктивного апноэ сна

«нон-дипперов» (55% в группе стандартного лечения и 53% в группе хронотерапии). Хронотерапия привела к значительному снижению ночного АД, улучшению суточного ритма (по направлению к статусу «диппер»), и, что особенно важно – к снижению риска возникновения первичной конечной точки. У пациентов, получавших хотя бы один антигипертензивный препарат на ночь по сравнению с группой, принимавшей препараты утром, было отмечено чрезвычайно выраженное уменьшение частоты ССО: 12,0 против 27,8 событий на 1000 пациентов в год (относительный риск 0,39;  $p < 0,001$ ) [32]. В исследовании было лишнее раз подтверждено прогностическое значение ночного АД: его снижение на каждые 5 мм рт. ст. сопровождалось уменьшением риска возникновения первичной ко-

нечной точки на 17% (эти результаты относятся как к САД, так и к ДАД).

Сильными сторонами исследования МАРЕС являются большая выборка, длительный срок наблюдения, использование «жестких» конечных точек. Впервые такой подход был применен для оценки прогностического значения динамики СНС АД под действием АГТ. Применение строгих критериев проведения СМАД, безусловно, способствовало повышению воспроизводимости результатов.

Исследование МАРЕС и другие работы научной группы под руководством R. Hermida послужили основой для альтернативных рекомендаций по СМАД [35], существует их полный русский перевод [36]. Подробное комментирование этих рекомендаций не входит в за-

дачи нашей статьи, отметим, что документ содержит как положения, вполне согласующиеся с общепринятыми представлениями (о высокой прогностической значимости ночного АД), так и новые предложения, требующие доказательств (отмена роли клинического АД, как «золотого стандарта», отдельные нормативы СМАД для мужчин и женщин и т.д.). Авторы настойчиво рекомендуют назначение антигипертензивных препаратов на ночь, отмечая, что такой подход, как правило, более эффективен. По их мнению, об истинной резистентности к терапии можно говорить лишь в том случае, если хотя бы один антигипертензивный препарат принимается на ночь.

В настоящее время накапливается все больше доказательств связи нарушений суточного ритма АД и сердечно-сосудистого риска. Хронотерапия, направленная не только на снижение АД, но и на нормализацию его суточного ритма, казалось бы, должна рассматриваться как оптимальная тактика лечения. Однако в общеизвестных международных рекомендациях, в которых затрагиваются вопросы лечения АГ (общие или у отдельных категорий больных (табл. 1) [37], хронотерапии пока уделено мало внимания (исключение, по понятной причине, составляют рекомендации Hermida R.C. и соавт. [35]). А позиция авторов цитируемых рекомендаций ограничивает применение методов хронотерапии, да и СМАД в рутинной практике.

Только Рекомендации ADA 2014 г. однозначно предписывают назначение, по крайней мере, одного из антигипертензивных препаратов на ночь пациентам с АГ и сахарным диабетом [45]. Такая стратегия лечения существенно не отличается от реальной клинической практики и потенциально может стать эффективным и экономически выгодным методом снижения сердечно-сосудистого риска [37]. Вызывает, однако, удивление присвоение этой рекомендации уровня доказательности А, хотя она основывается только на двух субисследованиях у больных с диабетом и хронической почечной недостаточностью без подтверждения в более крупных международных проектах [25]. Показательно, что в следующем переиздании Рекомендаций ADA вышеупомянутое положение отсутствует.

В Рекомендациях ESH по СМАД (ABPM/ESH 2013) указывается, что метод хронотерапии использовался «для оценки эффективности терапевтических стратегий, направленных на снижение ночного АД. Получены данные о том, что назначение антигипертензивных препаратов вечером восстанавливает нормальный суточный ритм, а также в большей степени, нежели утреннее назначение, снижает кардиоваскулярный риск, но эти результаты требуют подтверждения» [30].

Каковы же причины такого сдержанного отношения? Безусловно, частичным объяснением является существенное различие упомянутых Рекомендаций по их кон-

цепции, объему, затрагиваемым проблемам, приемлемому для авторов конкретного документа уровню доказательности тех или иных положений. По мнению P. Stranges и соавт. [37] одной из важнейших причин является чрезмерная сложность для рутинной практики методологии хронотерапии под контролем СМАД, в то время как до сих пор нет полной ясности с целевыми значениями офисного АД даже при стандартном лечении АГ. Безусловно, доказательная база хронотерапии нуждается в пополнении; до настоящего времени многие исследования в этой области имеют существенные ограничения: помимо указанных выше [14], это – отсутствие полноценных групп контроля, произвольный анализ подгрупп пациентов, проблемы с верификацией конечных точек [37, 48].

В связи с этим интересно присмотреться поподробнее к крупнейшему в настоящее время хронотерапевтическому исследованию MAPES. Несмотря на впечатляющие результаты (снижение риска ССО более чем на 50% в группе больных, получавших АГ на ночь), оно содержит и очевидные спорные моменты.

Во-первых, исследование было проведено в этнически однородной популяции, следовательно, результаты нуждаются в подтверждении в многоцентровых исследованиях.

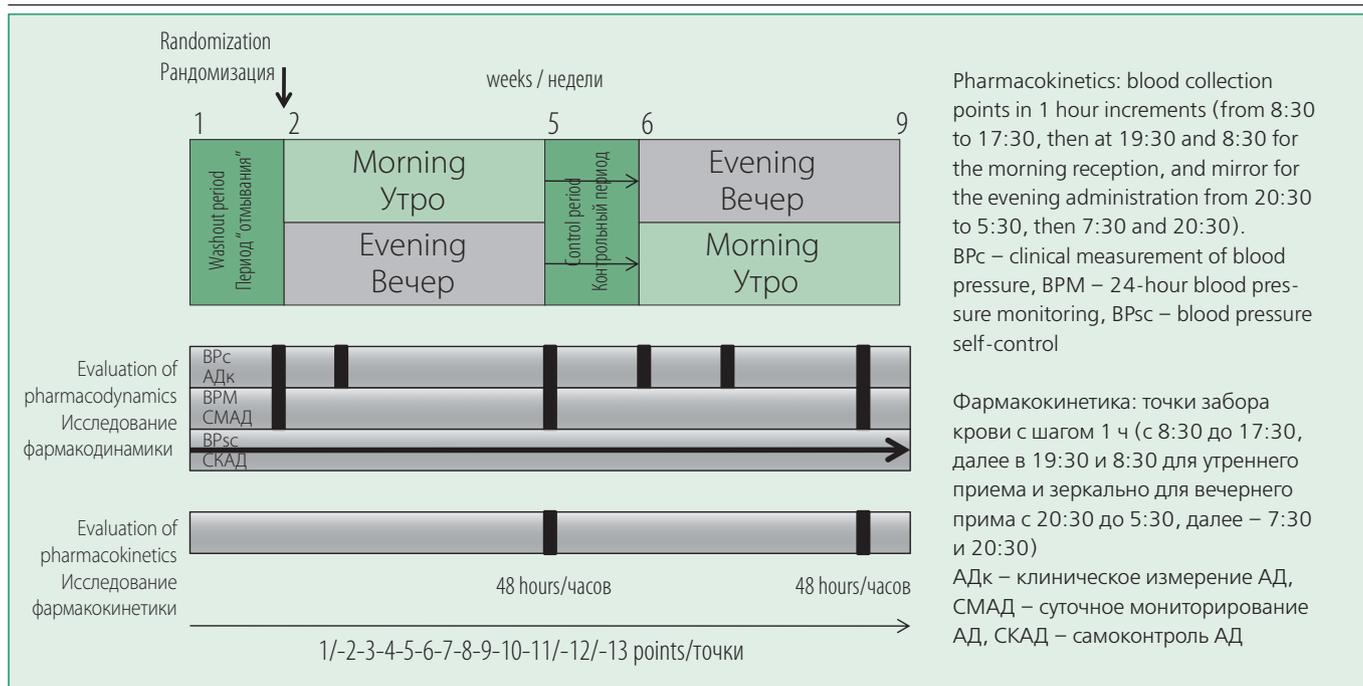
Во-вторых, вызывает удивление полное отсутствие информации о выбытии пациентов (это в исследовании, включавшем несколько тысяч пациентов и продолжавшемся более 5 лет (!)) [25]. Отсутствуют сведения о методе рандомизации, также нет данных о специфических нежелательных явлениях избыточного снижения ночного АД (никтурия, различные проявления гипотонии, в т.ч. падения, переломы). В. Carter и соавт., G. Parati также обращают внимание на опасность ухудшения течения уже имеющихся глазных болезней (глаукома, ишемическая оптическая нейропатия) [48,49].

В-третьих, значительное снижение риска ССО в группе хронотерапии было достигнуто, несмотря на минимальные различия в уровне 48-часового АД в двух группах [25]. Едва ли нормализация суточного ритма АД per se обладает столь мощным профилактическим потенциалом.

В-четвертых, 48-часовое СМАД, как инструмент принятия решений о назначении и коррекции АГТ, крайне неудобно для использования на практике (выше мы отмечали, что это частично относится даже к обычному 24-часовому мониторингованию АД).

В-пятых, в исследовании отсутствовала независимая верификация конечных точек, сомнение вызывает также включение в состав первичной комбинированной точки некоторых редких осложнений АГ [50].

На наш взгляд, также имеется противоречие между дизайном MAPES, безусловно относящегося ко вто-



**Figure 2. Design of the original study (adapted from [51])**

**Рисунок 2. Дизайн оригинального исследования (адаптировано из [51])**

рому типу хронотерапевтических исследований, и рекомендациями первого типа, которые на основании полученных данных формулируют авторы. Показателен в этом отношении раздел Рекомендаций 9.9 «Оценка эффективности лечения» [36], где авторы обосновывают принципы лечения пациентов, основанные, в первую очередь, на учете СНС АД.

Наконец, самого серьезного внимания заслуживают результаты мета-анализа хронотерапевтических исследований, проведенного G. Schilacci и соавт. [25]. В целом анализ показал небольшое, однако статистически значимое преимущество назначения антигипертензивных препаратов на ночь по сравнению с традиционным утренним приемом. Однако была отмечена весьма значительная гетерогенность результатов. В 14 субисследованиях MAPES (1815 пациентов) была выявлена большая эффективность ночного назначения антигипертензивных препаратов [на 2,98 мм рт. ст.; 95% доверительный интервал (ДИ) 3,94-2,02], в то время как в остальных 17 исследованиях, проведенных другими авторами, это наблюдение не подтвердилось. В последних традиционное утреннее назначение даже оказалось предпочтительнее (на 0,33 мм рт. ст.; 95% ДИ – 0,52-1,18). Мета-анализ сам по себе не может раскрыть причины столь существенных расхождений в результатах. Однако, безусловно, данные, полученные в одном центре и не нашедшие подтверждения в других исследованиях, не вполне убедительны с позиций доказательной медицины.

Таким образом, для обоснования объективных преимуществ хронотерапии АГ требуются новые ис-

следования с применением как многократно упоминавшихся в специальной литературе методических подходов (двойной слепой метод), так и подходов, менее очевидных и оригинальных. Примером последних, по нашему мнению, может быть работа, проведенная в НМИЦ ПМ в 2008-2010 г.г.: два однотипных открытых сравнительных рандомизированных перекрестных исследования с аналогичным дизайном с использованием кальциевого блокатора и ингибитора АПФ (подробный протокол приведен в наших более ранних публикациях; рис. 2 [51, 52]). Пациенты, включенные в первое исследование, получали одну из пролонгированных форм верапамила в дозах 120-240 мг/сут, участники второго исследования – рамиприл в дозах 5-20 мг. Основным критерием включения в исследование было повышение среднедневного САД либо ДАД по данным СМАД; коррекция доз антигипертензивных препаратов проводилась по результатам офисных измерений АД. Продолжительность обоих курсов лечения составила 3 нед. Важной особенностью первого исследования было выполнение у каждого пациента фармакокинетического исследования одновременно со СМАД на фоне как утреннего, так и вечернего приема верапамила (по 13 значений концентрации антигипертензивных препаратов в обоих случаях).

