

# Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

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

13(6)

2017

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

**Markers of Blood Pressure Phenotypes in Hypertensive Patients in Summer and Winter Seasons / Маркеры фенотипов артериального давления в летний и зимний период у больных артериальной гипертонией**

Предикторы риска геморрагических событий у пациентов с фибрилляцией предсердий

Фармакогенетическое тестирование для персонализации выбора антиагрегантов при ОКС

Приверженность к лечению у пациентов со стабильной ИБС

Частота сердечных сокращений и ее ассоциации с факторами риска

Динамика качества догоспитальной терапии пациентов с ОКС за прошедшие годы

Тиоловые изомеразы – возможная мишень для борьбы с тромбозами

Современные подходы к ведению пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с ИБС

Биомаркеры в практике лечения больных с сердечной недостаточностью

Курение как фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний

Теперь в Scopus

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

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

РФК

# 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 Добрининский переулок, д. 8,  
тел.: +7 (495) 987 1555, факс: +7 (495) 987 1556. [www.g-richter.ru](http://www.g-richter.ru)



ГЕДЕОН РИХТЕР

# 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, №6 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2017; v.13, N 6

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



**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. [@sticom.ru](mailto:Vasilyeva.I.V)

### Дизайн, верстка **Design, desktop publishing**

Меликян Т.Г. [T.G.Melikeyan@sticom.ru](mailto:T.G.Melikeyan@sticom.ru)

### Создание и поддержка сайта **Web site is supported by**

NEICON (лаборатория Elpub) [Elpub lab](http://Elpub.ru)

На платформе PKP OJS [Powered by PKP OJS](http://www.pkponline.org)

Номер подписан в печать 21 декабря 2017 г. Цена свободная.

© РПК, 2005-2017

© ООО «Столичная Издательская Компания», 2017

### Главный редактор

Бойцов С.А.

### Заместители главного редактора

Драпкина О. М.

Марцевич С. Ю.

Оганов Р.Г.

Шальнова С. А.

### Ответственный секретарь

Бутина Е.К.

### Выпускающий редактор

Лиштуа А. С.

### 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)

Дошицин В. Л. (Москва)

Задионченко В. С. (Москва)

Калинина А. М. (Москва)

Концевая А. В. (Москва)

Кутишенко Н. П. (Москва)

Кухарчук В. В. (Москва)

Лукьянин М. М. (Москва)

Мартынов А. И. (Москва)

Напалков Д.А. (Москва)

Небириձե Դ. Բ. (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)

Якусевич В. В. (Ярославль)

Якушин С. С. (Рязань)

### Редакционный совет

Адамян К. Г. (Ереван, Армения)

Вардас П. (Ираклион, Греция)

Виджайрагхаван Г. (Тируванантапурам, Индия)

Демария А. (Сан Диего, США)

Довгалевский П. Я. (Саратов, Россия)

Джусипов 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)

Попович М. И. (Кишинев, Молдова)

Пушка П. (Хельсинки, Финляндия)

Стаченко С. (Эдмонтон, Канада)

Фишман Б.Б. (Великий Новгород, Россия)

Цинамдзевришвили Б. В. (Тбилиси, Грузия)

Шалаев С. В. (Тюмень, Россия)

### Editor-in-Chief

Boytsov S.A.

### Deputies Editor-in-Chief

Drapkina O.M.

Martsevich S.Yu.

Oganov R.G.

Shalnova S.A.

### Executive Editor

Butina E.K.

### Managing Editor

Lishuta A. S.

### 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)

### Advisory Board

Adamyan K. G. (Erevan, Armenia)

Vardas P. (Heraklion, Greece)

Vijayaramaghavan G. (Thiruvananthapuram, India)

DeMaria A. (San Diego, USA)

Dovgalevsky P. Ya. (Saratov, Russia)

Dzhusipov A. K. (Almaty, Kazakhstan)

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)

Latifullin 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. B. (Veliky Novgorod, Russia)

Tsinamdzvirishvili 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 plagiat

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<b>Фенотипы артериального давления в летний и зимний период у больных артериальной гипертонией: внимание на скрытую незэффективность антагипертензивной терапии.</b>	
<b>Часть 2. Основные маркеры</b>	
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. ....	736
<b>Факторы, влияющие на летальный исход, у пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей</b>	
Сумин А.Н., Косова М.А., Медведева Ю.А., Щеглова А.В., Райх О.И., Макаров С.А., Артамонова Г.В., Барбашаш Л.С. ....	746
<b>Предикторы риска геморрагических событий у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих длительную терапию прямыми пероральными антикоагулянтами</b>	
Соколова А.А., Жиленко А.В., Царев И.Л., Уддин Л.Н., Напалков Д.А., Фомин В.В. ....	756
<b>Функциональное состояние микрососудистого русла кожи по данным лазерной допплеровской флюометрии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт</b>	
Золотовская И.А., Давыдкин И.Л., Федорович А.А., Драпкина О.М. ....	764
<b>Использование фармакогенетического тестирования по CYP2C19 для персонализации выбора антиагрегантов при остром коронарном синдроме в условиях реальной клинической практики</b>	
Ахметова А.И., Клейменова Е.Б., Сычев Д.А., Паршина О.В., Яшина Л.П. ....	771
<b>Оценка приверженности к лечению и факторов, влияющих на нее, у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при назначении никорандила</b>	
Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Акимова А.В., Воронина В.П., Лерман О.В., Гайсенок О.В., Гомова Т.А., Ежов А.В., Куимов А.Д., Либис Р.А., Матюшин Г.В., Митрошина Т.Н., Нечаева Г.И., Резник И.И., Скибицкий В.В., Соколова Л.А., Чесникова А.И., Добрынина Н.В., Якушин С.С. ....	776
<b>Вариабельность сердечного ритма, поздние потенциалы желудочков и турбулентность сердечного ритма как индикаторы коронарной реперфузии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST</b>	
Шиготарова Е.А., Душкина Е.В., Галимская В.А., Олейников В.Э. ....	787
<b>Субфракционный спектр apo B-содержащих липопroteинов в зависимости от достижения целевого уровня холестерина липопroteинов низкой плотности при приеме статинов у пациентов с коронарным атеросклерозом</b>	
Озерова И.Н., Метельская В.А., Гаврилова Н.Е. ....	794
<b>Факторы риска развития артериальной гипертонии в организованной когорте мужчин машиностроительного завода</b>	
Бритов А.Н., Тюпакова С.А., Елисеева Н.А., Мешков А.Н., Деев А.Д. ....	800
<b>КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ</b>	
<b>Кистозный медионекроз ствола легочной артерии как вероятная причина тромбоза ее ветвей</b>	
Болдуева С.А., Петрова В.Б., Данилова И.А. ....	806
<b>Острый инфаркт миокарда в отсутствии обструкции коронарных артерий – осложнение противоопухолевой терапии капецитабином</b>	
Коломиец Е.А., Курмуков И.А., Кашия Ш.Р., Бесова Н.С., Лимарева С.В., Сандромирская А.П. ....	813
<b>ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ</b>	
<b>Частота сердечных сокращений и ее ассоциации с основными факторами риска в популяции мужчин и женщин трудоспособного возраста</b>	
Шальнева С.А., Деев Д.А., Белова О.А., Гринштейн Ю.И., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Индукаева Е.В., Кулакова Н.В., Либис Р.А., Недогода С.В., Ротарь О.П., Толпаров Г.В., Трубачева И.А., Черных Т.М., Шабунова А.А., Бойцов С.А. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ ....	819

## CONTENTS

### ORIGINAL STUDIES

<b>Blood Pressure Phenotypes in Hypertensive Patients in Summer and Winter: Focus on Masked Uncontrolled Hypertension. Part 2. The main markers</b>	
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. ....	736
<b>Factors Influencing on the Mortality in Patients with Obliterating Diseases of Lower Limb Arteries</b>	
Sumin A.N., Kosova M.A., Medvedeva J.D., Shcheglova A.V., Rajh O.I., Makarov S.A., Artamonova G.V., Barbarash L.S. ....	746
<b>Predictors of the Risk of Hemorrhagic Events in Patients with Atrial Fibrillation Receiving Longterm Therapy with Direct Oral Anticoagulants</b>	
Sokolova A.A., Zhilenko A.V., Tsarev I.L., Uddin L.N., Napalkov D.A., Fomin V.V. ....	756
<b>Functional State of the Microcirculation of the Skin According to Laser Doppler Flowmetry in Patients with Atrial Fibrillation Who Underwent Cardioembolic Stroke</b>	
Zolotovskaya I.A., Davydkin I.L., Fedorovich A.A., Drapkina O.M. ....	764
<b>CYP2C19 Pharmacogenetic Testing for Personalization of Antiplatelet Therapy in Patients with Acute Coronary Syndrome in Routine Clinical Practice</b>	
Akhmetova A.I., Kleimenova E.B., Sychev D.A., Parshina O.V., Yashina L.P. ....	771
<b>Assessment of Adherence to Treatment and Factors Affecting It in Patients with Stable Ischemic Heart Disease during Therapy with Nicorandil</b>	
Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Kutishenko N.P., Akimova A.V., Voronina V.P., Lerman O.V., Gaisenok O.V., Gomova T.A., Ezhev A.V., Kuimov A.D., Libis R.A., Matyushin G.V., Mitroshina T.N., Nечаева G.I., Reznik I.I., Vitaliy V. Skibitsky V.V., Sokolova L.A., Chesnikova A.I., Dobrymina N.V., Yakushin S.S. ....	776
<b>Heart Rate Variability, Ventricular Late Potentials and Heart Rate Turbulence as Indicators of Coronary Reperfusion in ST Segment Elevation Myocardial Infarction</b>	
Shigotarova E.A., Dushina E.V., Galimskaya V.A., Oleynikov V.E. ....	787
<b>Subfraction Distribution of apo B-Containing Lipoproteins Depending on the Achievement of the Target Level of Low Density Lipoproteins under Statins Therapy in Patients with Coronary Atherosclerosis</b>	
Ozerova I.N., Metelskaya V.A., Gavrilova N.E. ....	794
<b>Risk Factors of Arterial Hypertension in Organized Cohort of Male Employees of the Machine Building Plant</b>	
Britov A.N., Tjupaeva S.A., Eliseeva N.A., Meshkov A.N., Deev A.D. ....	800
<b>NOTES FROM PRACTICE</b>	
<b>Cystic Medioneclerosis of Pulmonary Arterial Trunk as a Probable Cause of Thrombosis of its Branches</b>	
Boldueva S.A., Petrova V.B., Danilova I.A. ....	806
<b>Acute Myocardial Infarction in the Absence of Coronary Artery Obstruction – a Complication of Anticancer Therapy with Capecitabine</b>	
Kolomiets E.A., Kurmukov I.A., Kashya S.R., Besova N.S., Limareva S.V., Anna P. Sandomirskaia A.P. ....	813
<b>PREVENTIVE CARDIOLOGY AND PUBLIC HEALTH</b>	
<b>Heart Rate and its Association with the Main Risk Factors in the Population of Men and Women of Working Age</b>	
Shalnova S.A., Deev A.D., Belova O.A., Grinshtein Y.I., Duplyakov D.V., Efanov A.Y., Indukaeva E.V., Kulakova N.V., Libis R.A., Nedogoda S.V., Rotar O.P., Tolparov G.V., Trubacheva I.A., Chernykh T.M., Shabunova A.A., Boytsov S.A. on behalf of the participants of the ESSE-RF study ....	819