Были получены следующие основные результаты: утренний прием верапамила (n=11) приводил к достижению более высокой максимальной концентрации препарата в крови, тогда как при вечернем назначении максимальная концентрация достигалась более медленно, и была почти в 2 раза меньше (рис. 3 [51]). Ди-

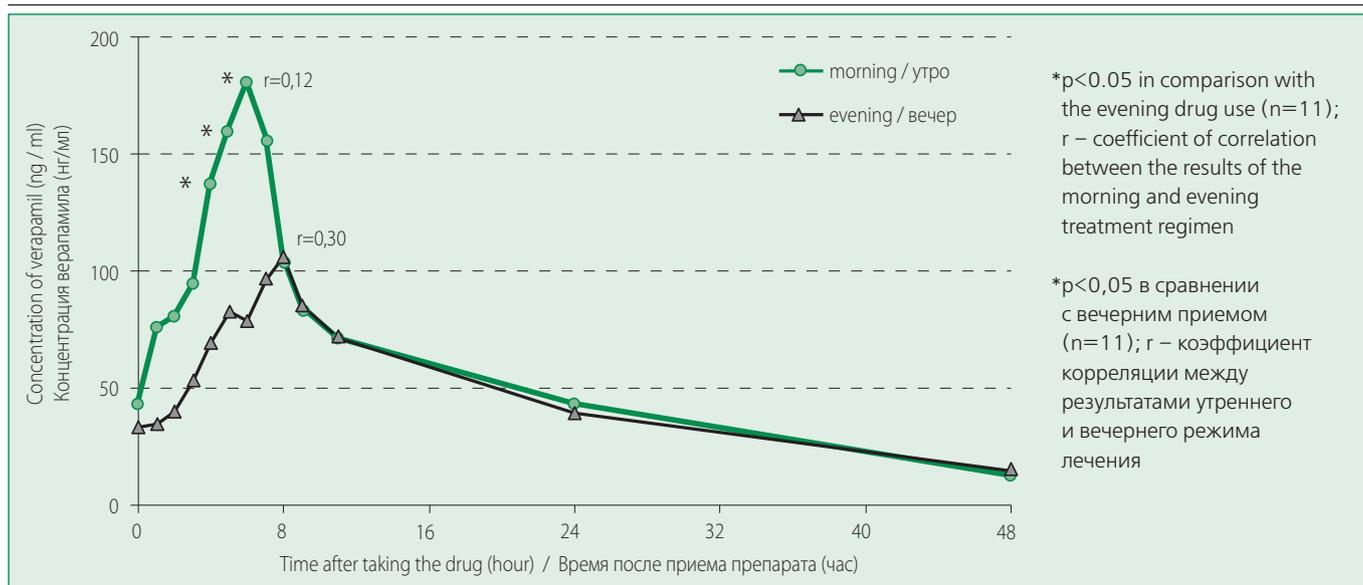


Figure 3. Pharmacokinetic profiles of verapamil in the morning and evening reception (adapted from [51])

Рисунок 3. Фармакокинетические профили верапамила при утреннем и вечернем приеме (адаптировано из [51])

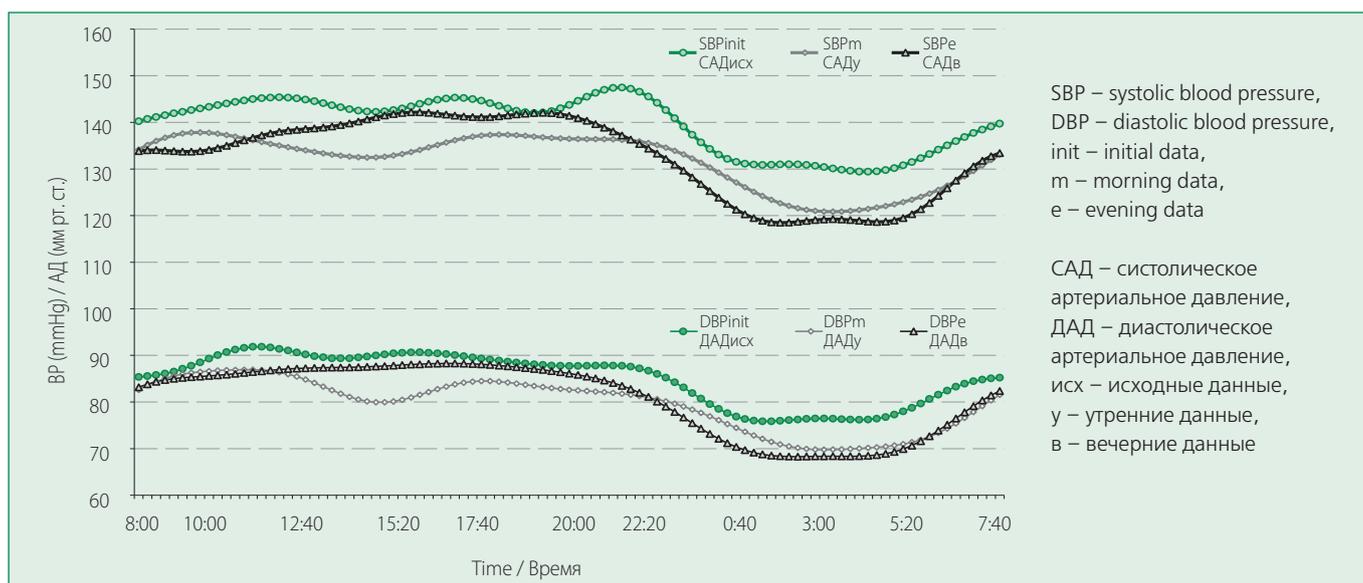


Figure 4. Influence of ramipril on the daily blood pressure profile (adapted from [52])

Рисунок 4. Влияние рамиприла на суточный профиль АД (адаптировано из [52])

намика индивидуальных концентраций верапамила внутри группы значительно различалась. Для оценки взаимосвязи концентрации верапамила и динамики АД в течение 24 ч был проведен специальный корреляционный анализ. При вечернем назначении отмечалась значимо более высокая корреляция ( $F < 0,05$ ) между снижением САД и концентрацией антигипертензивных препаратов.

Таким образом, несмотря на отсутствие проспективного наблюдения и малое число пациентов, проведение дополнительного фармакокинетического исследования позволило сделать достаточно аргументированное заключение о том, что прием данной конкретной лекарственной формы верапамила на ночь

предпочтительнее, ибо позволяет получить более выраженный и устойчивый эффект при меньшей вероятности нежелательных явлений, вызванных избыточной концентрацией антигипертензивных препаратов в крови. Важно также отметить, что результаты фармакокинетического исследования объективно подтвердили приверженность пациентов назначенным схемам лечения.

Вечерний прием рамиприла ( $n = 24$ ), в отличие от утреннего, вызывал значительное улучшение показателей суточного ритма АД (рис. 4 [52]). В частности, величина СНС АД при вечернем назначении препарата увеличилась с  $8,6 \pm 1,0$  до  $12,5 \pm 1,1\%$  ( $p < 0,001$ ). В то же время утренний прием рамиприла вызывал значи-

мо большее снижение 24-часового и среднедневного АД, что представляется все же более существенным. Эти различия были особенно выражены при расчете усредненных показателей на основе «сглаженных» с помощью анализа Фурье [53] кривых. В этом случае использование перекрестного дизайна дало возможность объективно сравнить два режима назначения АГП. Напомним, что некоторые авторы (M. Smolensky, R. Hermida [13, 32]) полагают вечернее назначение ингибиторов АПФ, безусловно, более предпочтительным по сравнению с утренним.

## Заключение

Таким образом, хронотерапия представляется потенциально перспективным методом повышения эффективности лечения АГ. Однако имеющиеся в настоящее время научные данные, свидетельствующие в пользу хронотерапии, требуют подтверждения в проспективных многоцентровых исследованиях с тщательной независимой верификацией «конечных точек» и нежелательных явлений. Сравнительно недавно появились сообщения о начале двух таких исследований [48, 50]. Положительный результат этих проектов, несомненно, будет способствовать постепенному внедрению хронотерапевтических методов в новые международные рекомендации по АГ. Представляется, что сохраняют свою актуальность и сравнительно небольшие и непродолжительные исследования, позволяющие реализовать некоторые «тонкие» методические подходы: двойной слепой метод (на чем особенно на-

стаивают некоторые специалисты [14, 25]), перекрестный дизайн, а, возможно, и сравнение фармакокинетики АГП при утреннем и вечернем приеме. Подтверждением этому является недавняя публикация результатов перекрестного исследования HARMONY (95 пациентов, продолжительность курсов лечения по 12 нед) [54], которое, кстати, не показало преимуществ вечернего назначения АГП по сравнению с утренним в отношении снижения 24-часового АД. Существует также важный клинично-фармакологический аспект проблемы, который за недостатком места практически не нашел отражения в данной публикации. Он касается как отбора пациентов, у которых хронотерапия может быть наиболее эффективна (реализация вышеописанного «первого подхода»), так и выбора наиболее подходящих для хронотерапии АГП. По мнению P. Stranges и соавт. [37] в настоящее время таковыми следует считать ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Решение всех этих актуальных вопросов будет способствовать повышению эффективности лечения АГ и, в частности, решению его основной задачи – снижению риска ССО.

**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

- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11911-8
- Lawes C.M., Hoorn S.V., Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008;371(9623):1513-8. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60655-8.
- Kearney P, Whelton M., Reynolds K., et al. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens*. 2004;22:11-9.
- Vorobjeva O.D., Denisenko M.B., Elizarov V.V., et al. The Demographic Yearbook of Russia. 2013: Statistical Handbook. Moscow: Rosstat; 2013. (In Russ.) [Vorobjeva O.D., Denisenko M.B., Elizarov V.V. и др. Демографический ежегодник России. Статистический сборник. М.: Росстат; 2013].
- Boytsov S.A., Balanova Y.A., Shalnova S.A. et al. from participants ESSE-RF Trial. Hypertension in individuals of 25-64: prevalence, awareness, treatment and control. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) [Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(4):4-14]. doi: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
- Bisognano J.D., Bakris G., Nadim M.K. et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo - controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(7):765-73. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.008.
- Bakris G.L., Nadim M.K., Haller H. et al. Baroreflex activation therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: results of long-term follow-up in the Rheos Pivotal Trial. *J Am Soc Hypertens*. 2012;6(2):152-8. doi: 10.1016/j.jash.2012.01.003.
- Hoppe U.C., Brandt M.C., Wachter R. et al. Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim Neo trial. *J Am Soc Hypertens*. 2012;6:270-6. doi: 10.1016/j.jash.2012.04.004.
- Simplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011;57:911-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163014.
- Simplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Simplicity HTN-2 Trial): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2010;376:1903-9. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62039-9.
- Gulati R., Raphael C.E., Negoita M. et al. The rise, fall, and possible resurrection of renal denervation. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(4):238-44. doi: 10.1038/nrcardio.2016.1.
- Olbinskaya L.I., Hapaev B.A. Chronotherapy aspects of application of different forms of nifedipine in hypertensive patients. *Kardiologiia*. 2000;6:59-62. (In Russ.) [Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А. Хронотерапевтические аспекты применения различных форм нифедипина у больных гипертонической болезнью. Кардиология. 2000;6:59-62].
- Smolensky M.H., Hermida R.C., Ayala D.E. et al. Administration-time-dependent effects of blood pressure-lowering medications: basis for the chronotherapy of hypertension. *Blood Press Monit*. 2010;15:173-80. doi: 10.1097/MBP.0b013e32833c7308.
- White W.B. Circadian variation of blood pressure and the assessment of antihypertensive therapy. *Blood Press Monit*. 1999;4(1):3-6.
- Hansen T.W. et al. Predictive role of the night-time blood pressure. *Hypertension*. 2011;57(1):3-10. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133900.
- Olbinskaya L.I., Martynov A.I., Hapaev B.A. Blood pressure monitoring in cardiology. Moscow: ID «Russkij vrach»; 1998. (In Russ.) [Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Хапаев Б.А. Мониторирование артериального давления в кардиологии. М.: ИД «Русский врач»; 1998].
- Gorbunov V.M., Oganov R.G., Deev A.D. Comparative relevance of different methods of ambulatory blood pressure analysis in antihypertensive treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2003;2(1):17-26. (In Russ.) [Горбунов В.М., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Сравнительная информативность различных способов анализа результатов суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2003;2(1):17-26].
- Ohkubo T., Hozawa A., Yamaguchi J. et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2002;20:2183-9.