# Кораксан

Ивабрадин

Ивабрадин

# Всегда на шаг впереди



Уменьшает симптомы, увеличивает переносимость нагрузки при ИБС и ХСН<sup>1</sup>

## Снижает риск инфаркта миокарда при ИБС с дисфункцией левого желудочка<sup>1</sup>

## Улучшает прогноз при ХСН<sup>1</sup>

**Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)**  
Состав\*. Таблетки, покрытые оболочкой, содержащие каждая 5 мг или 7,5 мг ивабрадина гидрохлорида. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. Фармакотерапевтическая группа\*, Антиагнанальное средство, Показания к применению\*. Стабильная стеноокардия у пациентов с нормальным синусовым ритмом при непрерывности или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов, в комбинации с бета-адреноблокаторами при недекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокатора. Хроническая сердечная недостаточность: для снижения частоты раздражения сердечно-сосудистых осложнений (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации) в связи с усилением симптомов ХСН\* у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин. Способ применения и дозы\*. Кораксан® следует принимать внутрь 2 раза в сутки, утром и вечером во время приема пищи. Стабильная стенокардия. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки). В зависимости от терапевтического эффекта через 3-4 недели приема суточная доза препарата может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки). Если на фоне терапии препаратом Кораксан® ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин или у больного возникают симптомы, связанные с брадикардией, необходимо уменьшить дозу препарата Кораксан® (например, до 2,5 мг (по 1/2 таблетки по 7,5 мг) 2 раза в сутки). Если при снижении дозы препарата Кораксан® ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы выраженной брадикардии, то прием препарата следует прекратить. Противопоказания\*. Повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ препарата; брадикардия ЧСС в покое менее 60 уд/мин (до начала лечения); кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда; тяжелая артериальная гипертония (истолческое АД менее 90 мм рт.ст. и диастолическое АД менее 50 мм рт.ст.); тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); синдром слабости синусового узла; синдром аритмии блокады; нестабильная или острая сердечная недостаточность; наличие искусственного водителя ритма; нестабильная стеноокардия; атриовентрикулярная (AV) блокада II степени; одновременное применение с мышечными ингибиторами изоферментных систем цитохрома P450 3A4 (кетоконазол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов (克拉霉素, эритромицин) для приема внутрь, доказимазин, телитромицин, ингибиторами ВЧ-протеазы (недавний, ритонавир) и нефазонидом; беременность и период кормления грудью, женщины детородного возраста, не использующие соответствующих средств контрацепции (см. раздел "Противопоказания при беременности и в период лактации"); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата в данной возрастной группе не изучены); дефицит лактации, непрерывность лактации, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. С оговорностью\*. Препарат не рекомендуется пациентам с фиброзилиацией предсердий (мерцательной аритмии) или другими типами аритмии, связанными с функцией синусового узла, во время терапии следует проводить клиническое наблюдение за пациентами на предмет выявления фиброзилиации предсердий (пароксизмальной или постоянной). Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями внутрижелудочковой проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса и желудочковой дисси-коронарной ложнки) находятся под пристальным контролем; Кораксан® противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 60 уд/мин (см. раздел "Противопоказания"). Если на фоне терапии ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин или у пациентов возникают симптомы, связанные с брадикардией (такие как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия), необходимо уменьшить дозу препарата. Если при снижении дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, то прием препарата Кораксан® следует прекратить. Умеренное выраженная печеночная недостаточность (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), тяжелая почечная недостаточность (КК менее 15 мл/мин), врожденное удлинение интервала QT; одновременный прием лекарственных средств, удлиняющих интервал QT; прием умеренных ингибиторов изоферментов цитохрома СРУЗА4 и грецилупротивного сока; бессимптомная дисфункция почечной лежузды; хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA; атриовентрикулярная блокада II степени; недавно перенесенный инсульт; гипертоническая дегенерация сетчатки глаза (retinits pigmentosa); артериальная гипертония; одновременное применение с блокаторами "медленных" калиевых каналов (БМК), уремическими НС, такими как верапамил или дигитоксин. При возможности отсрочить плановую электрическую кардиоревитацию прием препарата Кораксан® следует прекратить за 24 часа до ее проведения. При изменении гипотензионной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, принимающих Кораксан®, требуется мониторинг АД через соответствующие интервалы времени. Взаимодействие с другими лекарственными средствами\*. Противопоказано: сильные ингибиторы изоферментов СРУЗА4, антибиотики группы макролидов (克拉霉素, эритромицин) для приема внутрь, доказимазин, телитромицин, ингибиторы ВЧ-протеазы (недавний, ритонавир) и нефазонид. Рекомендовано: с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT, умеренными ингибиторами изоферментов СРУЗА4 (дигитоксин, сок бересклета), Беременность и период лактации\*. Препарата Кораксан® противопоказан для применения при беременности и в период лактации. Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работы, требующие высокой концентрации и быстрой реакции\*. Возможное возникновение временного изменивания сознания и головной боли, снижение концентрации внимания и памяти, головокружение, кратковременное повышение АД. Необходимо отщепление сердце-желудочковых пучков Гиса, томография запора (фотоскопия). Часть пациентов при приеме препарата АВ-блокада I степени, желудочковые аритмии, повышенная концентрация креатинина в плазме крови, выраженная анионная АД. Особая пена: фиброзилиация предсердий, АВ-блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла. Неотложная частота: обморок, кожная сыпь, зуд, эритема, антигипертетический отек, крапивница, астма, повышенная утомляемость, недромгизм, дипlopия, удушье, зрачки, "Побуждающие движения". Особое внимание: изучение цветотипа пациентов.

Материал предназначен для специалистов

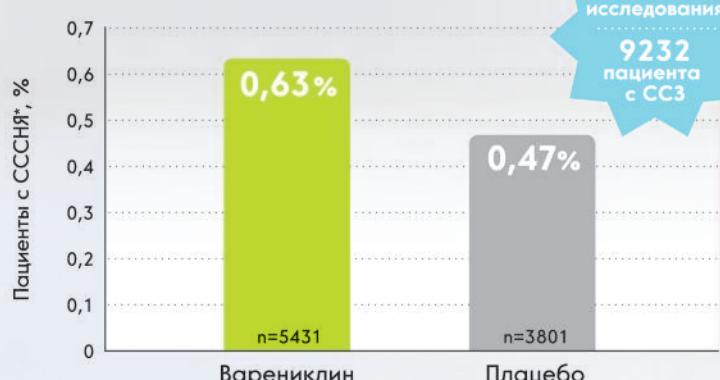
АО «Серьёзе»: Россия, 125047, Москва, ул. Лесная, д.7. Тел.: +7 495 9370700



- Единственный препарат для лечения никотиновой зависимости не имеющий ограничений в применении у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями<sup>1</sup>
- Оказывает двойной эффект: уменьшает тягу к курению и смягчает «симптомы отмены»<sup>1</sup>
- Имеет высокие показатели эффективности и безопасности, в том числе у пациентов с сердечно-сосудистой патологией<sup>2-6</sup>

**БЕЗОПАСНОСТЬ ЧАМПИКСА  
СОПОСТАВИМА С ПЛАЦЕБО У ПАЦИЕНТОВ  
С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ<sup>6</sup>**

Δ=0,27%, p=0,15



22  
исследования  
9232  
пациента  
с CCS

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЧАМПИКСА  
У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ<sup>4</sup>**



39 центров  
714 пациентов  
с CCS  
15 стран

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

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Чампикс® от 07.08.2015. 2. Vadasz I. The first Hungarian experiences with varenicline to support smoking cessation. Medicina Thoracalis LXII, 1. February 2009: 1-9. 3. Thomas K.H. et al. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: systematic review and meta-analysis. BMJ 2015 350 h1109 doi: 10.1136/bmj.h1109. 4. Rigotti N.A. et al. Efficacy and Safety of Varenicline for Smoking Cessation in Patients with Cardiovascular Disease: A Randomized Trial. Poster presented at the 58th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology (ACC), March 29-31, 2009; Orlando, FL, USA. 5. Tashkin D.P. et al. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. Chest. 2011 Mar; 139(3): 591-9. 6. Prochaska J.J., Hilton J.F. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012 May 4;344:e2856. doi: 10.1136/bmj.e2856. \*CCСНЯ – симптоматические сердечно-сосудистые нежелательные явления.

# ЛЕЧЕНИЕ ХСН И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

**Инспра®**  
эплерон®  
снижает риск,  
сохраняет жизнь!

При  
постинфарктной  
сердечной  
недостаточности<sup>1</sup>

А теперь и при  
хронической сердечной  
недостаточности<sup>1</sup>,  
добавь Инспру,  
сохрани жизнь!

## МОЖНО ЛИ СДЕЛАТЬ БОЛЬШЕ?

— **Инспра® – первый селективный блокатор  
рецепторов альдостерона в России<sup>1-3</sup>:**

- Улучшает прогноз выживаемости
- Снижает риск смертности
- Уменьшает возможную частоту госпитализаций

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ИНСПРА®<sup>1</sup>

Торговое название: Инспра®.

Международное непатентованное название: эплеронен.

Фармакологические свойства: эплеронен обладает высокой селективностью в отношении минералокортикоидных рецепторов у человека в отличие от глюкокортикоидных, прогестероновых и андрогенных рецепторов и препятствует связыванию минералокортикоидных с альдостероном – ключевым гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), который участвует в регуляции артериального давления (АД) и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Показания к применению: *Инфаркт миокарда:* в дополнении к стандартной терапии, с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов со стабильной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса ≥ 40%) и клиническими признаками сердечной недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда. *Хроническая сердечная недостаточность:* в дополнение к стандартной терапии, с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II функционального класса по классификации NYHA, при дисфункции левого желудочка (фракция выброса ≤ 35%).

Противопоказания: повышенная чувствительность к эплеронену или другим компонентам препарата, клинических проявлений гипертензии, содержание калия в сыворотке крови в начале лечения > 5.0 ммоль/л, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) < 30 мл/мин), тяжелая печеночная недостаточность

точность (более 9 баллов по классификации Чайлд-Пью), одновременный прием калийсберегающих диуретиков или мощных ингибиторов изофермента СУР3A4, например, итаконазола, кетоконазола, ритонавира, кларитромицина, телитромицина и нефазодона, редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы-лактозы; опыт применения препарата у детей в возрасте до 18 лет нет, поэтому его назначение пациентам этой возрастной группы не рекомендуется.

С осторожностью: сахарный диабет 2 типа и микроАЛВ-мунтурия; пожилой возраст; нарушения функции почек (НК < 50 мл/мин); одновременное применение эплеронена и ингибиторов АПФ или антиагонистов рецепторов ангиотензина II; синтетических ингибиторов изофермента СУР3A4; препаратов, содержащих литий; циклоспорина или тиклоримуса; дигоксина и варфарина в дозах, близких к максимальным терапевтическим. Не следует применять тройную комбинацию ингибитора АПФ и антиагонистов рецепторов ангиотензина II с эплероненом.

Способ применения и дозы: внутрь, независимо от приема пищи. Стартовая доза 25 мг один раз в сутки, титрация через 4 недели с учетом концентрации калия в сыворотке крови до 50 мг один раз в сутки. Применение при беременности и в период грудного вскармливания: Сведения о применении препарата у беременных нет. Препарат следует применять с осторожностью и только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери значительно превышает возможный риск для плода/ребенка. Возможные нежелательные эффекты эплеронена на новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, неизвестны, поэтому целесообразно

или прекратить кормление грудью, или отменить препарат, в зависимости от его важности для матери.

Побочное действие: Наиболее частые нежелательные явления, которые могли быть связаны с лечением: гиперплазия, гипотрицидеридемия, дегидратация, гиперхолестеринемия, обморок, головокружение, инфаркт миокарда, выраженное снижение АД, кашель, диффузный звон, затор, кожный зуд, судороги в икроножных мышцах, миоклонии, скелетные боли, нарушение функций почек.

Форма выпуска: Таблетки, покрытые оболочкой 25 мг или 50 мг по 14 таблеток в блистере, по 2 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке, По 10 таблеток в блистере, по 2, 3, 5, 10 или 20 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Срок годности: 3 года.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Инспра.

Литература

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Инспра®, ЛСР-004052/10-301116

2. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-2

3. Zannad F, et al; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011 Jan 6;364(1):11-21.





# Кординик®

никорандил

Активатор калиевых каналов, антиангиальное средство

## Европейский стандарт здравья

- профилактика приступов стенокардии
- купирование приступов
- кардиопротективное действие
- улучшение прогноза ИБС



[www.nicorandil.ru](http://www.nicorandil.ru)



ПИК-Фарма

Никорандил включен в рекомендации:

- ✓ «Стабильная ишемическая болезнь сердца» Минздрав РФ, 2016
- ✓ «Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике», класс рекомендаций I, уровень доказательств В
- ✓ «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика»

**СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ  
ФАРМАКОТЕРАПИИ**

Оценка динамики качества догоспитальной терапии больных с острым коронарным синдромом за прошедшие годы: сравнение регистров ЛИС-1 и ЛИС-3

Семенова Ю.В., Загребельный А.В., Кутиненко Н.П., Гинзбург М.Л., Марцевич С.Ю. .... 827

**ИННОВАЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ**

Тиоловые изомеразы – возможная мишень для борьбы с тромбозами  
Грибкова И.В., Давыдовская М.В. .... 835

**ТОЧКА ЗРЕНИЯ**

Артериальная гипертония в сочетании с избыточной массой тела и ожирением. Возможности комбинации амлодипина и лизиноприла. Часть 2. Антигипертензивные и органопротективные эффекты фиксированной комбинации амлодипина/лизиноприла у больных с артериальной гипертонией в сочетании с избыточной массой тела и ожирением

Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Копченов И.И., Фомина В.М. .... 841

Особенности ведения пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца: современные подходы

Напалков Д.А., Соколова А.А. .... 851

Фибрилляция предсердий и хроническая сердечная недостаточность: практические аспекты и дискуссионные вопросы рациональной фармакотерапии

Бунин Ю.А., Миклишанская С.В. .... 856

Интеграция биомаркеров в практику лечения больных с сердечной недостаточностью: роль определения уровня натрийуретических пептидов в крови

Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. .... 863

Курение как фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний: распространенность, влияние на прогноз, возможные стратегии прекращения курения и их эффективность.

Часть 1. Распространенность курения и влияние на прогноз

Остроумова О.Д., Извеков А.А., Воеводина Н.Ю. .... 871

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**

Роль карведилола в предотвращении апоптоза кардиомиоцитов при остром инфаркте миокарда

Закирова А.Н., Гарифуллин Б.Н., Закирова Н.Э. .... 880

**ЮБИЛЕЙ**

В центре внимания врача должен быть человек, а не технологии.

Интервью академика Р.Г. Оганова

Долгушина Н.В. .... 885

Павлу Яковлевичу Довгалевскому 70 лет! .... 888

**ИНФОРМАЦИЯ**

Распространенность гиперурикемии среди пациентов с метаболическим синдромом: результаты исследования в реальной клинической практике.

Интервью профессора Д.В. Небиридзе

Долгушина Н.В. .... 889

Всероссийская научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» 17-19 мая 2018 г., Москва

Информационное письмо .... 891

Указатель статей, опубликованных в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» в 2017 г. .... 892

Подписка на журнал .... 895

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

Assessment of Changes in Quality of Prehospital Treatment of Patients with Acute Coronary Syndrome in the Last Few Years: LIS-1 vs LIS-3 Registries

Semenova Y.V., Zagrebelny A.V., Kutishenko N.P., Ginzburg M.L., Martsevich S.Y. .... 827

**INNOVATIVE CARDIOLOGY**

Thiol Isomerasases – a Possible Target for Thrombosis Control  
Gribkova I.V., Davydovskaya M.V. .... 835

**POINT OF VIEW**

Arterial Hypertension in the Presence of Overweight and Obesity. The Capabilities of Amlodipine and Lisinopril Combination. Part 2. Antihypertensive and Organoprotective Effects of Amlodipine/Lisinopril Fixed-Dose Combination in Patients with Arterial Hypertension in the Presence of Overweight and Obesity

Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Kopchjonov I.I., Fomina V.M. .... 841

Features of Management of Patients with Hypertension in Combination with Ischemic Heart Disease: Modern Approaches

Napalkov D.A., Sokolova A.A. .... 851

Atrial Fibrillation and Chronic Heart Failure: Practical Aspects and Discussion Issues of Rational Pharmacotherapy

Bunin Y.A., Miklishanskaya S.V. .... 856

Integration of Biomarkers into the Practice of Treating Patients with Heart Failure: the Role of Determining the Blood Level of Natriuretic Peptides

Gilyarevskiy S.R., Golshmid M.V., Kuzmina I.M. .... 863

Smoking as a Risk Factor of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases: Prevalence, Impact on Prognosis, Possible Smoking Cessation Strategies and their Effectiveness.

Part 1. Smoking Prevalence and Impact on Prognosis  
Ostroumova O.D., Izvekov A.A., Voevodina N.Y. .... 871

**CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY**

The Role of Carvedilol in the Prevention of Cardiomyocyte Apoptosis Caused by Acute Myocardial Infarction  
Zakirova A.N., Garifullin B.N., Zakirova N.E. .... 880

**JUBILEE**

Individual, not technology, should be in the center of doctor's attention.

Interview of Academician R.G. Oganov  
Dolgushina N.V. .... 885

Pavel Ya. Dovgalevsky is 70 years old! .... 888

**INFORMATION**

Prevalence of Hyperuricemia among Patients with Metabolic Syndrome: Results of the Study in Real Clinical Practice.

Interview of Professor D.V. Nebiридзе  
Dolgushina N.V. .... 889

All-Russian Scientific and Practical Conference "Non-Communicable Diseases and Public Health in Russia" May 17-19, 2018, Moscow

Information letter .... 891

Index of the Papers Published in the "Rational Pharmacotherapy in Cardiology" Journal in 2017 .... 892

Subscription to the journal .... 895

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

### Part 2. The main markers

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. 10-3, Moscow, 101990 Russia

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

**Background.** Seasonal variability of cardiovascular morbidity and mortality emphasizes the need for the development of new preventive approaches. One of them could be early diagnostics of the unfavorable blood pressure (BP) phenotypes.

**Aim.** To evaluate markers of the masked uncontrolled hypertension (MUH) phenotype in winter and summer in ambulatory treated hypertensive patients.

**Material and methods.** We selected patients from the database (n=477; Ivanovo and Saratov residents) according to the following criteria: regular antihypertensive treatment (AHT), clinical BP<140/90 mm Hg, available clinical and ambulatory BP monitoring (ABPM) data both in winter and summer (MUH and "optimal AHT effect" phenotypes).

**Results.** The patients with MUH in Ivanovo had a significantly higher body mass index in comparison with patients with optimal AHT effect in winter ( $29.1 \pm 4.4 \text{ kg/m}^2$  vs  $27.3 \pm 3.4 \text{ kg/m}^2$ ;  $p < 0.01$ ), and a higher level of clinical BP. Similar differences were found for clinical heart rate (HR), orthostatic BP and HR. These patients with MUH in summer had significantly higher values of clinical BP and orthostatic systolic BP. In Saratov patients, the MUH phenotype in winter was characterized by a higher prevalence in men (56% vs 38%;  $p < 0.05$ ), a relatively high body height and weight vs these in patients with optimal AHT effect. Similar to the patients from Ivanovo, Saratov patients with MUH in winter had higher clinical and orthostatic BP levels compared to patients with optimal AHT effect. In summer, Saratov patients with MUH had significantly higher body mass index, clinical BP, orthostatic HR and systolic BP.

In multivariate analysis, MUH was associated with male sex ( $p < 0.05$ ), obesity Stage 1 ( $p < 0.05$ ) and Stage 2 ( $p < 0.01$ ), and diastolic BP in orthostasis (in particular, diastolic BP  $\geq 85 \text{ mmHg}$ ;  $p < 0.0001$ ). No significant associations were observed for season, city, and other selected factors.

**Conclusion.** According to our study ABPM could be useful for "unmasking" of the probable MUH both in winter and in summer in patients with target clinical BP on AHT who are obese, have orthostatic diastolic BP  $\geq 85 \text{ mmHg}$  and especially in men. Further studies in this area are required, in particular the assessment of the prognostic value of the seasonal dynamics and interrelation of clinical and ambulatory BP.

**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 2. The main markers. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(6):736-745. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-736-745

### Фенотипы артериального давления в летний и зимний период у больных артериальной гипертонией: внимание на скрытую неэффективность антигипертензивной терапии. Часть 2. Основные маркеры

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 Кошелевская<sup>1</sup>, Екатерина Николаевна Белова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины. Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии. Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Сезонная вариабельность сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности обуславливает необходимость разработки новых профилактических подходов, одним из которых может быть своевременная диагностика неблагоприятных фенотипов артериального давления (АД).

**Цель.** Оценить маркеры фенотипа «скрытая неэффективность лечения артериальной гипертонии» (СНЛ АГ) в зимний и летний периоды у амбулаторных пациентов, получающих регулярную антигипертензивную терапию (АГТ).

**Материал и методы.** Из базы данных амбулаторных пациентов, обследованных в Иваново и Саратове (n=477), отобраны больные с клиническим АД <140/90 мм рт.ст. на регулярной АГТ и наличием показателей клинического АД и суточного мониторирования АД (СМАД) в зимний и летний период (фенотипы «оптимальный эффект АГТ» и СНЛ АГ).

**Результаты.** Пациенты Иваново со СНЛ АГ по сравнению с пациентами с эффективной АГТ зимой имели значимо более высокие: индекс массы тела ( $29.1 \pm 4.4 \text{ кг}/\text{м}^2$  против  $27.3 \pm 3.4 \text{ кг}/\text{м}^2$ ;  $p < 0.01$ ), клиническое АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС), АД и ЧСС в ортостазе. Летом у пациентов Иваново со СНЛ АГ значимо более высокими были только значения клинического АД и систолического АД в ортостазе. В Саратове среди пациентов со СНЛ АГ зимой было больше мужчин (56% против 38%;  $p < 0.05$ ), лиц относительно высокого роста и большей массы тела по сравнению с нормотониками на лечении. Так же, как пациенты из Иваново, пациенты Саратова со СНЛ АГ зимой имели бо-

лее высокое клиническое АД и АД в ортостазе, чем нормотоники. Летом пациенты Саратова со СНЛ АГ характеризовались статистически значимо более высокими индексом массы тела, клиническим АД и ЧСС, систолическим АД в ортостазе. В многофакторном анализе СНЛ АГ ассоциировалась с мужским полом ( $p<0,05$ ), ожирением 1 ст. ( $p<0,05$ ) и 2 ст. ( $p<0,01$ ), уровнем диастолического АД в ортостазе (особенно диастолическим АД  $\geq 85$  мм рт.ст.;  $p<0,0001$ ); сезон, город и ряд других факторов оказались статистически не значимы.