19. Hoshide S., Kario K., Hoshide Y. et al. Associations between non-dipping of nocturnal blood pressure decrease and cardiovascular target organ damage in strictly selected community-dwelling normotensives. *Am J Hypertens.* 2003;16:434-8. doi: 10.1016/S0895-7061(03)00567-3
20. Dolan E., Stanton A., Thijs L. et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension.* 2005;46:156-61. doi: 10.1161/01.HYP.0000170138.56903.7a
21. Mancia G., Facchetti R., Bombelli M. et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension.* 2006;47:846-53. doi: 10.1161/01.HYP.0000215363.69793.bb
22. Verdecchia P., Porcellati C., Schillaci G. et al. Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension.* 1994;24:793-801.
23. Staessen J.A., Thijs L., Fagard R. et al. for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Predicting cardiovascular risk using conventional vs. ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA.* 1999;282:539-46.
24. Yamamoto Y., Akiguchi I., Oiwa K. et al. Adverse effect of nighttime blood pressure on the outcome of lacunar infarct patients. *Stroke.* 1998;29:570-6.
25. Schillaci G., Battista F., Settimi L. et al. Antihypertensive Drug Treatment and Circadian Blood Pressure Rhythm: A Review of the Role of Chronotherapy in Hypertension. *Current Pharmaceutical Design.* 2015;21:756-72. doi: 10.2174/1381612820666141024130013
26. Henskens L.H., Kroon A.A., van Oostenbrugge R.J. et al. Different classifications of nocturnal blood pressure dipping affect the prevalence of dippers and non-dippers and the relation with target-organ damage. *J Hypertens.* 2008;26:691-8. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f4225f.
27. Van Ittersum F.J., Ijzerman R.G., Stehouwer C.D.A., Donker A.J.M. Analysis of twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring: what time period to assess blood pressures during waking and sleeping? *J Hypertens.* 1995;13:1053-8.
28. Kario K. Clinician's Manual on Early Morning Risk Management in Hypertension. London, UK: Current Medicine Group Ltd. 2005.
29. Kario K. Morning Surge in Blood Pressure and Cardiovascular Risk. Evidence and Perspectives. *Hypertension.* 2010;56:765-73. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.157149.
30. O'Brien E., Parati G., Stergiou G. et al. on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring Ambulatory blood. European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Journal of Hypertension.* 2013;31:1731-68. doi: 10.1097/HJH.0b013e328363e964.
31. Hoshide S., Kario K., de la Sierra A. et al. Ethnic differences in the degree of morning blood pressure. Surge and in its determinants between Japanese and European hypertensive subjects data from the ARTEMIS Study. *Hypertension.* 2015;66(4):750-6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05958.
32. Hermida R. C., Diana E.A., Smolensky M.H. et al. Chronotherapy with conventional blood pressure medications improves management of hypertension and reduces cardiovascular and stroke risks. *Hypertens Res.* 2016;39(5):277-92. doi: 10.1038/hr.2015.142.
33. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojón A., Fernández J.R. Bedtime ingestion of hypertension medications reduces of new-onset type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetologia.* 2015;59(2):395-405. doi: 10.1007/s00125-015-3749-7.
34. Hermida R.C. Ambulatory blood pressure monitoring in the prediction of cardiovascular events and effects of chronotherapy: rationale and design of the MAPEC. *Chronobiol Int.* 2007;24(4):749-75. doi: 10.1080/07420520701535837.
35. Hermida R.C., Smolensky M.H., Ayala D.E., Portaluppi F. 2013 ambulatory blood pressure monitoring recommendation for diagnosis of adult hypertension assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. *Chronobiol Int.* 2013;30(3):355-410. doi: 10.3109/07420528.2013.750490.
36. Joint recommendations of the International Society of Chronobiology (ISC), the American Association of Medical Chronobiology and Chronotherapy (AAMSS), the Spanish Society for Applied Chronobiology, Chronotherapy and Vascular Risk (SECAC), the Spanish Society of Atherosclerosis (SEA) and the Romanian Society for Internal Medicine (RSIM). *Nizhny Novgorod: Dekom; 2015.* (In Russ.) [Совместные рекомендации Международного общества Хронобиологии (ISC), Американской ассоциации медицинской хронобиологии и хронотерапии (AAMSS), Испанского общества прикладной хронобиологии, хронотерапии и сосудистого риска (SECAC), испанского общества атеросклероза (SEA) и Румынского общества по внутренним болезням (RSIM). Нижний Новгород: Декон; 2015].
37. Stranges P., Drew A.M., Rafferty P. et al. Treatment of Hypertension With Chronotherapy. Is It Time? *Annals of Pharmacotherapy.* 2014;1(12):1-12. doi: 10.1177/1060028014563535.
38. James P.A., Oparil S., Carter B.L. et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint. *JAMA.* 2014 Feb 5;311(5):507-20. doi: 10.1001/jama.2013.284427.
39. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289:2560-72. doi: 10.1001/jama.289.19.2560.
40. Go A.S., Bauman M., King S.M. et al. An effective approach to high blood pressure control: a science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. *Hypertension.* 2014;63:878-85. doi: 10.1161/HYP.0000000000000003.
41. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34:2159-219. doi: 10.1093/eurheartj/ehf151.
42. Weber M.A., Schiffrin E.L., White W.B. et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2014;32:3-15. doi: 10.1097/HJH.0000000000000065.
43. Lindsay P., Connor Gorber S., Joffres M. et al. Recommendations on screening for high blood pressure in Canadian adults. *Can Fam Physician.* 2013;59:927-33.
44. Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guidelines for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:337-414. doi: 10.1038/kisup.2012.46
45. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2014. *Diabetes Care.* 2014;37(1):14-80. doi: 10.2337/dc14-S014.
46. Standards of Medical Care in Diabetes -2015. *Diabetes Care.* 2015;38(1):1-87. doi: 10.2337/dc15-S003.
47. Calhoun D.A., Jones D., Textor S. et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension.* 2008;51:1403-19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.189141.
48. Carter B.L., Chrischilles E.A., Rosenthal G. et al. Efficacy and safety of nighttime dosing of antihypertensive: review of the literature and design of a pragmatic clinical trial. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2014;16:115-21. doi: 10.1111/jch.12238.
49. Parati G. Blood pressure reduction at night: sleep and beyond. *J Hypertens.* 2000;18:1725-9.
50. Rorie D.A., Rogers A., Mackenzie I.S. et al. Methods of a large prospective, randomized, open-label, blinded end-point study comparing morning versus evening dosing in hypertensive patients: the Treatment In Morning versus Evening (TIME) study. *BMJ Open.* 2016;6(2):1-10. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010313.
51. Belolipetskaya V.G., Guranda D.F., Fedorova E.Yu. et al. Chronopharmacology of verapamil in Stage I-II arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2009;8:13-8. (In Russ.) [Белоліпецкая В.Г., Гуранда Д.Ф., Федорова Е.Ю. и др. Хронофармакокинетика верапамила у больных АГ I-II степени. Кардіоваскулярна Терапія і Профілактика. 2009;8:13-8].
52. Gorbunov V.M., Fedorova E.J., Deev A.D. et al. Effect of morning and evening ramipril prescription on ambulatory blood pressure patterns in patients with hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2009;1:28-32. (In Russ.) [Горбунов В.М., Федорова Е.Ю., Деев А.Д. и др. Влияние утреннего и вечернего назначения рамиприла на суточный профиль артериального давления у больных с артериальной гипертонией. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2009;1:28-32]. doi: 10.20996/1819-6446-2009-5-1-28-32
53. Zuther P., Witte K., Lemmer B. ABPM-FIT and CV-SORT: an easy-to-use software package for detailed analysis of data from ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit.* 1996; 1:347-54.
54. Poulter N., Anjum A., Cross M. et al. Comparison of the impact of morning or night delivery of antihypertensive agent on 24 hour ABPM levels: a randomized cross-over trial (HARMONY). *J Hypertens.* 2016;34(1):547. doi: 10.1111/jth.13213.

*About the Authors:*

**Vladimir M. Gorbunov** – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Outpatient Diagnostic Methods in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Elena Y. Fedorova** – MD, PhD, Researcher, Laboratory of Outpatient Diagnostic Methods in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Elena V. Platonova** – MD, PhD, Researcher, Laboratory of Outpatient Diagnostic Methods in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

*Сведения об авторах:*

**Горбунов Владимир Михайлович** – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

**Федорова Елена Юрьевна** – к.м.н., н.с. лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

**Платонова Елена Вячеславовна** – к.м.н., н.с. лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

# Лекарственные взаимодействия новых пероральных антикоагулянтов: внутри и вне ячеек таблицы

Сергей Николаевич Бельдиев\*, Ирина Владимировна Медведева,  
Дмитрий Юрьевич Платонов

Тверской государственный медицинский университет. Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, 4

В некоторых отечественных публикациях высказывается мнение о том, что ривароксабан обладает наиболее благоприятным профилем лекарственного взаимодействия по сравнению с другими новыми оральными антикоагулянтами (НОАК). Основой для подобных суждений стала сводная таблица лекарственных взаимодействий НОАК из рекомендаций Европейской ассоциации сердечного ритма 2015 г. по применению НОАК у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий.

В настоящей работе обсуждаются содержащиеся в таблице некорректные качественные формулировки и несоответствующие первоисточникам количественные данные о лекарственных взаимодействиях НОАК, а также приводятся уточненные и дополненные сведения об изменениях плазменных концентраций НОАК при совместном приеме с препаратами других групп. На основе представленных данных авторы приходят к заключению о том, что по профилю лекарственного взаимодействия ривароксабан существенно не отличается от других НОАК.

**Ключевые слова:** дабигатран, апиксабан, ривароксабан, эдоксабан, лекарственные взаимодействия.

**Для цитирования:** Бельдиев С.Н., Медведева И.В., Платонов Д.Ю. Лекарственные взаимодействия новых пероральных антикоагулянтов: внутри и вне ячеек таблицы. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2017;13(5):716-724. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-716-724

## Drug Interactions of New Oral Anticoagulants: Inside and Outside Table Cells

Sergey N. Bel'diev\*, Irina V. Medvedeva, Dmitry Yu. Platonov  
Tver State Medical University. Sovetskaja ul. 4, Tver, 170100 Russia

The opinion is expressed in some domestic publications that rivaroxaban has the most favorable profile of drug interaction in comparison with other new oral anticoagulants (NOAC). The basis for such judgments is the summary table of drug interaction from the Guidelines of the European Heart Rhythm Association 2015 on the use of NOAC in patients with non-valvular atrial fibrillation.

The paper discusses the issue that the abovementioned table contains some incorrect qualitative statements and quantitative data inconsistent with primary source of information of NOAC drug interactions, and provides the updated and extended information on changes in NOAC plasma concentrations when co-administered with drugs from the other groups. On the basis of the presented data, the authors come to the conclusion that the profile of drug interaction of rivaroxaban does not differ significantly from these of the other NOAC.

**Keywords:** dabigatran, apixaban, rivaroxaban, edoxaban, drug interactions.

**For citation:** Bel'diev S.N., Medvedeva I.V., Platonov D.Y. Drug Interactions of New Oral Anticoagulants: Inside and Outside Table Cells. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(5):716-724. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-716-724

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

## Введение

В четвертом номере журнала «Рациональная фармакотерапия в кардиологии» за 2016 г. опубликована статья Ю.А. Бунина и С.В. Миклишанской «Клиническое значение новых пероральных антикоагулянтов в профилактике тромбозмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий: не все мечты сбываются» [1]. По мнению авторов, в настоящее время целесообразно говорить о дифференцированном подходе к назначению новых оральных антикоагулянтов (НОАК), а не сравнивать их по принципу «лучше-хуже», так как подобные оценки являются некорректными. В число

факторов, которые необходимо учитывать при дифференцированном подходе, авторы включают взаимодействие НОАК с другими лекарствами и поясняют данное положение следующим образом: «Надо иметь в виду, что такие антиаритмические препараты как амиодарон, верапамил и дронедазон, используемые при лечении фибрилляции предсердий (ФП), существенно увеличивают плазменную концентрацию дабигатрана (на 12-60%, 12-180% и 70-100%, соответственно). В то же время они в значительно меньшей степени влияют на концентрацию ривароксабана. Практически нет данных об их воздействии на концентрацию апиксабана. Дилтиазем не влияет на концентрацию дабигатрана, немного увеличивает ее при приеме ривароксабана и приводит к довольно существенному воз-

Received / Поступила: 10.06.2017

Accepted / Принята в печать: 14.06.2017

растанию (на 40%) концентрации апиксабана в сыворотке крови» [1].

Почти одновременно с процитированной работой в журнале «Сердце» (№ 5 за 2016 г.) опубликована статья Д.А. Сычева и соавт. «Межлекарственные взаимодействия новых пероральных антикоагулянтов: взгляд клинического фармаколога» [2]. Сведения о лекарственных взаимодействиях НОАК представлены в статье в виде таблицы, из которой следует, что амиодарон, верапамил и дилтиазем оказывают на плазменную концентрацию ривароксабана «незначительный эффект». В расположенных по соседству ячейках таблицы, отражающих взаимодействие дабигатрана с амиодароном, верапамилем и дронедазоном, присутствуют приведенные выше показатели (+12-60%, +12-180% и +70-100%, соответственно), впечатляющие как своей величиной, так и разбросом значений. В большинстве ячеек, характеризующих лекарственные взаимодействия апиксабана, отмечено «нет данных». В заключительном абзаце статьи авторы констатируют: «Исходя из анализа данных по взаимодействию НОАК, представленных в таблице, ривароксабан обладает наиболее изученным и прогнозируемым профилем лекарственного взаимодействия» [2].

Насколько корректны приведенные сравнения в пользу ривароксабана?

### Европейская таблица как источник заблуждений

В обеих работах основой для сравнений стала таблица из Европейских рекомендаций по применению НОАК при неклапанной ФП. Рекомендации подготовлены экспертами Европейской ассоциации сердечного ритма (European Heart Rhythm Association – EHRA), опубликованы впервые в 2013 г. и обновлены в 2015 г. [3, 4]. И в первом, и в обновленном издании рекомендаций содержится таблица, в которой собраны сведения о влиянии ряда лекарственных препаратов на плазменную концентрацию НОАК. Причем, как следует из названия таблицы, плазменная концентрация представлена в виде показателя AUC (area under curve) – площадь под кривой концентрация-время [3, 4]. Исходя из названия таблицы, естественно ожидать, что при отсутствии фармакокинетических исследований в соответствующих ячейках должна быть надпись «нет данных» или надпись, аналогичная по смыслу. И действительно, для трех НОАК (дабигатрана, апиксабана и эдоксабана) этот принцип заполнения таблицы выдержан. Например, в исследовании с участием здоровых добровольцев дилтиазем увеличивал AUC апиксабана на 40% [5]. Соответственно, в таблице в ячейке взаимодействия дилтиазема с апиксабаном стоит показатель «+40%» [3, 4]. В то же время, не изучено, как влияют на AUC апиксабана амиодарон, дронедазон, ве-

рапамил, хинидин, циклоспорин, такролимус и ряд других препаратов, поэтому в соответствующих ячейках таблицы указано «нет данных» [3, 4].