**Заключение.** При целевом клиническом АД на фоне АГ у больных с ожирением, диастолическим АД в ортостазе  $\geq 85$  мм рт.ст. целесообразно СМАД для выявления вероятной СНЛ АГ, как зимой, так и летом, особенно у мужчин. Необходимы дальнейшие исследования проблемы, в первую очередь, оценка прогностической значимости сезонной динамики клинического и амбулаторного АД, а также их соотношения.

**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., Кошелевская Я.Н., Белова Е.Н. Фенотипы артериального давления в летний и зимний период у больных артериальной гипертонией: внимание на скрытую неэффективность антигипертензивной терапии. Часть 2. Основные маркеры. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(6): 736-745. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-736-745

\*Corresponding Author: msmirnova@gnicpm.ru

Received / Поступила: 31.08.2017

Accepted / Принята в печать: 12.09.2017

Seasonal variability of blood pressure (BP) [1-5] and its phenotypes [6], cardiovascular morbidity and mortality [7-14] emphasize the need of more exact assessment of clinical and ambulatory BP interrelations in treated hypertensive patients. This approach should result in risk reduction of hypertension complications. The masked uncontrolled hypertension phenotype being associated with 2-fold cardiovascular risk increase as compared to patients with effective antihypertensive treatment (AHT; normotension in treated hypertensive patients or optimal AHT effect) [15] is the problem in diagnostics and management of these patients because the ambulatory BP level is only elevated, while clinical (office) BP does not exceed threshold values and may be even optimal. According to the ESH guidelines (2013; part 3.1.4) suspected masked hypertension (or, more precisely, the «masked phenomena», which include the masked hypertension per se and masked uncontrolled hypertension) is one of the two main indications for ambulatory BP monitoring [16]. The guidelines also point out the two main markers of masked hypertension – high normal BP and normal clinical BP in the presence of target organ damage or high total cardiovascular risk. If we take into account these markers we can conclude that the majority of treated hypertensive patients with clinical BP less than 140 and 90 mm Hg would need ambulatory BP control as most of them already have the target organ damage or high cardiovascular risk. The additional assessment of factors associated with isolated ambulatory BP increase, which are listed in the part 6.2 of the ESH guidelines (2013; young age, male sex, smoking, alcohol consumption, physical activity and others), extends a cohort of patients with

Сезонная вариабельность показателей [1-5] и фенотипов артериального давления (АД) [6], сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [7-14] обуславливают необходимость разработки подходов для лучшего учета соотношения клинического и амбулаторного АД у больных, получающих антигипертензивную терапию (АГ) с целью более оптимального снижения риска осложнений артериальной гипертонии (АГ). Наибольшие трудности в диагностике и определении тактики ведения представляет фенотип со скрытой неэффективностью лечения АГ, который ассоциирован с двукратным увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с риском пациентов, получающих эффективную АГ (нормотония на лечении или оптимальный эффект АГ) [15]. Это связано с тем, что заподозрить наличие такого фенотипа довольно сложно – повышенено только амбулаторное АД, клиническое (офисное) АД не превышает пороговые значения и может быть оптимальным. Согласно рекомендациям ESH (2013 г.; раздел 3.1.4), подозрение на скрытую АГ (точнее, на «masked phenomena», включающие скрытую АГ как таковую и скрытую неэффективность лечения АГ) является одним из двух основных показаний для оценки амбулаторного АД [16]. Там же перечислены два основных маркера скрытой АГ – высокое нормальное АД либо нормальное клиническое АД при наличии поражения органов-мишеней АГ или высокого общего сердечно-сосудистого риска. С учетом данных маркеров большинство больных АГ, получающих АГ и имеющих клиническое АД меньше 140 и 90 мм рт.ст., будут нуждаться в контроле амбулаторного АД, поскольку многие из них уже имеют поражение органов-мишеней АГ или высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Дополнительный учет факторов, перечисленных в разделе 6.2 рекомендаций ESH (2013), связанных с изолированным повышением амбулаторного АД (молодой возраст, мужской пол, курение,

achieved target clinical BP who need of 24-h BP monitoring and/or BP self-control. Besides that, seasonal variations of BP and possible seasonal changes in BP phenotype in some patients may expand the list of indications for ambulatory BP measurements and BP self-control.

The aim of the study: to evaluate markers of the "masked uncontrolled hypertension" phenotype in winter and in summer in treated hypertensive patients.

## Material and methods

We used the database of the "Seasonal changes of hemodynamic parameters in patients with controlled arterial hypertension and high normal BP in two regions of the Russian Federation with different climatic characteristics" study developed in the National Medical Research Center for Preventive Medicine in 2012-2014 years. The database includes ambulatory patients with clinical BP <160/100 mm Hg (n=1762). We selected patients in accordance with the following criteria: regular AHT, availability of both winter and summer clinical BP measurements and 24-h BP monitoring results (n=477). A total of 232 of them were examined in Ivanovo (relatively cold region; age 53.5±9.3 years, 28% of men, clinical BP at the first visit 121.7±7.9 mm Hg, hypertension duration 4.6±6.3 years) and 245 patients in Saratov (relatively hot region; age 58.3±10.6 years, 56.3% of men, clinical BP at the first visit 127.5±14.9 mm Hg, hypertension duration 9.2±9.2 years, p<0.0001 vs this in patients from Ivanovo). Patients with achieved target clinical BP (<140/90 mm Hg), i.e. those with «optimal AHT effect» (normotension in treated patients) and «masked uncontrolled hypertension» phenotypes were selected for comparison from both subgroups. Factors which were predictive to distinguish patients with masked uncontrolled hypertension from those with optimal AHT effect were considered the masked uncontrolled hypertension markers. The more detailed study protocol was described in the first part of this article [6].

*Statistical analysis.* The data were analyzed using the «SPSS, v21» program (IBM Inc., USA). The following methods of descriptive statistics were used: estimation of incidence rates, mean values, standard deviations and standard errors. Quantitative variables distribution was analyzed for compliance with the normal law. Qualitative variables were assessed by the correlation analysis (the type Pearson and Spearman correlations). For evaluation of differences in quantitative variables the ANOVA analysis was used. Logistic regression analysis was performed to reveal

употребление алкоголя, физическая активность и другие), еще больше расширяет контингент пациентов с достигнутым целевым клиническим АД, нуждающихся в амбулаторных методах его измерения [суточное мониторирование АД (СМАД) и/или самоконтроль АД]. Кроме того, сезонные колебания показателей и возможные изменения фенотипа АД у некоторых пациентов могут вносить вклад в перечень показаний для СМАД и самоконтроля АД.

Цель исследования: оценить маркеры фенотипа «скрытая неэффективность лечения АГ» в зимний и летний периоды у амбулаторных пациентов, получающих регулярную АГТ.

## Материал и методы

Из базы данных исследования «Сезонные изменения гемодинамических параметров у больных с контролируемой АГ и высоким нормальным АД в двух регионах Российской Федерации с различными климатическими характеристиками», созданной в Национальном медицинском исследовательском центре профилактической медицины в 2012-2014 гг., в которую включали амбулаторных пациентов с клиническим АД <160/100 мм рт.ст. (n=1762), отобраны больные АГ по критериям: наличие регулярной АГТ, показателей клинического АД и СМАД как в зимний, так и летний период (n=477). Из них 232 обследованных в Иваново (относительно холодный регион; возраст 53,5±9,3 лет, мужчин 28%, клиническое АД на первом визите 121,7±7,9 мм рт.ст., длительность АГ 4,6±6,3 лет) и 245 – в Саратове (относительно жаркий регион; возраст 58,3±10,6 лет; мужчин 56,3%, клиническое АД на первом визите 127,5±14,9 мм рт.ст., длительность АГ 9,2±9,2 лет; p<0,0001 по сравнению с Иваново). Для сравнения из обеих подгрупп отбирали пациентов с достигнутым целевым клиническим АД (<140/90 мм рт.ст.), т.е. с фенотипами «оптимальный эффект АГТ» (нормотония на лечении, эффективная АГТ) и «скрытая неэффективность лечения АГ». Под маркерами фенотипа «скрытая неэффективность лечения АГ» подразумевали факторы, статистически значимо отличающие этих больных от пациентов с оптимальным эффектом АГТ. Подробнее протокол исследования описан в 1-й части статьи [6].

*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 статистической значимости различий количественных переменных использовался дисперсионный анализ (ANOVA). Для выявления независимых факторов, ассоциированных с фенотипом АД, был применен метод логистической регрессии.

independent factors associated with BP phenotype. Indices were presented as mean values (M) with respective standard deviation (SD). The differences were considered statistically significant when  $p < 0.05$ .

## Results

A total of 208 patients (89.7%) examined in Ivanovo ( $n=232$ ) had achieved target clinical BP (<140 and 90 mm Hg) in winter and 217 patients (93.5%) – in summer (Table 1). The two-thirds of these patients had masked uncontrolled hypertension in both seasons.

A total of 141 patients (57.5%) examined in Saratov ( $n=245$ ) had achieved target clinical BP (<140 and 90 mm Hg) in winter and 174 patients (80.0%) – in summer (Table 2). However more than half of them in winter and 80% in summer had masked uncontrolled hypertension (seasonal differences in BP phenotypes were statistically significant,  $p < 0.0001$  [6]).

Comparative analysis of markers of the optimal AHT effect and masked uncontrolled hypertension phenotypes revealed no differences in such patients'

Показатели приведены в виде средних величин (M) с соответствующим стандартным отклонением (SD). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0.05$ .

## Результаты

Среди обследованных в Иваново ( $n=232$ ) целевое клиническое АД (<140 и 90 мм рт.ст.) было у 208 пациентов (89,7%) зимой и у 217 (93,5%) летом (табл. 1). У 2/3 пациентов отмечалась скрытая неэффективность лечения АГ в оба сезона.

Среди обследованных в Саратове ( $n=245$ ) целевое клиническое АД (<140 и 90 мм рт.ст.) было у 141 пациента (57,5%) зимой и у 174 (80,0%) летом (табл. 2). При этом из них более половины зимой и 80,0% летом имели скрытую неэффективность лечения АГ (сезонная динамика фенотипов АД была значима,  $p < 0.0001$  [6]).

Сравнительный анализ маркеров фенотипов с эффективной АГТ и скрытой неэффективностью лечения АГ не выявил различий по таким характеристикам пациентов, как возраст, курение, потребление алкоголя и соли, социальный статус, переносимость процедуры СМАД и другим. В то же время пациенты Иваново со скрытой неэффективностью лечения АГ в зимний период имели более высокий индекс массы тела (ИМТ) по сравнению с пациентами с

**Table 1. BP phenotypes in winter and in summer in treated hypertensive patients with achieved target clinical BP, Ivanovo ( $n=232$ )**

Таблица 1. Фенотипы АД зимой и летом у пациентов с достигнутым целевым клиническим АД на фоне антигипертензивной терапии, Иваново ( $n=232$ )

Season / Сезон	Optimal AHT effect Оптимальный эффект АГТ	Masked uncontrolled hypertension Скрытая неэффективность АГТ	Total Всего
Winter / Зима, $n$ (%)	64 (30.8 <sup>a</sup> )	144 (69.2 <sup>a</sup> )	208 (89.7)
Summer / Лето, $n$ (%)	69 (31.8 <sup>a</sup> )	148 (68.2 <sup>a</sup> )	217 (93.5)

<sup>a</sup>Percent of patients with target clinical BP (<140 and 90 mm Hg)

There were no significant differences in BP phenotypes prevalence in winter and in summer

AHT – antihypertensive treatment, BP – blood pressure

<sup>a</sup>Указан процент от количества пациентов с целевым клиническим АД (<140 и 90 мм рт.ст.)

Значимых различий в частоте фенотипов АД зимой и летом нет

АД – артериальное давление, АГТ – антигипертензивная терапия

**Table 2. BP phenotypes in winter and in summer in treated hypertensive patients with achieved target clinical BP, Saratov ( $n=245$ )**

Таблица 2. Фенотипы АД зимой и летом у пациентов с достигнутым целевым клиническим АД на фоне антигипертензивной терапии, Саратов ( $n=245$ )

Season / Сезон	Optimal AHT effect Оптимальный эффект АГТ	Masked uncontrolled hypertension Скрытая неэффективность АГТ	Total Всего
Winter / Зима, $n$ (%)	62 (44.0 <sup>a</sup> )	79 (56.0 <sup>a</sup> )	141 (57.5)
Summer / Лето, $n$ (%)	51 (29.9 <sup>a</sup> )***	123 (70.1 <sup>a</sup> )***	174 (80.0)

<sup>a</sup>Percent of patients with target clinical BP (<140 and 90 mm Hg)

\*\*\* $p < 0.0001$  as compared to BP phenotype prevalence in winter

AHT – antihypertensive treatment, BP – blood pressure

<sup>a</sup>Указан процент от количества пациентов с целевым клиническим АД (<140 и 90 мм рт.ст.)

\*\*\* $p < 0.0001$  при сравнении с частотой фенотипа АД зимой

АД – артериальное давление, АГТ – антигипертензивная терапия

characteristics as age, smoking, alcohol and salt consumption, social status, tolerability for the ambulatory BP monitoring procedure and others. At the same time the patients with masked uncontrolled hypertension examined in Ivanovo as compared to those with optimal AHT effect in winter had higher body mass index (BMI;  $29.1 \pm 4.4$  vs  $27.3 \pm 3.4$  kg/m<sup>2</sup>, respectively;  $p < 0.01$ ), clinical systolic BP (SBP;  $123.8 \pm 7.9$  vs  $118.8 \pm 7.7$  mm Hg, respectively;  $p = 0.0001$ ), and similar differences in clinical diastolic BP (DBP), heart rate (HR) and in orthostatic BP and HR (Table 3). The Ivanovo patients with masked uncontrolled hypertension in summer had significantly higher only clinical BP and orthostatic SBP vs the patients with optimal AHT effect (Table 3). The patients with effective AHT had optimal mean values of clinical BP and orthostatic BP (<120 and 80 mm Hg), while patients with masked uncontrolled hypertension demonstrated these BP parameters above optimal levels but less than the lower limit of high normal BP.

The patients with masked uncontrolled hypertension as compared to effectively treated ones examined in Saratov in winter were predominantly men (56 vs 38%, respectively;  $p < 0.05$ ), persons with relatively high height ( $170.2 \pm 9.2$  vs  $165.7 \pm 8.7$  cm, respectively;  $p < 0.01$ ) and larger weight ( $80.3 \pm 12.3$  vs  $72.8 \pm 12.8$  kg, respectively;  $p < 0.001$ ; Table 4). At the same time there were no differences in BMI. We can suppose that the differences in height and weight may be due to the high frequency of males among the patients with isolated increase in ambu-

эффективной АГТ ( $29.1 \pm 4.4$  против  $27.3 \pm 3.4$  кг/м<sup>2</sup>, соответственно;  $p < 0.01$ ); более высокий уровень клинического систолического АД (САД) ( $123.8 \pm 7.9$  против  $118.8 \pm 7.7$  мм рт.ст., соответственно;  $p = 0.0001$ ), аналогичные различия в уровне клинического диастолического АД (ДАД), частоте сердечных сокращений (ЧСС) и показателях АД и ЧСС в ортостазе (табл. 3). В летний период у пациентов Иваново со скрытой неэффективностью лечения АГ статистически значимо более высокими были только показатели клинического АД и САД в ортостазе (табл. 3). Самые значения клинического АД и АД, измеренного в ортостазе, у пациентов с эффективной АГТ в среднем были оптимальными (<120 и 80 мм рт.ст.), а у больных со скрытой неэффективностью лечения АГ – выше оптимальных значений, но не достигали даже нижней границы высокого нормального АД.

Среди обследованных в Саратове у пациентов со скрытой неэффективностью лечения АГ по сравнению с пациентами, получавшими эффективную АГТ, в зимний период было больше мужчин (56 против 38%, соответственно;  $p < 0.05$ ), лиц относительно высокого роста ( $170.2 \pm 9.2$  против  $165.7 \pm 8.7$  см, соответственно;  $p < 0.01$ ) и большей массы тела ( $80.3 \pm 12.3$  против  $72.8 \pm 12.8$  кг, соответственно;  $p < 0.001$ ; табл. 4). При этом по величине ИМТ разницы не отмечено. Можно полагать, что отличия по росту и весу, по-видимому, обусловлены преобладанием мужчин среди пациентов с изолированным повышением амбулаторного АД. Так же, как и пациенты из Иваново, пациенты Саратова со скрытой неэффективностью лечения зимой имели более высокий уровень клинического АД чем пациенты с оптимальным эффектом АГТ ( $125.2 \pm 9.6$ / $75.6 \pm 7.4$  против  $121.0 \pm 10.9$ / $70.5 \pm 8.3$  мм

**Table 3. Statistically significant differences between the patients with optimal AHT effect and those with masked uncontrolled hypertension, Ivanovo**

**Таблица 3. Значимые отличия между пациентами с эффективной антигипертензивной терапией и скрытой неэффективностью лечения АГ, Иваново**

Parameter / Параметр	Optimal AHT effect Оптимальный эффект АГТ	Masked uncontrolled hypertension Скрытая неэффективность АГТ	<b>p</b>
Winter Зима	BMI, kg/m <sup>2</sup> / ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$27.3 \pm 3.4$	$<0.01$
	Clinical SBP, mm Hg / Клиническое САД, мм рт.ст.	$118.8 \pm 7.7$	$0.0001$
	Clinical DBP, mm Hg / Клиническое ДАД, мм рт.ст.	$71.0 \pm 5.8$	$<0.0001$
	Clinical HR, bpm / Клиническая ЧСС, уд. в мин	$70.1 \pm 11.0$	$<0.05$
	Orthostatic SBP, mm Hg / САД в ортостазе, мм рт.ст.	$118.7 \pm 9.0$	$<0.001$
	Orthostatic DBP, mm Hg / ДАД в ортостазе, мм рт.ст.	$73.7 \pm 8.2$	$<0.001$
Summer Лето	Orthostatic HR, bpm / ЧСС в ортостазе, уд. в мин	$72.7 \pm 12.2$	$<0.05$
	Clinical SBP, mm Hg / Клиническое САД, мм рт.ст.	$117.3 \pm 9.7$	$<0.0001$
	Clinical DBP, mm Hg / Клиническое ДАД, мм рт.ст.	$70.6 \pm 6.5$	$<0.0001$
	Orthostatic SBP, mm Hg / САД в ортостазе, мм рт.ст.	$119.3 \pm 10.7$	$<0.01$

Data are presented as M±SD

AHT – antihypertensive treatment, BMI – body mass index, BP - blood pressure, SBP – systolic BP, DBP – diastolic BP, HR – heart rate, bpm – beats per minute, orthostatic BP and HR – BP and HR measured in a minute of patient's being in the standing position after clinical measurements

Данные представлены в виде M±SD

АГ – артериальная гипертония, АГТ – антигипертензивная терапия, ИМТ – индекс массы тела, АД – артериальное давление, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений, АД и ЧСС в ортостазе – показатели, измеренные через 1 мин пребывания пациента в положении стоя после клинических измерений

**Table 4. Statistically significant differences between the patients with optimal AHT effect and those with masked uncontrolled hypertension, Saratov**

**Таблица 4. Значимые отличия между пациентами с эффективной антигипертензивной терапией и скрытой неэффективностью лечения АГ, Саратов**

Parameter / Параметр	Optimal AHT effect Оптимальный эффект АГТ	Masked uncontrolled hypertension Скрытая неэффективность АГТ	<b>p</b>
Winter Зима	Male sex / Мужской пол	38%	<0.05
	Height, cm / Рост, см	165.7±8.7	<0.01
	Weight, kg / Вес, кг	72.8±12.8	<0.001
	Clinical SBP, mm Hg / Клиническое САД, мм рт.ст.	121.0±10.9	<0.05
	Clinical DBP, mm Hg / Клиническое ДАД, мм рт.ст.	70.5±8.3	<0.001
	Orthostatic SBP, mm Hg / САД в ортостазе, мм рт.ст.	118.4±12.8	<0.01
Summer Лето	Orthostatic DBP, mm Hg / ДАД в ортостазе, мм рт.ст.	72.7±11.3	<0.0001
	Weight, kg / Вес, кг	74.6±12.8	<0.01
	BMI, kg/m <sup>2</sup> / ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26.5±4.7	<0.05
	Clinical SBP, mm Hg / Клиническое САД, мм рт.ст.	115.2±10.4	<0.0001
	Clinical DBP, mm Hg / Клиническое ДАД, мм рт.ст.	68.5±7.6	<0.001
	Clinical HR, bpm / Клиническая ЧСС, уд. в мин	65.2±10.4	<0.01
	Orthostatic SBP, mm Hg / САД в ортостазе, мм рт.ст.	113.7±12.1	<0.0001

Data are presented as M±SD

AHT – antihypertensive treatment, BMI – body mass index, BP - blood pressure, SBP – systolic BP, DBP – diastolic BP, HR – heart rate, bpm – beats per minute, orthostatic BP – BP and HR measured in a minute of patient's being in the standing position after clinical measurements

Данные представлены в виде M±SD

АГ – артериальная гипертония, АГТ – антигипертензивная терапия, ИМТ – индекс массы тела, АД – артериальное давление, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений, АД и ЧСС в ортостазе – показатели, измеренные через 1 мин пребывания пациента в положении стоя после клинических измерений

latory BP. In winter the patients with masked uncontrolled hypertension examined in Saratov like the patients from Ivanovo had higher clinical BP than patients with optimal AHT effect (125.2±9.6/75.6±7.4 vs 121.0±10.9/70.5±8.3 mm Hg, respectively; p<0.05/0.001) as well as orthostatic BP (124.4±12.8/79.4±8.6 vs 118.4±12.8/72.7±11.3 mm Hg, respectively; p<0.01/0.0001). In summer the patients of Saratov were characterized by larger weight, BMI, clinical BP, clinical HR and also by higher values of orthostatic SBP (Table 4).

Multivariate analysis of characteristics of the patients with masked uncontrolled hypertension vs the patients with optimal AHT effect (joint data from both regions) demonstrated the association of the masked uncontrolled hypertension phenotype with sex (more typical for men), BMI (more typical for obese patients), orthostatic DBP level (to the greatest extent with DBP ≥85 mm Hg; Table 5). Our hypothesis for this study that high normal BP is especially associated with masked uncontrolled hypertension (as one of its main predictors [3]) had found no evidence: all categories of clinical BP less than 140 and 90 mm Hg were associated with masked uncontrolled hypertension phenotype with the exception of the relatively low BP level (<110/60 mm Hg). The number of patients with relatively low clinical BP and this phenotype was not large – 10

р.ст., соответственно; p<0,05/0,001), в том числе – в ортостазе (124,4±12,8/79,4±8,6 против 118,4±12,8/72,7±11,3 мм рт.ст., соответственно; p<0,01/0,0001). Летом пациенты Саратова со скрытой неэффективностью лечения АГ характеризовались более высокой массой, более высоким ИМТ, уровнем клинического АД и клинической ЧСС, а также более высокими значениями САД в ортостазе (табл. 4).