В отношении ривароксабана эксперты EHRA почему-то сделали исключение. Так, в первом издании рекомендаций в ячейках таблицы, отражающих влияние хинидина, циклоспорина и такролимуса на AUC ривароксабана, приведены показатели «+50%» [3]. Происхождение столь точной величины остается загадкой, так как фармакокинетические исследования взаимодействия данных препаратов с ривароксабаном не проводились. И этот факт нашел отражение в обновленном издании рекомендаций: вместо прежних показателей «+50%» в таблицу внесено исправление «степень увеличения неизвестна» [4]. Однако при этом в ячейке, характеризующей влияние дронедазона на AUC ривароксабана, появилась надпись «умеренный эффект» («moderate effect») [4], хотя в предыдущем издании было отмечено «нет данных» [3]. Причина, по которой произошла замена, непонятна: никаких фармакокинетических исследований взаимодействия дронедазона с ривароксабаном проведено не было, о чем и сообщается тут же в ячейке сразу вслед за словами «moderate effect» [4].

Не менее странным выглядит и то, как в рекомендациях охарактеризовано взаимодействие ривароксабана с амиодароном, верапамилем и дилтиаземом. В ячейках таблицы отмечено, что все три препарата оказывают на ривароксабан «незначительный эффект» («minor effect») [3, 4]. Однако сразу вслед за этим в скобках приведено предупреждение о том, что использовать их вместе с ривароксабаном необходимо с осторожностью при клиренсе креатинина (КлКр) <50 мл/мин [3, 4]. Кроме того, ячейки, отражающие взаимодействие ривароксабана с верапамилем и дилтиаземом, заштрихованы, а в тексте рекомендаций поясняется, что штриховкой в таблице обозначено отсутствие детальной информации о взаимодействии препаратов, в связи с чем представляется разумным воздерживаться от их совместного применения [4].

Почему при «незначительном эффекте» рекомендованы такие меры предосторожности, становится понятным, если обратиться непосредственно к результатам исследований, в которых изучалось взаимодействие ривароксабана с препаратами-ингибиторами CYP3A4 и P-гликопротеина (P-gp). Как известно, изофермент CYP3A4 и транспортный белок P-gp играют ключевую роль в метаболизме и выведении ривароксабана из организма [4]. В исследованиях с участием здоровых добровольцев сильный ингибитор CYP3A4 и P-gp кетоконазол увеличивал AUC ривароксабана на 158%, тогда как умеренный ингибитор CYP3A4 и P-gp эритромицин – на 34%, т.е. почти в пять раз меньше [6]. Вместе с тем, у лиц с легким нарушением функции

почек (КлКр 50-79 мл/мин) эритромицин увеличивал AUC ривароксабана уже на 54%, а при более выраженном нарушении (КлКр 30-49 мл/мин) – на 71% [7]. Предполагается, что и другие умеренные ингибиторы СYP3A4 и P-gp, в частности, амиодарон, верапамил, дилтиазем должны оказывать на AUC ривароксабана примерно такой же эффект, как эритромицин [8].

Из представленных данных следует, что этот эффект может рассматриваться как «незначительный», а точнее – как «менее выраженный» лишь по сравнению с влиянием на ривароксабан сильных ингибиторов СYP3A4 и P-gp, таких как кетоконазол. В то же время эффект вполне сопоставим с тем влиянием, которое умеренные ингибиторы СYP3A4 и P-gp оказывают на другие НОАК (например, амиодарон, увеличивающий AUC дабигатрана на 12-60%, или дилтиазем, увеличивающий AUC апиксабана на 40%). Поскольку соответствующие разъяснения в тексте рекомендаций EHRA отсутствуют, включенные в таблицу фразы «minor effect» воспринимаются неоднозначно, подталкивая читателя к необоснованному заключению о преимуществах ривароксабана перед другими НОАК при совместном назначении с амиодароном и ритмурежающими антагонистами кальция.

У таблицы есть и другие недостатки. Например, в обоих изданиях рекомендаций некоторые количественные показатели приведены с ошибками, а в издании 2015 г. еще и перепутаны номера большинства табличных ссылок, что затрудняет поиск соответствующих работ в списке литературы. Кроме того, с момента выхода рекомендаций 2015 г. опубликованы результаты ряда исследований, расширяющие прежние представления о фармакокинетических взаимодействиях НОАК. Учитывая изложенное, приводим уточненные и дополненные сведения о влиянии ряда лекарственных средств на плазменные концентрации (AUC) дабигатрана, апиксабана, ривароксабана и эдоксабана (табл. 1). Чтобы не загромождать таблицу надписями «нет данных», оставлены пустыми ячейки, в которых отражены взаимодействия, не изученные в фармакокинетических исследованиях. Некоторые из приведенных в таблице показателей прокомментированы ниже.

### Комментарии к переработанной таблице

**Амиодарон.** При сравнении показателей влияния амиодарона на AUC дабигатрана (+12-58%) и эдоксабана (+40%) может сложиться впечатление, что дабигатран обладает менее прогнозируемым профилем лекарственного взаимодействия, чем эдоксабан. Однако следует учитывать, что данные о влиянии амиодарона на AUC эдоксабана заимствованы только из одного исследования, в котором у здоровых добровольцев амиодарон в дозе 400 мг/сут увеличивал

AUC эдоксабана в среднем на 40% [9]. В отличие от эдоксабана, данные о влиянии амиодарона на AUC дабигатрана взяты из двух, причем разных по дизайну, исследований. В исследовании с участием здоровых добровольцев однократный прием амиодарона в дозе 600 мг приводил к увеличению AUC дабигатрана на 58% [10]. Вместе с тем в исследовании RE-LY у пациентов с ФП, получавших амиодарон и дабигатран, AUC последнего оказалась всего на 12% больше, чем у пациентов, которые получали дабигатран, но при этом не принимали амиодарон [11]. Столь малое различие (12%) может объясняться тем, что пациенты в исследовании RE-LY принимали амиодарон в дозах, которые в большинстве своем были существенно ниже, чем доза 600 мг, использованная у здоровых добровольцев [11].

Сведения о влиянии амиодарона на AUC апиксабана и ривароксабана в настоящее время отсутствуют. Авторы работы, опубликованной в 2017 г., на основании исследований *in vitro* и математического моделирования приходят к заключению, что при совместном применении с амиодароном прирост AUC ривароксабана должен составлять в среднем 37% [12]. Остается неясным, какие дозы амиодарона способны вызвать такое увеличение, что требует уточнения в фармакокинетических исследованиях.

**Верапамил.** Приведенный в переработанной таблице диапазон влияния верапамила на AUC дабигатрана (+18-143%) менее широк, чем в европейской таблице (+12-180% [3, 4]). Исправление внесено потому, что в европейской таблице неверно процитированы результаты исследования S. Hartter et al. [13]. В этом исследовании с участием здоровых добровольцев наименьшее увеличение AUC дабигатрана (+18%) регистрировалось при назначении верапамила немедленного высвобождения (immediate release – IR) по 120 мг 2 раза в день (р/д) спустя 2 ч после приема дабигатрана. Наибольшее увеличение AUC дабигатрана (+143%) наблюдалось при однократном назначении верапамила IR в дозе 120 мг за 1 ч до приема дабигатрана. Причем в первом случае прирост пиковой концентрации дабигатрана составлял 12%, тогда как во втором – 179% [13]. Именно два последних показателя (+12% и +179% с округлением до +180%) и были по ошибке включены в европейскую таблицу вместо показателей наименьшего и наибольшего увеличения AUC.

Даже с учетом внесенных поправок диапазон +18-143% выглядит настолько широким, что вновь, как и в случае с амиодароном, может сложиться впечатление, что дабигатран обладает менее прогнозируемым профилем лекарственного взаимодействия, чем эдоксабан. Величина AUC последнего, как установлено в исследовании с участием здоровых добровольцев, возрастала в среднем на 53% при совместном приеме с

**Table 1. Changes in plasma concentrations (AUC) of new oral anticoagulants when taken together with drugs from other groups**

**Таблица 1. Изменение плазменных концентраций (AUC) новых пероральных антикоагулянтов при совместном приеме с лекарственными средствами других групп**

| Лекарственные средства     | Дабигатран                | Апиксабан      | Ривароксабан    | Эдоксабан      |
|----------------------------|---------------------------|----------------|-----------------|----------------|
| <b>Сердечно-сосудистые</b> |                           |                |                 |                |
| Амиодарон                  | +12-58% [10, 11]          |                |                 | +40% [9]       |
| Верапамил                  | +18-143% [13]             |                |                 | +53% [9]       |
| Дилтиазем                  | не влияет [11]            | +40% [5]       |                 |                |
| Дронедарон                 | +60-136% [14]             |                |                 | +85% [9]       |
| Хинидин                    | +53% [14]                 |                |                 | +77% [9]       |
| Дигоксин                   | не влияет [15]            | не влияет [16] | -10% [17]       | +10% [9]       |
| Атенолол                   |                           | -15% [16]      |                 |                |
| Аторвастатин               | -18% [20]                 |                | не влияет [17]  | не влияет [9]  |
| Тикагрелор                 | +26-49% [14]              |                |                 |                |
| <b>Антибактериальные</b>   |                           |                |                 |                |
| Эритромицин                |                           |                | +34-71% [6, 7]  | +85% [21]      |
| Кларитромицин              | +19-100% [14,22]          |                | +54-94% [6, 22] |                |
| Рифампицин                 | -67% [23]                 | -54% [24]      | -49% [25]       | -34% [26]      |
| <b>Противогрибковые</b>    |                           |                |                 |                |
| Кетоконазол                | +138-153% [14]            | +99% [5]       | +158% [6]       | +87% [21]      |
| Флуконазол                 |                           |                | +42% [6]        |                |
| <b>Противовирусные</b>     |                           |                |                 |                |
| Ритонавир                  | +15% [27]                 |                | +153% [6]       |                |
| Кобицистат                 | +110-127% [27,30]         |                |                 |                |
| <b>НПВС</b>                |                           |                |                 |                |
| Напроксен                  |                           | +55% [32]      | +12,5% [33]     | не влияет [34] |
| Диклофенак                 | не влияет [10, 35]        |                |                 |                |
| <b>Противоязвенные</b>     |                           |                |                 |                |
| Антациды                   |                           |                | -5% [36]        |                |
| H <sub>2</sub> -блокаторы  | не влияют [10]            | не влияют [37] | не влияют [36]  |                |
| Ингибиторы протонной помпы | от -32% до -12,5% [11,38] |                | не влияют [40]  | не влияют [41] |
| <b>Иммуносупрессанты</b>   |                           |                |                 |                |
| Циклоспорин                |                           |                |                 | +73% [21]      |
| <b>Противоопухолевые</b>   |                           |                |                 |                |
| Бозутиниб                  | не влияет [43]            |                |                 |                |

AUC – area under curve (площадь под кривой концентрация-время); НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

верапамилем замедленного высвобождения (sustained release – SR) в дозе 240 мг/сут [9]. Однако необходимо иметь в виду, что увеличение AUC дабигатрана на 143%, зарегистрированное в исследовании S. Hartter и соавт., отмечалось только в случае однократного назначения верапамила IR за 1 ч до дабигатрана. Продолжение приема верапамила IR в дозе 120 мг 2 р/д сопровождалось быстрым и значительным ослаблением эффекта взаимодействия: уже на 4-е сут

увеличение AUC дабигатрана, принятого через 1 ч после верапамила IR, составляло +54% [13], что вполне сопоставимо с увеличением AUC эдоксабана в ответ на прием верапамила SR в дозе 240 мг/сут. По мнению авторов исследования, ослабление эффекта взаимодействия обусловлено тем, что верапамил при однократном назначении, наряду с ингибированием P-gp, индуцирует экспрессию P-gp в стенках кишечника [13].

Маловыраженный (+18%) эффект взаимодействия, зарегистрированный при назначении верапамила IR спустя 2 ч после приема дабигатрана, авторы объясняют сравнительно небольшой продолжительностью действия верапамила IR и особенностями метаболизма дабигатрана. Как известно, в капсулах содержится не сам дабигатран, а дабигатрана этексилат (ДЭ), не обладающий антикоагулянтной активностью, который после всасывания в кишечнике достаточно быстро превращается в активный метаболит – дабигатран. Субстратом P-gp является только ДЭ, но не дабигатран. Соответственно, верапамил, ингибируя P-gp, непосредственно повышает только плазменную концентрацию ДЭ, а прирост концентрации дабигатрана происходит при этом опосредованно, за счет конверсии ДЭ в дабигатран. Через 2 ч после приема капсулы основная часть ДЭ уже превратилась в дабигатран, поэтому принятый в этот момент верапамил IR не может существенно увеличить AUC дабигатрана. Еще через 10 ч, т.е. к моменту приема следующей капсулы, содержание верапамила в организме уже невелико, в результате чего он вновь не способен вызвать заметного увеличения AUC дабигатрана [13].

Хотя эффект взаимодействия верапамила и дабигатрана может быть сведен к минимуму за счет двукратного приема верапамила IR спустя 2 ч после дабигатрана, строгое соблюдение такой схемы лечения затруднительно для значительной части пациентов. Поэтому эксперты EHRA рекомендуют назначать верапамил (IR 2 р/д либо SR 1 р/д) одновременно с дабигатраном, снижая при этом дозу дабигатрана со 150 мг до 110 мг 2 р/д [4].