Многофакторный анализ характеристик пациентов обоих регионов со скрытой неэффективностью лечения АГ и оптимальным эффектом АГТ показал, что фенотип скрытой неэффективности лечения АГ ассоциирован с полом (более характерен для мужчин), ИМТ (наиболее характерен для пациентов с ожирением), уровнем ДАД в ортостазе (в наибольшей степени с ДАД≥85 мм рт.ст.; табл. 5). Наша гипотеза для этого исследования, что именно высокое нормальное АД взаимосвязано со скрытой неэффективностью лечения АГ (один из предикторов скрытой АГ [3]), в анализе не нашло убедительного подтверждения – все категории клинического АД меньше 140 и 90 мм рт.ст., за исключением относительно низкого (<110/60 мм рт.ст.), оказались ассоциированы с изучаемым фенотипом АД. Количество пациентов с относительно низким клиническим АД и фенотипом «скрытая неэффективность лечения АГ» было невелико – 10 (6,6%) зимой и 10 (6,5%) летом в Иваново, а в Саратове – 6 (6,6%) и 12 (9,4%) зимой и летом, соответственно.

**Table 5. Markers of masked uncontrolled hypertension in treated patients with achieved target clinical BP**

**Таблица 5. Маркеры скрытой неэффективности лечения АГ у пациентов с достигнутым целевым клиническим АД на фоне регулярной антигипертензивной терапии**

	$\beta$	$\chi^2$	Wald	p
Male sex / Мужской пол	0.399		4.320	0.038
Age (years) / Возраст (лет):				
40-49	–	5.192		0.158
50-59	0.371	2.686		0.101
60-69	0.533	4.534		0.033
≥ 70	0.335	1.056		0.304
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) / ИМТ ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ):				
18.5 - 24.9	–	14.834		0.005
<18.5	-1.616	3.461		0.063
25.0-29.9	0.188	0.713		0.399
30.0-34.9	0.598	5.339		0.021
≥35.0	1.040	6.798		0.009
Orthostatic DBP (mm Hg; quintiles) / ДАД в ортостазе (мм рт.ст.; квинтили):				
<68	–	17.819		0.001
68-74	0.759	7.922		0.005
75-78	0.715	5.844		0.016
79-84	0.962	10.543		0.001
≥85	1.316	15.591		0.000
Category of clinical BP (mm Hg) / Категория клинического АД (мм рт.ст.):				
Optimal / Оптимальное (110-119/60-79)	–	24.722		0.000
Normal / Нормальное (120-129/80-84)	0.921	19.496		0.000
High normal / Высокое нормальное (130-139/85-89)	1.019	15.861		0.000
Relatively low / Относительно низкое (<110/<60)	0.163	0.072		0.788

BP – blood pressure, BMI – body mass index, orthostatic DBP – diastolic BP measured in a minute of patient's being in the standing position after clinical measurements

АГ – артериальная гипертония, АД – артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, ДАД в ортостазе – диастолическое АД, измеренное через 1 мин пребывания пациента в положении стоя после клинических измерений

(6.6%) patients in winter and 10 (6.5%) patients in summer in Ivanovo, 6 (6.6%) and 12 (9.4%) patients in Saratov, respectively.

Such factors as season, environmental temperature at the day of the 24-hour BP monitoring, residence (Ivanovo or Saratov), smoking, hypertension duration, antihypertensive treatment (mono- and combined therapy as well as the antihypertensive drug classes were evaluated), concomitant diseases and appropriate medications intake, education, marital status were not masked uncontrolled hypertension markers in the multivariate analysis of this cohort.

## Discussion

Studying the markers of masked uncontrolled hypertension appears to be an important aspect of the additional cardiovascular risk decrease strategy in treated hypertensive patients with achieved target clinical BP. The seasonal factor should also be taken into account in the hypertensive patient's treatment due to the effect of season on cardiovascular morbidity and mortality. We tried to combine these methodological approaches in our work.

Tакие факторы, как сезон, температура окружающей среды в день СМАД, место проживания (Иваново или Саратов), курение, «стаж» АГ, прием антигипертензивных препаратов (оценивались моно- и комбинированная терапия, класс антигипертензивных препаратов), наличие сопутствующих заболеваний и прием соответствующих препаратов, образование, семейное положение маркерами скрытой неэффективности лечения АГ в многофакторном анализе данной выборки не оказались.

## Обсуждение

Изучение маркеров такого неблагоприятного фенотипа АД, как скрытая неэффективность лечения АГ, представляется важным аспектом стратегии дополнительного снижения сердечно-сосудистого риска у больных с целевым клиническим АД на фоне медикаментозной терапии. Учет сезонного фактора в лечении больных АГ также выглядит необходимым из-за влияния времени года на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. В данной работе мы попытались объединить эти методические подходы.

Наличие у пациента маркеров (или предикторов) изолированного повышения амбулаторного АД позволяет своевременно назначить СМАД или самоконтроль АД для

The presence of markers (or predictors) of isolated ambulatory BP increase in a patient allows the well-time recommendation of 24-hour BP monitoring or BP self-control to identify the "masked hypertension" (in persons without AHT) and "masked uncontrolled hypertension" phenotypes; and fulfill the appropriate preventive intervention if detected.

In general, masked hypertension markers (so as masked uncontrolled hypertension) can be divided into basic and less universal. The basic markers include the following factors: male sex, relatively young age, obesity and high normal clinical BP. In our study only clinical BP and orthostatic SBP levels were different in effective AHT vs masked uncontrolled hypertension without reference to the season and the city: mean values of BP were significantly lower in the patients with optimal AHT effect – less than 122 and 72 mm Hg (Tables 3 and 4). It could be supposed that achievement of the optimal clinical BP level (less than 120 and 80 mm Hg) may be a marker negatively correlated with masked uncontrolled hypertension in this cohort. However the multivariate analysis did not confirm this hypothesis (Table 5); moreover high normal BP was not a marker of this unfavorable phenotype. The other differences between patients with optimal AHT effect and patients with masked uncontrolled hypertension include traditional risk factors and markers of masked hypertension: male sex and BMI, and also HR. But these markers had the different value in winter and in summer in patients of both cities. In particular, they turned out to be insignificant in patients examined in Ivanovo in summer. The possible explanation may be BP phenotype reproducibility which, according to our opinion, is interrelated with BP regulation peculiarities depending on both patient's somatic status and his psychological and behavioral characteristics.

The multivariate analysis of both subgroups of patients with target clinical BP had also revealed "traditional" markers of masked hypertension [3] as male sex, age, BMI, BP level in orthostasis (Table 5). The absence of correlations between this BP phenotype and season, residency and environmental temperature may be possibly explained by the same (above mentioned) patients' characteristics.

The study limitations, besides relatively small sample and initial differences between the two patient subgroups, include the absence of patients' psychological status and quality of life data as well as the lack of prospective follow-up results (which are planned to accomplish later).

We could not compare results of our study with similar works of other authors because the evaluation of BP phenotypes depending on seasonal factor was probably not conducted.

диагностики фенотипов «скрытая АГ» (у лиц, не получающих АГТ) и «скрытая неэффективность лечения АГ», а в случае их выявления – своевременно осуществить соответствующее профилактическое вмешательство.

В целом маркеры скрытой АГ (как и скрытой неэффективности лечения) можно разделить на основные и менее универсальные. К основным относят мужской пол, относительно молодой возраст, ожирение и высокое нормальное клиническое АД. В нашем исследовании среди сравнительных характеристик пациентов с эффективной АГТ и скрытой неэффективностью лечения АГ и в оба сезона, и в обоих городах присутствуют различия только по уровню клинического АД и САД в ортостазе – их значения статистически значимо ниже у пациентов с оптимальным эффектом АГТ и, в среднем, меньше 122 мм рт.ст. и 72 мм рт.ст. (табл. 3 и 4). Можно было предполагать, что достижение оптимального клинического АД (меньше 120 и 80 мм рт.ст.) в данной выборке будет маркером, отрицательно связанным со скрытой неэффективностью лечения АГ. Однако многофакторный анализ это не подтвердил (табл. 5); более того, и высокое нормальное АД не оказалось маркером данного неблагоприятного фенотипа. Другими отличиями между пациентами с оптимальным эффектом АГТ и скрытой неэффективностью лечения АГ были традиционные факторы риска и маркеры скрытой АГ – мужской пол и ИМТ, а также ЧСС. Однако они по-разному проявляли себя зимой и летом у пациентов обоих городов, в том числе, летом у пациентов, обследованных в Иваново, оказались незначимы. По-видимому, это может быть связано с воспроизводимостью фенотипа АД, которая, с нашей точки зрения, взаимосвязана с особенностями регуляции уровня АД, зависящей как от соматического статуса пациента, так и от его психологических и поведенческих характеристик.

Многофакторный анализ обеих выборок пациентов с целевым клиническим АД также выявил такие «традиционные» маркеры, ассоциированные со скрытой АГ [3], как мужской пол, возраст, ИМТ, уровень АД в ортостазе (табл. 5). Отсутствие взаимосвязи между фенотипом АД и сезоном, регионом проживания и температурой окружающей среды, по-видимому, обусловлено теми же характеристиками пациентов (см. предыдущий абзац).

Ограничениями представленного исследования, помимо относительно небольшой выборки и исходных различий между когортами пациентов двух городов, являются отсутствие данных о психологическим статусе пациентов и качестве жизни, а также отсутствие результатов проспективного наблюдения, которое планируется выполнить позже.

Поскольку ранее изучение маркеров фенотипов АД в зависимости от сезона, по-видимому, не проводилось, мы не смогли сопоставить результаты данного исследования с работами других авторов.

## Conclusion

The probability of masked uncontrolled hypertension is the highest in patients with obesity, orthostatic DBP  $\geq 85$  mm Hg and in men both in winter and in summer. The presence of these markers in patients receiving antihypertensive therapy makes reasonable the 24-hour BP monitoring for evaluation of ambulatory BP parameters. It can be supposed that BP phenotype and actual values of clinical and ambulatory BP per se along with other risk factors make their contribution into seasonal variations of hypertensive patients' morbidity and mortality. However further investigation of this problem in the Russian Federation is needed, first of all the assessment of the prognostic value of seasonal changes in clinical and ambulatory BP in hypertensive patients as well as BP phenotypes.

**Disclosures.** All authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure 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.Ia.<sup>3</sup>, Dolotovskaya P.V.<sup>3</sup>, Kravtsova 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 Cardiologic health center

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

## Заключение

Вероятность скрытой неэффективности лечения АГ как зимой, так и летом, наиболее высока при наличии ожирения, ДАД в ортостазе  $\geq 85$  мм рт.ст. и у мужчин. При наличии таких маркеров у больных, принимающих антигипертензивные препараты, целесообразно проведение СМАД для оценки показателей амбулаторного АД. Можно предполагать, что в сезонную динамику заболеваемости и смертности больных АГ, наряду с другими факторами риска, может вносить вклад как фенотип АД, так и фактический уровень клинического и амбулаторного АД. Однако необходимы дальнейшие исследования данной проблемы в Российской Федерации, в первую очередь, направленные на оценку прогностической значимости сезонной динамики клинического и амбулаторного АД у больных АГ, а также фенотипов АД.

**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>, Довгалевскому 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

1. 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;13:836–42. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00543.x.
2. Segal G., Cesana G., Bombelli M. et al. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *J Hypertens.* 1998;16:1585–92. doi: 10.1097/00004872-199816110-00004.
3. Modesti P.A., Morabito M., Bertozzi 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.
4. Modesti P.A., Morabito M., Masetti 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.
5. Smirnova M.I., Gorbunov V.M., Volkov D.A. et al. Seasonal hemodynamic changes in patients with controlled hypertension and in those with high normal blood pressure in two Russian Federation regions with different climatic characteristics. Part 3. Main results of a survey of 1630 patients. *Profiliaklicheskaya Meditsina*. 2015;18(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;18(6):78–86]. doi:10.17116/profmed201518678-86.
6. Smirnova M.I., Gorbunov V.M., Boytsov S.A., et al. 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):578–89. (In Russ.) [Смирнова М.И., Горбунов В.М., Бойцов С.А. и др. 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):578–89]. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-578-589.
7. 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.
8. 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/heart.2006.091884.
9. 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. *Patologiya Krovoobrazheniya i Kardiolohirurgiya*. 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].
10. Rocklöv J., Forsberg B. The effect of temperature on mortality in Stockholm 1998–2003: A study of lag structures and heatwave effects. *Scandinav J of Pub Health*. 2008;36:516–23. doi: 10.1177/1403494807088458.
11. Revich B.A., Shaposhnikov D.A. Extreme temperature episodes and mortality in Yakutsk, East Siberia. *Rural and Remote Health*. 2010;10:1338. doi:10.3402/ijch.v7i0.18792.

**Blood Pressure Phenotypes: Main Markers**  
**Фенотипы артериального давления: основные маркеры**

12. Kontsevaya A.V., Loukyanov M.M., Khudyakov M.B. Seasonal and monthly changes of mortality in Russian Federation regions with different climate and geographic variables. Russian Journal of Cardiology. 2014;11:25-30. (In Russ.) [Концевая А.В., Лукьянин М.М., Худяков М.Б. Сезонные и по-месячные 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.
13. Kontsevaya A.V., Balanova J.A., Loukianov M.M., et al. 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., Лукьянин 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.
14. Kontsevaya A.V., Lukyanov M.M., Balanova Iu.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;6:21-25. (In Russ.) [Концевая А.В., Лукьянин 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].
15. Stergiou G.S., Asayama K., Thijss 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.
16. 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). Journal of Hypertension. 2013;31:1281-357. doi: 10.1097/JHH.0b013e328364ca4c.

---

**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 of 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 Researcher, 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. Koshelevskaya** – 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

**Лукьянин 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 биостатистики, НМИЦ ПМ

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

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

# Факторы, влияющие на летальный исход, у пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей

Алексей Николаевич Сумин<sup>1\*</sup>, Мария Александровна Косова<sup>2</sup>,  
Юлия Александровна Медведева<sup>2</sup>, Анна Викторовна Щеглова<sup>1</sup>,  
Ольга Игоревна Райх<sup>1</sup>, Сергей Анатольевич Макаров<sup>2</sup>,  
Галина Владимировна Артамонова<sup>1</sup>, Леонид Семенович Барбаш<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний  
Россия, 650000, Кемерово, Сосновый б-р, 6

<sup>2</sup> Кемеровский кардиологический диспансер  
Россия, 650000, Кемерово, Сосновый б-р, 6

**Цель.** Изучить факторы риска, ассоциированные с летальным исходом у пациентов, страдающих облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей, на этапе амбулаторного наблюдения.

**Материал и методы.** В исследование были включены 467 пациентов (381 мужчина и 86 женщин; медиана возраста 63 года [59;70]) с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей >50%. Пациенты обследовались в рамках проводимого регистра на базе Кемеровского Кардиологического центра с 2009 по 2013 гг.; обследование включало динамическое наблюдение ангиохирурга и кардиолога, исследование инструментальных и лабораторных показателей. За 3 года наблюдения было отмечено 42 летальных исхода (8,99% от общего числа наблюдений), в том числе 28 (65%) – вследствие сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенты были разделены на две группы – с летальным исходом (9%) и без него (91%).

**Результаты.** Летальный исход был ассоциирован с мужским полом (83%), установленной инвалидностью (69,8%), статусом пенсионера (85,5%), более высокой частотой ранее диагностированного инфаркта миокарда (38,5%), стенокардии (66,6%) и острого нарушения мозгового кровообращения или транзиторной ишемической атаки (19%). Также у пациентов с летальным исходом чаще выявлялись поражения двух (86%) и трех бассейнов (36%), и значимые поражения коронарного бассейна (74%), для них был характерен более длительный стаж курения (17,9 лет) и артериальной гипертензии (14,5 лет). Выжившим пациентам чаще выполнялись реконструктивные оперативные вмешательства на артериях нижних конечностей (26,5%).

**Заключение.** Факторами, ассоциированными с летальным исходом у пациентов, страдающих облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей, были: наличие стенокардии [отношение шансов (ОШ) 1,14; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,04-1,43,  $p=0,041$ ], стаж курения (ОШ 1,28; 95% ДИ 1,8-3,24;  $p=0,023$ ), длительность гиперхолестеринемии (ОШ 2,01; 95% ДИ 0,35-4,12;  $p=0,012$ ) и перемежающейся хромоты (ОШ 2,01; 95% ДИ 0,35-4,12;  $p=0,041$ ), наличие стенозов коронарных артерий ≥50% (ОШ 3,21; 95% ДИ 2,02-6,14;  $p=0,031$ ), поражение атеросклерозом двух и более артериальных бассейнов ≥50% (ОШ 3,43; 95% ДИ 3,46-5,52;  $p=0,004$ ), наличие в анамнезе инфаркта миокарда (ОШ 2,12; 95% ДИ 0,75-6,02;  $p=0,043$ ) и нарушения мозгового кровообращения (ОШ 2,23; 95% ДИ 2,05-4,21;  $p=0,021$ ). Для повышения эффективности вторичной профилактики у больных облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей целесообразно использовать новые организационные подходы на амбулаторном этапе их лечения.

**Ключевые слова:** облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей, атеросклероз, прогноз.

**Для цитирования:** Сумин А.Н., Косова М.А., Медведева Ю.А., Щеглова А.В., Райх О.И., Макаров С.А., Артамонова Г.В., Барбаш Л.С. Факторы, влияющие на летальный исход, у пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(6):746-755. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-746-755

## Factors Influencing on the Mortality in Patients with Obliterating Diseases of Lower Limb Arteries

Alexey N. Sumin<sup>1\*</sup>, Maria A. Kosova<sup>2</sup>, Julia D. Medvedeva<sup>2</sup>, Anna V. Shcheglova<sup>1</sup>, Olga I. Rajh<sup>1</sup>, Sergey A. Makarov<sup>2</sup>, Galina V. Artamonova<sup>1</sup>, Leonid S. Barbarash<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease  
Sosnoviy bulvar, 6, Kemerovo, 650002 Russia

<sup>2</sup> Kemerovo Cardiology Dispensary  
Sosnoviy bulvar, 6, Kemerovo, 650002 Russia

**Aim.** To study the risk factors associated with the fatal outcome in patients with obliterating diseases of the lower extremities arteries at the stage of outpatient observation.

**Material and methods.** The study included 467 patients (381 men and 86 women, the median age – 63 years [59;70]) with obliterating atherosclerosis of lower limb arteries >50%. Patients were examined in the framework of the current registry on the basis of the Kemerovo Cardiology Center for the period from 2009 to 2013. The examination included the dynamic observation of an angiosurgeon and a cardiologist, the determination of instrumental and laboratory indicators. During 3 years of follow-up, 42 deaths were registered (8.99% of the total number of patients), including 28 (65%) ones due to cardiovascular diseases. Patients were divided into two groups – with a fatal outcome (9%) and without it (91%).

**Results.** The lethal outcome was associated with the male gender (83%), disability (69.8%), higher incidence of previously diagnosed myocardial infarction (38.5%), angina pectoris (66.6%), stroke or transient ischemic attack (19%). Lesions of two (86%) and three arterial basins (36%) and significant coronary bed lesions (74%) were more frequent in patients with lethal outcome, they were characterized by a longer smoking experience (17.9 years) and hypertension (14.5 years). Surviving patients were more likely to undergo reconstructive surgeries on lower limb arteries (26.5%).

**Conclusion.** Factors associated with death in patients with obliterating diseases of the lower extremities arteries were angina pectoris [odds ratio (OR) 1.14, 95% confidence interval (CI) 1.04-1.43;  $p=0.041$ ], smoking experience (OR 1.28, 95% CI 1, 8-3,24;  $p=0.023$ ), the duration of hypercholesterolemia (OR 2.01, 95% CI 0.35-4.12;  $p=0.012$ ) and intermittent claudication (OR 2.01, 95% CI 0.35-4.12;  $p=0.041$ ), presence of coronary ar-

tery stenosis  $\geq 50\%$  (OR 3.21, 95% CI 2.02-6.14; p=0.031), atherosclerosis of two or more arterial basins  $\geq 50\%$  (OR 3.43, 95% CI 3.46-5.52; p=0.004), the presence of a history of myocardial infarction (OR 2.12, 95% CI 0.75-6.02; p=0.043), and stroke (OR 2.23, 95% CI 2.05-4.21; p=0.021). To improve the effectiveness of secondary prevention in these patients it is advisable to use new organizational approaches at the outpatient stage of their management.

**Keywords:** obliterating arterial diseases of lower limbs, atherosclerosis, prognosis.

**For citation:** Sumin A.N., Kosova M.A., Medvedeva J.D., Shcheglova A.V., Rajh O.I., Makarov S.A., Artamonova G.V., Barbarash L.S. Factors Influencing on the Mortality in Patients with Obliterating Diseases of Lower Limb Arteries. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(6):746-755. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-746-755

\*Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): sumian@cardio.kem.ru

Received / Поступила: 26.06.2017

Accepted / Принята в печать: 22.08.2017

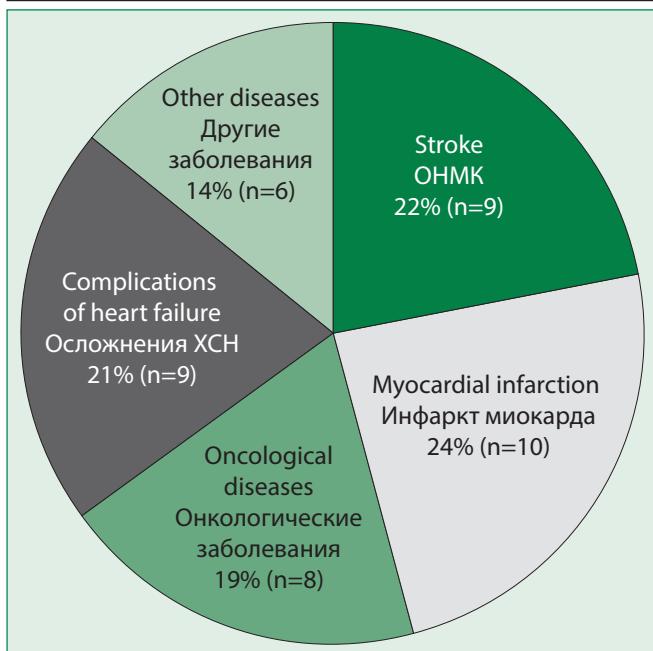
Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей распространен в старших возрастных группах и выявляется примерно у 20% среди лиц старше 60 лет, и у 50% – старше 85 лет. Большинство пациентов не имеют симптомов, только около 35% имеют симптомы перемежающейся хромоты или критической ишемии конечности [1]. В развитых странах в связи с постарением населения следует ожидать увеличения распространенности облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей (ОЗАНК). По сравнению с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями ОЗАНК ассоциированы с наибольшим снижением качества жизни [2] и наибольшими затратами на лечение [3,4]. При атеросклерозе с манифестацией в любом сосудистом отделе выявляются поражения и в других сосудистых бассейнах вследствие системного характера процесса [5,6], так, с возрастом чаще выявляются и бессимптомные изменения ЭКГ [7]. Однако именно при ОЗАНК такие поражения выявляются максимально часто. Среди больных со снижением лодыжечно-плечевого индекса менее 0,9 гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий встречаются в 50% случаев, каротидных – в 30% случаев, а при наличии критической ишемии нижних конечностей – в 90 % и 60 %, соответственно [8]. Однако именно больные ОЗАНК заметно реже получают оптимальную медикаментозную терапию по сравнению с пациентами с другими локализациями атеросклероза [9]. Наличие атеросклероза артерий нижних конечностей является важным неблагоприятным прогностическим фактором проявления коронарной патологии: у больных с перемежающейся хромотой по сравнению с обычной популяцией риск инфаркта миокарда повышен от 20 до 60%, а риск смерти от коронарной патологии – от 2 до 6 раз [10]. Тем не менее, сведения о течении заболевания у больных ОЗАНК базируются преимущественно на публикациях 90-х годов прошлого века [11]. В последние годы с появлением новых эндоваскулярных методов лечения, подходов к медикаментозной терапии и кор-