*Дронедарон.* В европейской таблице отмечено, что дронедарон увеличивает AUC дабигатрана на 70-100% [3, 4]. Эти показатели не подкреплены ссылкой и не соответствуют показателям, которые приведены в инструкции к дабигатрану, размещенной на сайте Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMA). Согласно инструкции у здоровых добровольцев прием дронедарона по 400 мг 2 р/д через 2 ч после дабигатрана увеличивал AUC дабигатрана на 60%, а прием одновременно с дабигатраном – на 136% [14].

*Дигоксин.* В европейской таблице в ячейке взаимодействия дигоксина с апиксабаном указано «нет данных» [4]. В 2017 г. опубликованы результаты исследования с участием здоровых добровольцев, в котором дигоксин в дозе 0,25 мг/сут не влиял на AUC апиксабана [16].

*Атенолол.* Предполагается, что бета-блокаторы не оказывают существенного влияния на плазменные концентрации НОАК, и подтверждением тому служат результаты исследования, в котором у здоровых добровольцев атенолол в дозе 100 мг/сут незначительно

(на 15%) уменьшал AUC апиксабана [16]. На наш взгляд, выбор атенолола для тестирования на взаимодействие с НОАК вряд ли можно считать оптимальным, так как атенолол, согласно исследованиям *in vitro*, является субстратом, но не ингибитором и не индуктором P-gp [16]. Более показательными и актуальными для практики могли бы стать фармакокинетические исследования с бисопрололом или карведилолом, которые *in vitro* ингибируют P-gp, причем карведилол даже считается сильным ингибитором P-gp [18, 19].

*Аторвастатин.* В европейской таблице в ячейке, отражающей взаимодействие аторвастатина с дабигатраном, приведен показатель +18% [3, 4]. Скорее всего, знак «+» появился вследствие опечатки, допущенной при цитировании результатов исследования J. Stangier и соавт. [20]. В этом исследовании у здоровых добровольцев, принимавших дабигатран по 150 мг 2 р/д вместе с аторвастатином по 80 мг 1 р/д, на 18% увеличивалась AUC аторвастатина, тогда как AUC дабигатрана на 18% уменьшалась [20]. Совпадение показателей по абсолютной величине, по-видимому, и привело к тому, что вместо «-18%» в таблицу был ошибочно включен показатель «+18%».

*Тикагрелор.* В европейской таблице сведения о влиянии тикагрелора на AUC дабигатрана отсутствуют. В то же время, в размещенной на сайте EMA инструкции к дабигатрану сообщается, что применение тикагрелора в нагрузочной дозе 180 мг одновременно с дабигатраном в дозе 110 мг приводило к увеличению AUC дабигатрана на 49% [14]. При этом совместный прием тикагрелора в поддерживающей дозе 90 мг 2 р/д с дабигатраном в дозе 110 мг сопровождался менее выраженным (+26%) увеличением AUC дабигатрана [14].

*Эритромицин.* Взаимодействие эритромицина с ривароксабаном изучено в двух фармакокинетических исследованиях. В одном из них у здоровых добровольцев эритромицин вызывал увеличение AUC ривароксабана на 34% [6]. В выполненном позднее исследовании показано, что влияние эритромицина на экспозицию ривароксабана усиливается по мере ухудшения функции почек. Так, у лиц с КлКр  $\geq 80$  мл/мин эритромицин увеличивал AUC ривароксабана на 39%, а у лиц с КлКр 30-49 мл/мин – уже на 71%, т.е. почти вдвое больше [7].

Не исключено, что выявленная закономерность в той или иной степени характерна не только для взаимодействия эритромицина с ривароксабаном, но и для взаимодействия других ингибиторов CYP3A4 и P-gp с любым из четырех НОАК. Если это так, то процентные показатели прироста AUC, выявленные у здоровых добровольцев, не могут быть экстраполированы на основную часть больных, получающих НОАК в повседневной клинической практике. Ведь в большинстве

своем такие больные намного старше и, соответственно, имеют более низкие показатели КлКр, чем здоровые добровольцы, принимавшие участие в фармакокинетических исследованиях. В этой связи оценка лекарственных взаимодействий НОАК у лиц с нарушенной функцией почек приобретает особую актуальность. До получения результатов такого рода исследований попытки выделить среди четырех НОАК препарат с наиболее прогнозируемым профилем лекарственного взаимодействия представляются преждевременными и не имеющими существенного практического значения.

*Кларитромицин.* Взаимодействие кларитромицина с дабигатраном и ривароксабаном изучалось в трех исследованиях с участием здоровых добровольцев. Во всех трех кларитромицин применялся в одинаковой дозе – 500 мг 2 р/д. В исследовании с дабигатраном кларитромицин вызывал увеличение АУС дабигатрана на 19% [14]. В исследовании с ривароксабаном кларитромицин приводил к приросту АУС ривароксабана на 54% [6]. В более позднем перекрестном исследовании, результаты которого опубликованы в 2017 г., оценивалось взаимодействие кларитромицина с обоими препаратами, при этом было обнаружено практически одинаковое влияние кларитромицина и на тот, и на другой НОАК: АУС дабигатрана увеличивалась на 100%, АУС ривароксабана – на 94% [22].

Приведенные данные весьма показательны. На основании результатов первых двух исследований можно было бы предполагать, что кларитромицин в значительно меньшей степени влияет на АУС дабигатрана, чем на АУС ривароксабана. Для такого предположения имеются и теоретические предпосылки: ривароксабан, в отличие от дабигатрана, является субстратом не только Р-gp, но и СYP3A4 [4]. И, следовательно, можно ожидать, что кларитромицин, ингибирующий и Р-gp, и СYP3A4 [4], окажет на ривароксабан более выраженное воздействие, чем на дабигатран. Однако все эти предположения, основанные на косвенных сравнениях и теоретических выкладках, не нашли подтверждения в перекрестном исследовании, позволившем напрямую (head-to-head) сопоставить влияние кларитромицина на АУС обоих препаратов. Очевидно, что без проведения прямых сравнительных исследований нет оснований утверждать, что какой-либо препарат (в том числе амиодарон, верапамил, дилтиазем, дронедазон) обладает более существенным влиянием на концентрацию одного НОАК, по сравнению с влиянием на концентрацию другого.

Обращает также внимание двукратная величина прироста АУС дабигатрана и ривароксабана, выявленная в перекрестном исследовании. В рекомендациях EHRA 2015 г. предлагается при совместном приеме кларитромицина с дабигатраном или ривароксабаном рас-

смотреть возможность снижения их дозы лишь в тех случаях, когда имеется один или более дополнительный фактор риска кровотечений (например, возраст  $\geq 75$  лет и/или сумма баллов по шкале HAS-BLED  $\geq 3$ ) [4]. Причем, предусмотренное снижение составляет: для дабигатрана – со 150 до 110 мг 2 р/д и для ривароксабана – с 20 до 15 мг 1 р/д, т.е. соответственно, на 27% и 25% от исходной суточной дозы. Только для эдоксабана при его совместном приеме с кларитромицином эксперты EHRA рекомендуют снижение дозы на 50%, причем независимо от того, имеются ли дополнительные факторы риска кровотечений или нет [4]. Опубликованные в 2017 г. результаты перекрестного исследования указывают на то, что тактика, ранее предложенная только для эдоксабана, по-видимому, должна распространяться и на дабигатран, и на ривароксабан в период их совместного приема с кларитромицином.

*Рифампицин.* Показатели снижения плазменных концентраций НОАК под влиянием рифампицина получены в исследованиях с участием здоровых добровольцев при его назначении в дозе 600 мг/сут [23-26]. В европейской таблице эти показатели приведены дважды. Сначала – в ячейках взаимодействия НОАК с рифампицином, затем – в ячейках, отражающих взаимодействие НОАК с карбамазепином, фенобарбиталом, фенитоином и экстрактом зверобоя [4]. Последние четыре препарата, подобно рифампицину, являются индукторами СYP3A4 и Р-gp [4]. Однако способны ли они снижать концентрации НОАК в той же степени, что и рифампицин, неизвестно, так как соответствующие фармакокинетические исследования не проводились. Следует отметить, что для отечественной практики уточнение показателей взаимодействия НОАК с фенобарбиталом остается достаточно актуальным из-за все еще нередкого использования пациентами, особенно пожилыми, барбитуратсодержащих «сердечных» капель типа корвалола и его аналогов.

*Ритонавир.* Взаимодействия НОАК с ингибитором протеазы ВИЧ ритонавиром изучены в двух исследованиях с участием здоровых добровольцев. В первом, более раннем, исследовании ритонавир в дозе 600 мг 2 р/д увеличивал АУС ривароксабана на 153% [6]. Во втором исследовании, результаты которого представлены на Конференции по ретровирусам и оппортунистическим инфекциям в 2017 г., ритонавир в дозе 100 мг 1 р/д при назначении одновременно с дабигатраном увеличивал АУС дабигатрана всего на 15% [27]. Полученные во втором исследовании данные представляют особый интерес с практической точки зрения. Ритонавир в терапевтических дозах (600 мг 2 р/д) в настоящее время почти не используется [28]. В современных схемах комбинированной противовирусной терапии ВИЧ-инфекции ритонавир применяется в низких, так называемых бустерных, дозах (100-200

мг/сут) с целью усиления действия других компонентов комбинации [28]. Если влияние других компонентов на плазменные концентрации дабигатрана окажется столь же незначительным, как влияние низких доз ритонавира, это может привести к пересмотру положений, содержащихся в рекомендациях EHRA, согласно которым прием ингибиторов протеазы ВИЧ, включая ритонавир, совместно с любым из четырех НОАК противопоказан [3, 4].

Следует добавить, что ритонавир в бустерных дозах используется не только в схемах комбинированной терапии ВИЧ-инфекции, но и в одной из схем комбинированной терапии (так называемой 3D-терапии) вирусного гепатита С, при этом назначение дабигатрана совместно с 3D-терапией считается вполне допустимым, хотя и требующим осторожности [29].

**Кобицистат.** Подобно ритонавиру, кобицистат используется в качестве бустера в комбинированной терапии ВИЧ-инфекции, но в отличие от ритонавира, не обладает собственной противовирусной активностью [28]. В исследовании с участием здоровых добровольцев кобицистат в стандартной бустерной дозе 150 мг 1 р/д при одновременном приеме с дабигатраном увеличивал АУС дабигатрана на 127%, а при назначении спустя 2 ч после дабигатрана – на 110% [30]. Влияние кобицистата на другие НОАК в фармакокинетических исследованиях не изучалось, однако имеется сообщение о более чем двукратном увеличении плазменной концентрации ривароксабана у ВИЧ-инфицированного пациента в ответ на включение в комбинированную терапию препарата, содержащего кобицистат [31]. Исходя из приведенных данных, целесообразно придерживаться действующих рекомендаций EHRA, избегая совместного применения антиретровирусных препаратов, бустированных кобицистатом, с любым из четырех НОАК.

**Напроксен.** В европейской таблице (2015 г.) отмечено, что данные о взаимодействии напроксена с ривароксабаном отсутствуют [4]. Такие данные были опубликованы еще в 2007 г.: в исследовании с участием здоровых добровольцев напроксен в дозе 500 мг/сут увеличивал АУС ривароксабана на 12,5% [33].

**Противоязвенные средства.** В европейской таблице антациды (алюминия-магния гидроксид), H<sub>2</sub>-блокаторы и ингибиторы протонной помпы (ИПП) объединены в одной строке, при этом в ячейке взаимодействия с дабигатраном указано «–12-30%» [4]. В результате создается впечатление, что все противоязвенные средства снижают плазменную концентрацию дабигатрана. В действительности же взаимодействие антацидов с дабигатраном не изучалось, H<sub>2</sub>-блокатор ранитидин в исследовании с участием здоровых добровольцев на АУС дабигатрана не влиял [10], а способность снижать концентрацию дабигатрана обнару-

жена только у препаратов из группы ИПП. Причем, наиболее выраженное уменьшение АУС дабигатрана (на 32%) наблюдалось у здоровых добровольцев [38], а наименее выраженное (на 12,5%) – у пациентов с ФП, включенных в исследование RE-LY [11]. Вероятнее всего, различия в выраженности эффекта обусловлены тем, что здоровые добровольцы получали ИПП в терапевтической дозе [38], тогда как пациенты в исследовании RE-LY могли принимать как терапевтические, так и профилактические (т.е. вдвое меньшие) дозы ИПП [11]. Хотя выявленное у здоровых добровольцев снижение АУС дабигатрана охарактеризовано авторами работы как умеренное и клинически незначимое [38, 39], представляется целесообразным избегать длительного совместного приема дабигатрана с высокими дозами ИПП.

**Циклоспорин.** В исследовании с участием здоровых добровольцев циклоспорин в однократной дозе 500 мг увеличивал АУС эдоксабана на 73% [21]. Влияние многократного приема циклоспорина на АУС эдоксабана, а также взаимодействие циклоспорина с другими НОАК в фармакокинетических исследованиях не изучалось. В европейской таблице циклоспорин расположен в одной строке с такролимусом [4], что создает впечатление об одинаковой способности обоих препаратов повышать плазменные концентрации НОАК. Следует подчеркнуть, что взаимодействие такролимуса с НОАК в фармакокинетических исследованиях не изучено, а единичные клинические наблюдения дают основание предполагать, что такролимус оказывает на плазменные концентрации НОАК (в частности, ривароксабана) намного менее выраженное влияние, чем циклоспорин [42].

**Бозутиниб.** В исследовании с участием здоровых добровольцев, результаты которого опубликованы в 2017 г., ингибитор тирозинкиназ бозутиниб не оказывал влияния на АУС дабигатрана [43]. Это первое и пока единственное фармакокинетическое исследование взаимодействия НОАК с препаратами, применяемыми для таргетной терапии онкологических и онкогематологических заболеваний. Практическое значение исследования весьма ограничено, так как показанием к применению бозутиниба является только хронический миелолейкоз, положительный по филадельфийской хромосоме, причем лишь в случае непереносимости или неэффективности предшествующей терапии хотя бы одним из ингибиторов тирозинкиназ, включая иматиниб, дазатиниб и/или нилотиниб [43]. Взаимодействие НОАК с более широко применяемыми таргетными препаратами, многие из которых ингибируют СYP3A4 и/или P-gp (например, те же иматиниб, дазатиниб, нилотиниб [44]), остается неизученным.

## Заключение

В настоящее время нет оснований утверждать, что среди четырех НОАК ривароксабан обладает наиболее изученным и прогнозируемым профилем лекарственного взаимодействия. Представление о том, что некоторые препараты (в частности, амиодарон, верапамил, дилтиазем, дронедазон) в меньшей степени влияют на плазменную концентрацию ривароксабана, чем на концентрации других НОАК, не подкреплено данными фармакокинетических исследований. До получения результатов прямых сравнительных исследований преждевременно говорить о том, что тот или иной НОАК более предпочтителен, чем три остальные, для совместного назначения с лекарственными средствами других групп.

## References / Литература

1. Bunin YA., Miklishanskaya S.V. Clinical significance of new oral anticoagulants in the prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation: not all dreams come true. *Ration Pharmacother Cardiol.* 2016;12(4):465-70. (In Russ.) [Бунин Ю.А., Миклишанская С.В. Клиническое значение новых пероральных антикоагулянтов в профилактике тромбозомболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий: не все мечты сбываются. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2016;12(4):465-70]. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-4-465-470.
2. Sychev D.A., Mirzaev K.B., Levanov A.N. Drug interactions of new oral anticoagulants: View of a clinical pharmacologist. *Russian Heart Journal.* 2016;15(5):335-41. (In Russ.) [Сычев Д.А., Мирзаев К.Б., Леванов А.Н. Межлекарственные взаимодействия новых пероральных антикоагулянтов: взгляд клинического фармаколога. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2016;15(5):335-41]. doi: 10.18087/rhj.2016.5.2220.
3. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15(5):625-51. doi: 10.1093/europace/eut083.
4. 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. doi: 10.1093/europace/euv309.
5. Frost CE, Byon W, Song Y, et al. Effect of ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79(5):838-46. doi: 10.1111/bcp.12541.
6. Mueck W, Kubitz D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(3):455-66. doi: 10.1111/bcp.12075.
7. Moore KT, Vaidyanathan S, Natarajan J, et al. An open-label study to estimate the effect of steady-state erythromycin on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of a single dose of rivaroxaban in subjects with renal impairment and normal renal function. *J Clin Pharmacol.* 2014;54(12):1407-20. doi: 10.1002/jcph.352.
8. Grillo JA, Zhao P, Bullock J, et al. Utility of a physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modeling approach to quantitatively predict a complex drug-drug-disease interaction scenario for rivaroxaban during the drug review process: implications for clinical practice. *Biopharm Drug Dispos.* 2012;33(2):99-110. doi: 10.1002/bdd.1771.
9. Mendell J, Zahir H, Matsushima N, et al. Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs involving P-glycoprotein, an efflux transporter, on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2013;13(5):331-42. doi: 10.1007/s40256-013-0029-0.
10. Food and Drug Administration. Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate): Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s). Application number 22-512. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2010/022512Orig1s000ClinPharmR\\_Corrected%203.11.2011.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022512Orig1s000ClinPharmR_Corrected%203.11.2011.pdf). Accessed by June 05, 2017.
11. Liesenfeld KH, Lehr T, Dansirikul C, et al. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. *J Thromb Haemost.* 2011;9(11):2168-75. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04498.x.
12. Cheong EJY, Goh JIN, Hong Y, et al. Application of static modeling in the prediction of in vivo drug-drug interactions between rivaroxaban and antiarrhythmic agents based on in vitro inhibition studies. *Drug Metabolism and Disposition.* 2017;45(3):260-8. doi:10.1124/dmd.116.073890.
13. Hartter S, Sennwald R, Nehmiz G, Reilly P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa®) after co-medication with verapamil in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(4):1053-62. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04453.x.
14. European Medicines Agency. Pradaxa (dabigatran etexilate): summary of product characteristics. Date of the latest renewal: 17 January 2013. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf). Accessed by June 05, 2017.
15. Stangier J, Stähle H, Rathgen K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor, with coadministration of digoxin. *J Clin Pharmacol.* 2012;52(2):243-50. doi: 10.1177/0091270010393342.
16. Frost C, Song Y, Yu Z, et al. The effect of apixaban on the pharmacokinetics of digoxin and atenolol in healthy subjects. *Clin Pharmacol.* 2017;9:19-28. doi: 10.2147/CPAA.S115687.
17. Kubitz D, Becka M, Roth A, Mueck W. Absence of clinically relevant interactions between rivaroxaban - an oral, direct Factor Xa inhibitor - and digoxin or atorvastatin in healthy subjects. *J Int Med Res.* 2012;40(5):1688-707. DOI: 10.1177/030006051204000508.
18. Bachmakov I, Werner U, Endress B, et al. Characterization of beta-adrenoceptor antagonists as substrates and inhibitors of the drug transporter P-glycoprotein. *Fundam Clin Pharmacol.* 2006;20(3):273-82. doi: 10.1111/j.1472-8206.2006.00408.x.
19. Shulkin A.V., Yakusheva E.N., Popova N.M. The role of P-glycoprotein in rational pharmacotherapy in cardiology. *Ration Pharmacother Cardiol.* 2013;9(6):701-7. (In Russ.) [Щулькин А.В., Якушева Е.Н., Попова Н.М. Роль гликопротеина-P в рациональной фармакотерапии в кардиологии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2013;9(6):701-7]. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-6-701-707.
20. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, et al. Coadministration of dabigatran etexilate and atorvastatin: assessment of potential impact on pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2009;9(1):59-68. doi: 10.2165/00129784-200909010-00006.
21. Parasrampuria DA, Mendell J, Shi M, et al. Edoxaban drug-drug interactions with ketoconazole, erythromycin, and cyclosporine. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(6):1591-1600. doi: 10.1111/bcp.13092.
22. Gouin-Thibault I, Delavenne X, Blanchard A, et al. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. *J Thromb Haemost.* 2017;15(2):273-283. doi: 10.1111/jth.13577.
23. Härtter S, Koenen-Bergmann M, Sharma A, et al. Decrease in the oral bioavailability of dabigatran etexilate after co-medication with rifampicin. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;74(3):490-500. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04218.x.
24. Vakkalagadda B, Frost C, Byon W, et al. Effect of rifampin on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct inhibitor of factor Xa. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2016;16(2):119-27. doi: 10.1007/s40256-015-0157-9.
25. Therapeutic Goods Administration of Australian Government Department of Health and Ageing. Australian public assessment report for rivaroxaban. September 2012. Available at: [www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-rivaroxaban-120913.pdf](http://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-rivaroxaban-120913.pdf). Accessed by June 05, 2017.
26. Mendell J, Chen S, He L, et al. The effect of rifampin on the pharmacokinetics of edoxaban in healthy adults. *Clin Drug Investig.* 2015;35(7):447-53. doi: 10.1007/s40261-015-0298-2.
27. Brooks KM, Gordon LA, Penzak S, et al. Cobicistat, but not ritonavir, increases dabigatran exposure [Abstract 409]. 2017 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections: Seattle, Washington; February 13-16. Available at: [http://www.croiconference.org/sites/default/files/posters-2017/409\\_Brooks.pdf](http://www.croiconference.org/sites/default/files/posters-2017/409_Brooks.pdf). Accessed by June 05, 2017.
28. Renjifo B, van Wyk J, Salem AH, et al. Pharmacokinetic enhancement in HIV antiretroviral therapy: a comparison of ritonavir and cobicistat. *AIDS Rev.* 2015;17(1):37-46. PMID: 25586481.
29. Talavera Pons S, Boyer A, Lamblin G, et al. Managing drug-drug interactions with new direct-acting antiviral agents in chronic hepatitis C. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(2):269-293. doi: 10.1111/bcp.13095.
30. Gordon LA, Kumar P, Brooks KM, et al. Antiretroviral boosting agent cobicistat increases the pharmacokinetic exposure and anticoagulant effect of dabigatran in HIV-negative healthy volunteers. *Circulation.* 2016;134(23):1909-11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025257.
31. Yoong D, Naccarato M, Gough K. Extensive bruising and elevated rivaroxaban plasma concentration in a patient receiving cobicistat-boosted elvitegravir. *Ann Pharmacother.* 2017;51(8):713-4. doi: 10.1177/1060028017702677.

32. Frost C, Shenker A, Gandhi MD, et al. Evaluation of the effect of naproxen on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(4):877-85. doi: 10.1111/bcp.12393.
33. Kubitzka D, Becka M, Mueck W, Zuehlsdorf M. Rivaroxaban (BAY 59-7939) - an oral, direct Factor Xa inhibitor - has no clinically relevant interaction with naproxen. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63(4):469-76. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02776.x.
34. Mendell J, Lee F, Chen S, et al. The effects of the antiplatelet agents, aspirin and naproxen, on pharmacokinetics and pharmacodynamics of the anticoagulant edoxaban, a direct factor Xa inhibitor. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2013;62(2):212-21. doi: 10.1097/FJC.0b013e3182970991.
35. Stangier J, Stähle H, Rathgen K, et al. Coadministration of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate and diclofenac has little impact on the pharmacokinetics of either drug. *J Thromb Haemost* 2007;5(S2):P-T-677. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.tb00029.x.
36. Kubitzka D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. Effect of food, an antacid, and the H2 antagonist ranitidine on the absorption of BAY 59-7939 (rivaroxaban), an oral, direct factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2006;46(5):549-58. doi: 10.1177/0091270006286904.
37. Upreti VV, Song Y, Wang J, et al. Effect of famotidine on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol.* 2013;5:59-66. doi: 10.2147/CPAA.S41999.
38. Stangier J, Eriksson BI, Dahl OE, et al. Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. *J Clin Pharmacol.* 2005;45(5):555-63. doi: 10.1177/0091270005274550.
39. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(5):285-95. doi: 10.2165/00003088-200847050-00001.
40. Moore KT, Plotnikov AN, Thyssen A, et al. Effect of multiple doses of omeprazole on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of a single dose of rivaroxaban. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011;58(6):581-8. doi: 10.1097/FJC.0b013e31822f6c2b.
41. FDA Center for Drug Evaluation and Research. Savaysa (edoxaban): Clinical pharmacology & biopharmaceutics review(s). Application No.: 206316Orig1Orig2s000. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2015/206316Orig1Orig2s000ClinPharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/206316Orig1Orig2s000ClinPharmR.pdf). Accessed by June 05, 2017.
42. Wannhoff A, Weiss KH, Schemmer P, et al. Increased levels of rivaroxaban in patients after liver transplantation treated with cyclosporine A. *Transplantation.* 2014;98(2):e12-3. doi: 10.1097/TP.0000000000000223.
43. Hsyu PH, Pignataro DS, Matschke K. Effect of bosutinib on the absorption of dabigatran etexilate mesylate, a P-glycoprotein substrate, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(1):57-63. doi: 10.1007/s00228-016-2115-0.
44. Short NJ, Connors JM. New oral anticoagulants and the cancer patient. *Oncologist.* 2014;19(1):82-93. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0239.

*About the Authors:*

**Sergey N. Bel'diev** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine, Faculty of Postgraduate Studies, Tver State Medical University  
**Irina V. Medvedeva** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine, Faculty of Postgraduate Studies, Tver State Medical University  
**Dmitry Yu. Platonov** – MD, PhD, MPH, Associate Professor, Head of Chair of Internal Medicine, Faculty of Postgraduate Studies, Tver State Medical University

*Сведения об авторах:*

**Бельдиев Сергей Николаевич** – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней факультета дополнительного профессионального образования ТГМУ  
**Медведева Ирина Владимировна** – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней факультета дополнительного профессионального образования ТГМУ  
**Платонов Дмитрий Юрьевич** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней факультета дополнительного профессионального образования ТГМУ

## Анатолию Ивановичу Мартынову 80 лет!

22 октября 2017 г. исполнилось 80 лет Анатолию Ивановичу Мартынову – доктору медицинских наук, профессору, академику РАН, академику Международной академии информационных процессов и технологий, Заслуженному деятелю науки Российской Федерации, Заслуженному врачу РСФСР, лауреату премии Совета Министров СССР, президенту Российского научного медицинского общества терапевтов, профессору кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, врачу высшей категории по специальностям «терапия» и «кардиология», сопредседателю Евразийской ассоциации кардиологов с 2007 г.

А.И. Мартынов с отличием окончил Второй московский государственный медицинский институт (1964), после чего обучался в клинической ординатуре и аспирантуре на кафедре госпитальной терапии лечебного факультета под руководством академика РАМН П.Е. Лукомского, затем работал ассистентом этой же кафедры.

У Анатолия Ивановича насыщенная трудовая биография. В связи с избранием по конкурсу на должность доцента кафедры госпитальной терапии он работал в Московском государственном медицинском стоматологическом институте (ныне Московский государственный медико-стоматологический университет). В течение 15 лет он занимал различные должности в системе Правительственной медицины – от заведующего отделением кардиологии Объединенной спецбольницы с поликлиникой Четвертого Главного управления при Минздраве СССР до главного врача Центральной клинической больницы, и затем – начальника Медицинского центра Управления делами Президента РФ. С 1995 по 2001 гг. был вице-президентом РАМН.

Работая в правительственных учреждениях, А.И. Мартынов продолжал заниматься активной лечебной,



преподавательской и научной деятельностью в Московском государственном стоматологическом институте, сначала по совместительству на кафедрах, руководимых известными профессорами-интернистами – Е.И. Жаровым и В.П. Померанцевым, а с 2002 г. возглавив кафедру госпитальной терапии № 1 лечебного факультета.

Становление Анатолия Ивановича как врача проходило под влиянием известных терапевтов: академика РАМН П.Е. Лукомского, профессоров В.П. Померанцева, В.Г. Попова, И.В. Мартынова, В.В. Соловьева, Л.Л. Орлова, Е.И. Жарова и других. Они не только привили А.И. Мартынову любовь к лечебной работе, но и способствовали развитию клинического мышления и формированию умения общаться с пациентами, и это умение неизменно вызывало у них симпатию, доверие и уважение.

Кандидатская диссертация А.И. Мартынова была выполнена на стыке двух специальностей – кардиологии и неврологии, и посвящена изучению мозгового кровотока у больных инфарктом миокарда. В его докторской диссертации была изучена физическая работоспособность у больных гипертонической болезнью. Этот интерес к особенностям формирования, вариантам течения и лечения гипертонической болезни, возможностям ее ранней диагностики отражен в большом количестве последующих публикаций. Кроме этого, под руководством академика на-

Received / Поступила: 27.09.2017

Accepted / Принята в печать: 28.09.2017

писан цикл работ по дисплазии соединительной ткани сердца, широко цитируемый авторами, работающими по этой проблеме.

Влияние и поддержка А.И. Мартынова способствовали профессиональному и научному росту талантливой молодежи: была сформирована известная клиническая школа; под его руководством защищено 11 докторских и более 30 кандидатских диссертаций; коллектив кафедры принял участие более чем в 50 международных и российских многоцентровых клинических исследованиях.

Академик А.И. Мартынов активно занимается учебно-методической работой. Двухтомник «Внутренние болезни», где Анатолий Иванович совместно с академиками РАМН Н.А. Мухиным и В.С. Моисеевым является автором ряда разделов по кардиологии, признан лучшим учебником по терапии для медицинских вузов и неоднократно был переиздан. Он также является автором 460 публикаций и 59 монографий, руководств, книг, учебников, справочников, методических рекомендаций и учебных пособий. Анатолий Иванович сделал более 1000 докладов на международных и российских научных форумах.

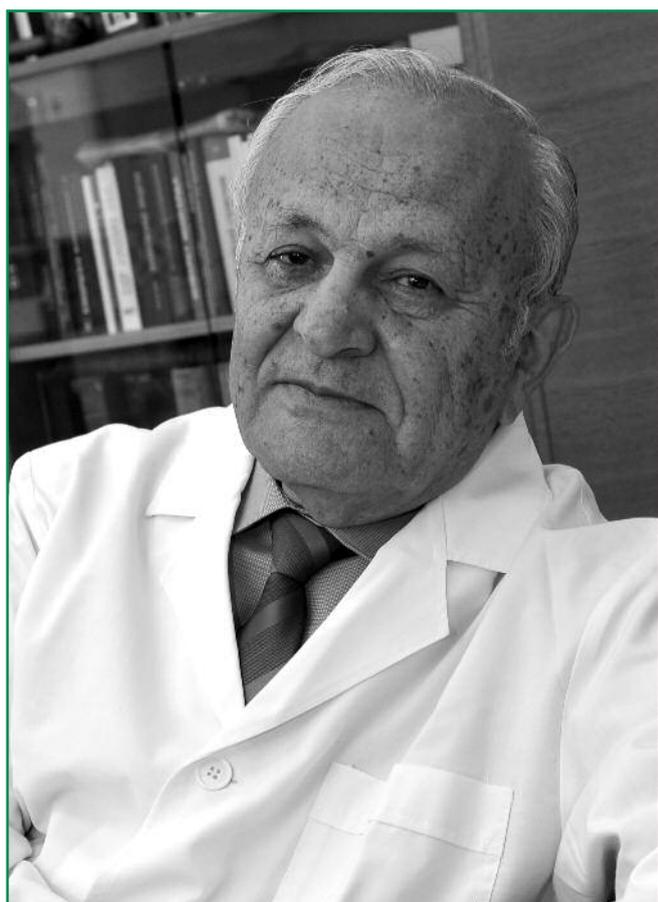
А.И. Мартынов является членом редколлегии журналов «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», «Медицина критических состояний», «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Артериальная гипертензия», «Старшее поколение», он член редакционного совета журнала «Успехи геронтологии», член организационных комитетов 29 международных и российских конгрессов, съездов и конференций, более 10 лет был членом и председателем Экспертного совета по терапии ВАК, он также является экспертом Совета по науке и высоким технологиям при Президенте Российской Федерации.

С 2012 г. академик РАМН А.И. Мартынов возглавляет Российское научное общество терапевтов (РНМОТ). Под руководством А.И. Мартынова РНМОТ получило международное признание: общество входит во Всемирное общество внутренних болезней (ISIM) и Европейскую федерацию внутренних болезней (EFIM). Российское научное медицинское общество терапевтов является общественным объединением, основанным на членстве, созданным по инициативе медицинских работников, и объединяет республиканские, краевые, областные и городские общества терапевтов Российской Федерации. Основной целью деятельности РНМОТ является объединение медицинской общественности Российской Федерации для содействия наиболее полному и всестороннему развитию отечественного здравоохранения, медицинской науки и образования, профессионального роста медицинских работников, ведущих научно-исследовательскую, преподавательскую и практическую работу в области терапии и смежных дисциплин.

Все, кому довелось соприкоснуться в работе с А.И. Мартыновым, отмечают его высокие эрудицию и клиническую подготовку, требовательность, доброжелательность, порядочность.

Друзья, коллеги и ученики сердечно поздравляют Анатолия Ивановича с юбилеем и желают ему здоровья, счастья и долгих лет жизни, новых творческих успехов на благо медицинской науки и здравоохранения.

*Редакция журнала  
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»  
присоединяется к этим поздравлениям.  
Желаем Анатолию Ивановичу крепкого здоровья,  
энергии, новых успехов и достижений  
в общественной и научной деятельности  
на благо российской кардиологии и терапии.*



## К 85-летию со дня рождения Давида Мееровича Аронова

30 октября 2017 г. исполнилось 85 лет известному кардиологу и ученому, заслуженному деятелю науки РФ, доктору медицинских наук, профессору Давиду Мееровичу Аронову.

После окончания Ташкентского Государственного медицинского института Д.М. Аронов работал главным врачом Каганской районной больницы в сельсовете им. М.В. Фрунзе, далее – врачом в Бухарской областной больнице. Впервые в истории Бухарской области Д.М. Аронов организовал электрокардиографический кабинет, где он выполнил и опубликовал свое первое научное исследование по электрической альтернации сердца, что и предопределило дальнейшее устремление молодого доктора в область научной кардиологии.

В 1959 г. Д.М. Аронов поступил в аспирантуру Института терапии АМН СССР в Москве, возглавляемого известным академиком А.Л. Мясниковым. После того, как в 1963 г. Д. М. Аронов окончил аспирантуру и защитил кандидатскую диссертацию, академик Мясников предложил перспективному ученику продолжить свою врачебную и научную деятельность в своем институте.

В 1968 г. его научный руководитель Е.И. Чазов, возглавивший Институт терапии после смерти А.Л. Мясникова, предложил Д.М.Аронову работу в первом в нашей стране отделении кардиологической реабилитации для разработки нового перспективного направле-

ния. С тех пор успешное развитие реабилитационного направления в кардиологии в СССР и России тесно связано с именем Д.М. Аронова: он является основоположником кардиореабилитационной системы в стране. Разработки Д.М. Аронова в области кардиореабилитации, осуществленные в Институте Кардиологии АМН СССР, были положены в основу создания государственной системы поэтапной реабилитации больных инфарктом миокарда в СССР и России.

Д.М. Ароновым и его сотрудниками впервые была апробирована новая концепция по раннему ускорению темпов активации больных острым инфарктом миокарда в противовес господствовавшей в то время теории максимального покоя в течение многих недель, организовано раннее назначение тренирующих нагрузок, для последовательного и системного применения реабилитационных мероприятий была создана и применялась оригинальная «сквозная» система семиступенчатой двигательной активности больных. Д.М. Аронов первым начал длительные физические тренировки больных после инфаркта миокарда, обосновал эффективность и безопасность применения тренировочных нагрузок умеренной интенсивности (1983 г.), что

в последующие годы получило признание во всех международных и национальных рекомендациях. Им были разработаны эффективные и безопасные программы физических тренировок, двигательной активности, предложены нормативы оптимальных физических нагрузок для больных ишемической болезнью сердца, в том числе, в бытовых условиях.

Давид Меерович Аронов является крупным специалистом по применению нагрузочных проб в кардиологии. Д.М. Аронов первый в СССР разработал и выполнил нагрузочную электрокардиографическую пробу у больных, перенесших инфаркт миокарда. Он – автор новых для нашей страны работ по теоретическому обоснованию и применению функциональных проб в диагностике ишемической болезни сердца. Им внесен большой вклад в разработку методологии физических нагрузок и тренировок, применяемых в реабилитации и программах профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Эти методы адаптированы к использованию в условиях современной России и используются в настоящее время.

Как лидер реабилитационного направления, Д.М. Аронов в девяностые годы (годы социальных потрясений в России) еще более активизировал свою научную деятельность, стимулировал восстановление реабилитационного направления в Российской Федерации, активно защищая позиции кардиореабилитации в системе нашего здравоохранения. В реальных условиях современного здравоохранения России им были организованы крупные многоцентровые клинические исследования по изучению влияния комплексной программы реабилитации на клиническое состояние, риск осложнений, трудоспособность больных после инвазивных вмешательств на сосудах сердца.

Будучи членом Экспертного Совета Минздрава России, Аронов Д.М. принимает активное участие в разработке новых Порядков и современных стандартов по кардиологической реабилитационной помощи, национальных клинических рекомендаций по реабилитации больных острым инфарктом миокарда, после инвазивных вмешательств на сосудах сердца и коронарного шунтирования.

Давид Меерович Аронов известен также своими оригинальными исследованиями по изучению патогенеза

и лечению атеросклероза и ишемической болезни сердца. Он автор и соавтор 20 руководств, 12 монографий, 43 методических рекомендаций и пособий для врачей, более 600 печатных работ по актуальным вопросам кардиологии. Для многих практикующих врачей книги Д.М. Аронова стали настольными.

Д.М. Аронов – основатель отечественной научной школы кардиологической реабилитации. Под его руководством защищено 37 кандидатских и 6 докторских диссертаций. Со свойственной ему энергией и энтузиазмом Д.М. Аронов проводит огромную научно-общественную работу, он является председателем секции реабилитации и вторичной профилактики Российского кардиологического общества, членом президиума Национального общества по атеросклерозу. Д.М. Аронов регулярно организывает Всероссийские конференции по кардиологической реабилитации и вторичной профилактике с широким привлечением к участию в них ведущих российских и зарубежных кардиологов. В 2011 г. Д.М. Аронов инициировал создание Общероссийской общественной организации «Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики», президентом которого он и является.

Международным признанием деятельности Д.М. Аронова стало избрание его членом научного Совета по реабилитации и вторичной профилактике Всемирной федерации кардиологов (1992-2004), он член европейской Ассоциации по кардиоваскулярной профилактике и реабилитации, член правления международной Ассоциации «Друзья сердца по всему миру». Д.М. Аронов – член редакционного совета семи отечественных и двух международных журналов, главный редактор журнала «CardioСоматика».

В научном и медицинском мире Д.М. Аронов пользуется большим авторитетом и заслуженным уважением, имеет репутацию серьезного ученого и прекрасного врача.

*Ученики, сотрудники и редколлегия журнала  
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»  
сердечно поздравляют дорогого Давида Мееровича Аронова  
с юбилеем и желают ему доброго здоровья,  
счастья и дальнейших творческих успехов.*

## Ривароксабан компании Bayer значительно (на 24%) снижает риск инсульта, сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца или заболеванием периферических артерий

Пресс-релиз АО «БАЙЕР»

Received / Поступила: 28.09.2017

Accepted / Принята в печать: 23.10.2017

По результатам исследования III фазы COMPASS ингибитор Ха фактора свертывания крови ривароксабан продемонстрировал снижение риска сердечно-сосудистой смерти, инсульта и инфаркта миокарда на 24% у пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА).

Участники исследования получали либо ривароксабан 2,5 мг 2 р/сут в дополнение к приему ацетилсалициловой кислоты (АСК) 100 мг 1 р/сут, либо только ривароксабан 5 мг 2 р/сут, либо только АСК 100 мг 1 р/сут. На момент включения в исследование пациенты уже получали предписанную в рекомендациях терапию по поводу артериальной гипертензии, повышенного уровня холестерина и сахарного диабета. Данные исследования COMPASS были представлены в ходе двух презентаций на Европейском конгрессе кардиологов (ESC) 26-30 августа 2017 г. в Барселоне, и одновременно опубликованы в *The New England Journal of Medicine*.

Положительный эффект, продемонстрированный в отношении первичной конечной точки эффективности для комбинации ривароксабана 2,5 мг 2 р/сут и аспирина 100 мг 1 р/сут, в основном, был обусловлен значительным сокращением частоты развития инсульта (42%) и сердечно-сосудистой смерти (22%). Данный режим терапии также снижал риск развития инфаркта миокарда на 14%, однако этот результат не был статистически значимым. Комбинированный режим терапии продемонстрировал существенное повышение «чистого» положительного клинического эффекта лечения на 20%, определяемого как снижение частоты инсульта, смерти от сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда при приемлемой частоте наиболее тяжелых геморрагических событий. В итоге в группе пациентов, принимавших ривароксабан 2,5 мг 2 р/сут в дополнение к АСК, отмечалось статистически значимое снижение риска смерти от любых причин на 18% ( $p=0,01$ ). Частота развития кровотечений оказалась низкой; несмотря на повышение частоты больших крово-

течений, не было выявлено значимого повышения частоты фатальных кровотечений или внутричерепных кровоизлияний. Важно отметить, что в популяции пациентов с ЗПА комбинированная частота тяжелых ишемических событий, являвшихся причиной оперативного вмешательства на нижних конечностях, а также больших ампутаций также статистически значимо снижалась.

«ИБС и ЗПА остаются значимой проблемой общественного здравоохранения. Несмотря на повсеместное применение предписанной клиническими рекомендациями антитромбоцитарной терапии, частота нежелательных событий остается значительной» – говорит Джон Эйкельбум (John Eikelboom), доцент в подразделении гематологии и тромбоземболий Департамента медицины Университета Мак-Мастера в Канаде. – «Результаты исследования «сосудистой» дозы ривароксабана (2,5 мг 2 р/сут) на сегодняшний день, вероятно, являются наиболее ценными сведениями о применении антитромботических препаратов (как антиагрегантов, так и антикоагулянтов) у пациентов с ИБС и ЗПА. После получения одобрения доза ривароксабана 2,5 мг 2 р/сут раскроет перед нами широкие возможности для положительных изменений в клинической практике и улучшения результатов лечения пациентов».

На сегодняшний день COMPASS – крупнейшее клиническое исследование ривароксабана. Исследование было завершено с опережением графика приблизительно на один год ввиду достижения критериев превосходства, запланированных для конечной точки эффективности. Ривароксабан – единственный оральный антикоагулянт, не входящий в группу антагонистов витамина К (или «новый оральный антикоагулянт», НОАК), который изучен в качестве препарата для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов со стабильной/хронической ИБС или ЗПА.

*АО «БАЙЕР» рекомендует применять продукцию, производимую компанией, только в соответствии с действующей инструкцией по применению*



## Памяти Валентина Сергеевича Моисеева

(09.09.1937-07.10.2017)

Ушел из жизни выдающийся отечественный терапевт, ученый, педагог, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ Валентин Сергеевич Моисеев.

Валентин Сергеевич вырос в московской врачебной семье, не сомневался в выборе профессии и поступил в 1-й медицинский институт, который закончил с отличием. Его профессиональное становление происходило в клинике, руководимой Е.М. Тареевым, где в 1965 г. он защитил кандидатскую диссертацию, а в 1979 – докторскую.

С 1976 по 1983 гг. Валентин Сергеевич руководил отделением в ЦКБ 4-го Главного управления при МЗ СССР. В 1983 г. возглавил кафедру и клинику внутренних болезней РУДН, где было воспитано не одно поколение врачей и кафедральных сотрудников, трое из которых впоследствии стали заведовать ведущими клиническими кафедрами страны. 20 лет Валентин Сергеевич руководил курсом кардиологии и клинической фармакологии МГУ. С 1992 по 1995 гг. работал председателем Государственного фармакологического комитета.

Валентин Сергеевич много сделал для развития медицинской науки в стране: способствовал внедрению принципов доказательной медицины, проведению клинических исследований новых лекарственных пре-

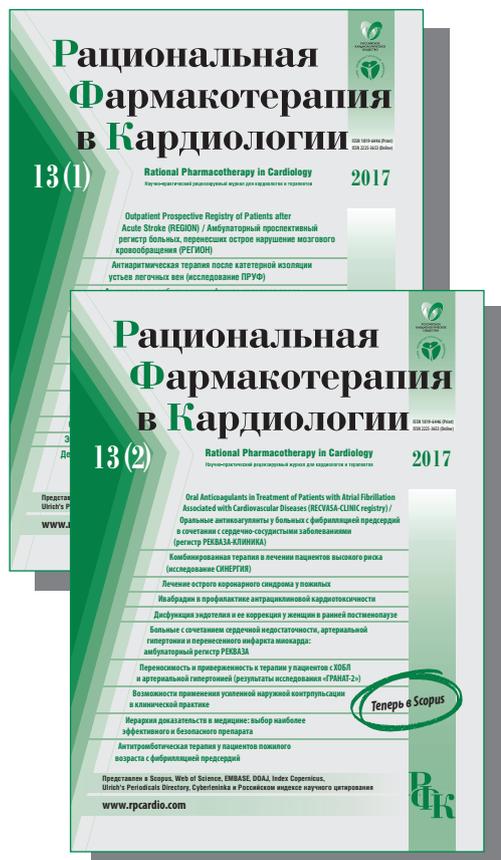
паратов, введению в ежедневную лечебную практику современных протоколов и алгоритмов лечения. С большой любовью и ответственностью Валентин Сергеевич занимался со студентами и постдипломниками, читал лекции, проводил клинические разборы, издавал ежегодные сборники клинических случаев.

В своей работе Валентин Сергеевич успешно совмещал лечебную и научную деятельность. Он занимался наиболее сложными пациентами, обсуждал с коллегами особенности диагностики и лечения, учил работать по принципу «больной-книга-больной». Большую часть в жизни Валентина Сергеевича занимали научные исследования, его книги и монографии хорошо известны практикующим специалистам, а выпущенные под его редакцией учебники заняли место основных пособий для медицинских ВУЗов России и переведены на несколько иностранных языков.

Болезнь Валентина Сергеевича стала для всех неожиданной трагедией, вопреки которой он продолжал руководить кафедрой, активно участвовать в работе клиники до последних дней. Уход Валентина Сергеевича – невосполнимая потеря для его коллег и близких. Он навсегда останется в нашей памяти как врач, ученый, учитель, энциклопедически образованный благородный российский интеллигент...

Received / Поступила: 24.10.2017

Accepted / Принята в печать: 24.10.2017



## Уважаемые читатели!

Подписаться на журнал  
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» в 2018 г.  
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 2018 г.  
1320 руб.**

### ВНИМАНИЕ!

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ  
включена в подписную цену.

8  
1  
0  
2

### 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) \_\_\_\_\_



## ПОДПИСКА НА 2018 г.

Уважаемые читатели!  
Вы можете оформить подписку на 2018 г. через издательство

Для подписки следует:

1. Заполнить анкету читателя
2. Заполнить квитанцию (Форма №ПД-4) с двух сторон
3. Оплатить в любом отделении Сбербанка необходимую сумму за подписку
4. Копию квитанции о перечислении и анкету читателя выслать:
  - по почте: 107076 Москва, Стромьнка 19-2. ООО «Столичная Издательская Компания»;
  - по электронной почте (сканированные копии документов): [rpc@sticom.ru](mailto:rpc@sticom.ru)

По вопросам подписки обращайтесь в издательство «Столичная Издательская Компания»:  
Тел. (495) 585 4415  
E-mail: [rpc@sticom.ru](mailto: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)

«Ф.И.О., адрес плательщика» \_\_\_\_\_ На этой стороне бланка Вам надо заполнить только поле

### Анкета читателя

Фамилия.....

Имя.....

Отчество.....

Почтовый индекс.....

Адрес доставки (подробно).....

.....

.....

.....

Контактный телефон с кодом города.....

Вид подписки:  Индивидуальный  Для предприятий и организаций



# СидерАЛ ФОРТЕ

пирофосфат железа (III) в липосоме



## Эффективная терапия железодефицитной анемии благодаря липосомной нанотехнологии

Липосомная технология позволяет значительно повысить биодоступность железа по сравнению с традиционными препаратами железа



Уровень биодоступности – площадь под кривой концентрации (АУС, мкмоль x ч/л) сывороточного железа (III) в течение 12 часов после приема препаратов железа.

С учётом эндогенного уровня железа биодоступность СидерАЛ Форте **в 2,7 раза выше**, чем у сульфата железа.

G. Tarantino. Ultrafer: Liposomal iron in pregnancy increases birth weight. Abstract of the Vitafoods Europe Conference, 2014 Geneva

## Обеспечивает высокую биодоступность железа и быстрое выздоровление больных железодефицитной анемией, в том числе беременных, благодаря липосомной нанотехнологии

**СидерАЛ Форте** (пирофосфат железа (III) + аскорбиновая кислота, заключенные внутри фосфолипидной микросферы - липосомы). Специализированный продукт лечебно-профилактического питания при анемии. **Форма выпуска и состав.** Капсулы для приема внутрь; 1 капсула содержит 30 мг пирофосфата железа (III) и 70 мг витамина С. В упаковке 20 капсул в 2 блистерах. **Показания.** Рекомендован во всех случаях железодефицитных состояний: железодефицитная анемия различного происхождения; повышенная потребность в железе (беременность, лактация, активный рост, интенсивные тренировки); значительные и/или длительные кровопотери во время менструаций, донорство и т.п.; состояния после оперативного лечения органов ЖКТ; хроническая почечная недостаточность, перитонеальный диализ. **Способ применения.** Принимать по 1 капсуле в день в течение месяца, далее – по рекомендации врача. Запивать достаточным количеством воды. **Противопоказания.** Индивидуальная непереносимость компонентов препарата. **Побочные реакции.** Не отмечены. **Производитель.** ФармаНутра, Италия. ГР.КЗ16.01.79.007E000315.02.14 от 28.02.2014

[sideral.ru](http://sideral.ru)



РЕГИОНАЛЬНЫЕ ТЕР. 071540

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



## Ксарелто®: уверенность, основанная на рандомизированных исследованиях и реальной клинической практике<sup>1-3</sup>

- ◆ Опыт практического применения Ксарелто® по 7 показаниям более чем у 28 миллионов пациентов<sup>4,5</sup>
- ◆ Ксарелто® – наиболее часто назначаемый новый пероральный антикоагулянт в мире<sup>6</sup>

**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 комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиволопиридином – клопидогрелем или тиклопидином (для таблеток 2,5 мг); – профилактика венозной тромбозболи (ВТЗ) у пациентов, подвергающихся большому ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях (для таблеток 10 мг); – для профилактики инсульта и системной тромбозболи у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (для таблеток 15/20 мг); – лечение тромбоза глубоких вен и тромбозболи легочной артерии и профилактика рецидивов ТТВ и ЭТЛА (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, аписабан, 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, лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку; **Дополнительно для таблеток 10 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 злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или

спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** – При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровоточивости, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов 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 тромбообразования; – У пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства); – У пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты могут значительно повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечения. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно. **Дополнительно для таблеток 2,5/15/20 мг:** Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие 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, кото-

рое 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 ИЛР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоизлияние десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, лихорадка, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), кровотечения после медицинской манипуляции (включая гемостерационную анемия и кровотечения из раны), избыточная гематома при ушибе, боли в конечностях, головокружение, головная боль, кровотечения из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию), повышение активности «печеночных» трансаминаз, поражение почек (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины), носовое кровотечение, кровохарканье, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экзима, 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 26.01.2017. **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., Amarencu P., Haas S. et al. XANTUS: A Real-World, Prospective, Observational Study of Patients Treated with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Eur Heart J. 2015; doi:10.1093/eurheartj/ehv466. 3. Tamayo S., Peacock F., Patel M. et al. Characterizing major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27,467 patients taking Rivaroxaban. Clin. Cardiol. 2015; 38(2): 63–8. 4. Xarelto® (rivaroxaban). Summary of Product Characteristics as approved by the European Commission. 5. Расчеты проводились на основе базы данных IMS Health Midas: объем продаж в 4 кв. 2016 г. 6. IMS MIDAS, Database: MonthlySales January 2017.

L.RU.MKT.06.2017.0295