рекции факторов риска у больных с периферическим атеросклерозом ситуация изменилась [12,13], поэтому вновь возродился интерес как к оценке риска прогрессирования патологии сосудов нижних конечностей, так и к течению другой сердечно-сосудистой патологии у больных ОЗАНК [14]. Это послужило предпосылкой для проведения настоящего исследования, целью которого было изучение факторов, ассоциированных с развитием летальных исходов у пациентов с ОЗАНК.

## Материал и методы

В исследование были включены 467 пациентов [381 (81,6%) мужчины и 86 (8,4%) женщины; медиана возраста 63 (59;70) года] с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Помимо динамического наблюдения ангиохирурга пациенты дополнительно были осмотрены и обследованы кардиологом в рамках регистра на базе клиники Кемеровского кардиологического центра с 2009 по 2013 гг. Диагноз периферического атеросклероза устанавливался при наличии симптомов перемежающейся хромоты, реконструктивных операций на артериях нижних конечностей в анамнезе, а также данных ультразвукового исследования. Пациенты наблюдались в течение 3-х лет, за которые было отмечено 42 летальных исхода (9,0% от общего числа наблюдений), в том числе, 28 (65%) – вследствие сердечно-сосудистых заболеваний (рис. 1). Для последующего анализа все пациенты были разделены на две группы – неблагоприятного (n=42) и благоприятного (n=425) прогноза.

Группы были сопоставлены между собой по клиническим, анамнестическим, лабораторным и инструментальным показателям на момент включения в исследование. Оценивали клинико-анамнестические данные, включающие наличие артериальной гипертензии, инфарктов миокарда и острых нарушений мозгового кровообращения в анамнезе, клинической картины стенокардии, сахарного диабета, хрониче-



**Figure 1. Structure of causes of death**

**Рисунок 1. Структура причин смерти**

ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения;  
ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ской сердечной недостаточности, реваскуляризации миокарда в анамнезе, операции на некоронарных артериальных бассейнах в анамнезе.

В анализе крови, взятом натощак, оценивались следующие показатели: уровень гемоглобина, глюкоза, креатинин, общий холестерин и его фракции (липопротеиды низкой, очень низкой и высокой плотности) с последующим расчетом индекса атерогенности.

Всем больным проводили эхокардиографию (ЭхоКГ; аппарат «Aloka 5500»), при этом изучались конечно-диастолический и конечно-систолический размеры, конечно-диастолический и конечно-систолический объемы левого желудочка, размеры полости левого предсердия, правых камер сердца, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Верификация атеросклеротического поражения каротидного бассейна осуществлялась с применением цветного дуплексного сканирования (ЦДС), также у всех пациентов оценивали толщину комплекса интима-медиа (КИМ) в сонных артериях.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом, и все пациенты дали информированное согласие на участие в регистре. Статистическая обработка проводилась с использованием стандартного пакета программ Statistica 6.1 (Statsoft Inc., США). Проверка распределения количественных данных выполнялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Ввиду того, что распределение всех количественных признаков отличалось от нормального, они

представлены в виде медианы и квартилей (25 и 75-го процентиля). Для сравнения групп применялся критерий Манна-Уитни и  $\chi^2$  (хи-квадрат). При малом числе наблюдений использовался точный критерий Фишера с поправкой Йетса. Для оценки связи бинарного признака с одним или несколькими количественными или качественными признаками применялся логистический регрессионный анализ, а также анализ выживаемости по Коксу. В многофакторный регрессионный анализ включались переменные, для которых значения критерия статистической значимости при однофакторном анализе составляли меньше 0,1. Предварительно проводилось выявление возможных корреляционных связей между предполагаемыми предикторами, затем формировались несколько регрессионных моделей с учетом выявленных корреляций. Уровень критической значимости ( $p$ ) был принят равным 0,05.

## Результаты

Общая характеристика пациентов по группам представлена в табл. 1. При отсутствии статистически значимых различий в антропометрических данных (массе тела, росте, индексе массы тела) обращает на себя внимание то, что, несмотря на ожидаемое преобладание в обеих группах мужчин, гендерный состав групп имел значимые различия. Среди пациентов с летальным исходом было статистически значимо больше больных с установленной инвалидностью, а также больше пенсионеров. Также на грани статистической значимости ( $p=0,051$ ) находилась разница в возрасте. Стоит отметить, что группе пациентов с летальным исходом была свойственна также более длительная гиперхолестеринемия, но это различие только приближалось к статистической значимости ( $p=0,064$ ).

С точки зрения клинической картины периферического атеросклероза существенных различий отмечено не было: частота выявления болей в нижних конечностях при ходьбе и в покое, дистанция безболевой ходьбы, доля пациентов с отеками и наличием хронической ишемии нижних конечностей была одинакова в обеих группах. Несколько большая доля среди пациентов с летальным исходом перемежающейся хромоты и несколько более длительный ее стаж не достигали статистической значимости ( $p=0,077$  и  $p=0,061$ , соответственно).

Значительные различия были получены при сравнении анамнеза ишемической болезни сердца: у пациентов с летальным исходом были статистически значимо выше частота ранее диагностированного инфаркта миокарда (ИМ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) или транзиторной ишемической атаки (ТИА), стенокардии. Столь же сущес-

*Factors of Mortality in Atherosclerosis of Lower Limbs arteries*  
**Факторы летального исхода при атеросклерозе артерий нижних конечностей**

**Table 1. General characteristics of patients with obliterating diseases of lower limb arteries in the study groups**  
**Таблица 1. Общая характеристика пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей в изучаемых группах**

Параметр	Летальный исход (n=42)	Выжившие пациенты (n=425)	p
<b>Общая характеристика</b>			
Возраст, лет	65,6 (62;70)	62,9 (59;67)	0,051
Мужчины, n (%)	35 (83)	346 (80,9)	0,043
Женщины, n (%)	7 (17)	79 (19,1)	0,031
Житель села/города, n (%)	2 (1,6) / 40 (98,4)	5 (1,7) / 418 (98,3)	0,321
Пенсионер/работающий, n (%)	36 (85,5) / 6 (14,5)	338 (79,6) / 87 (18,5)	0,045
Наличие инвалидности, n (%)	29 (69,8)	261 (61,3)	0,033
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	26,6 (23,5; 29,4)	26,8 (24; 29,5)	0,422
Длительность гиперхолестеринемии, лет	16,5 (12;22)	14,5 (10;20)	0,064
<b>Жалобы</b>			
Боли в нижних конечностях при ходьбе, n (%)	39 (93,6)	384 (90,4)	0,132
Через сколько метров возникает боль, м	348,7 (100; 500)	349,9 (100; 500)	0,221
Боли в нижних конечностях в покое, n (%)	5 (12,9)	58 (13,6)	0,311
Отеки, пастозность нижних конечностей, n (%)	7 (17,3)	75 (17,6)	0,412
Перемежающаяся хромота, n (%)	26 (61,6)	259 (60,9)	0,077
Длительность перемежающейся хромоты, лет	6,2 (2,6; 9,2)	5,8 (2; 9,)	0,061
ХИНК I ст, n (%)	12 (28,6)	133 (31,2)	0,133
ХИНК IIA ст, n (%)	15 (35,7)	161 (37,9)	0,081
ХИНК IIB ст, n (%)	8 (19,1)	53 (12,4)	0,044
ХИНК III ст, n (%)	2 (4,8)	2 (0,5)	0,072
ХИНК IV ст, n (%)	1 (2,3)	3 (0,7)	0,055
Одышка, n (%)	23 (55)	234 (55)	0,421
Головокружение, n (%)	13 (31)	125 (29)	0,311
Приступы потери сознания, n (%)	1 (2,4)	9 (2)	0,522
Слабость в конечностях, n (%)	18 (43)	214 (50)	0,065
Нарушение походки, координации, n (%)	7 (17)	83 (19,5)	0,121
<b>Анамнез:</b>			
Инфаркт миокарда, n (%)	17 (38,5)	146 (34,4)	0,021
Инсульт, n (%)	8 (19)	62 (14,6)	0,033
Наличие стенокардии, n (%)	28 (66,6)	235 (55,4)	0,004
Коронарные стенозы >50%, n (%)	31 (74)	153 (36)	0,001
МФА, n (%)	36 (86)	207 (49)	0,003
Окклюзия сонных артерий, n (%)	15 (36)	114 (27)	0,001
КИМ, мм	1,3 (1,2; 1,4)	1,1 (1,1; 1,2)	0,061
Стенокардия I ФК, n (%)	2 (3,9)	28 (5,9)	0,059
Стенокардия II ФК, n (%)	16 (38,8)	178 (37,8)	0,211
Стенокардия III ФК, n (%)	9 (8,8)	32 (6,8)	0,032
Артериальная гипертензия, n (%)	38 (90,1)	383 (90,2)	0,972
Давность АГ, лет	14,5 (10;20)	12,3 (8,2;18,5)	0,044
Нарушение ритма и проводимости, n (%)	12 (28,9)	116 (27,3)	0,521
Хроническая болезнь почек, n (%)	2 (4,8)	26 (6,2)	0,322
Хронические заболевания легких, n (%)	5 (12,2)	54 (12,7)	0,641
Курение, n (%)	20 (48,2)	202 (47,6)	0,545
Курение в прошлом, n (%)	12 (28,6)	99 (23,4)	0,053
Стаж курения, лет	17,9 (13;23)	13,9 (9;18)	0,041
Сахарный диабет, n (%)	7 (16,7)	61 (14,4)	0,731
Ожирение, n (%)	13 (30,9)	135 (31,8)	0,211

*Factors of Mortality in Atherosclerosis of Lower Limbs arteries*  
**Факторы летального исхода при атеросклерозе артерий нижних конечностей**

**Table 1. General characteristics of patients with obliterating diseases of lower limb arteries in the study groups (continuation)**  
**Таблица 1. Общая характеристика пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей в изучаемых группах (продолжение)**

Параметр	Летальный исход (n=42)	Выжившие пациенты (n=425)	p
<b>Операции в анамнезе</b>			
Коронарное шунтирование, n (%)	9 (21,4)	100 (23,5)	0,118
ЧТКА, n (%)	10 (24)	99 (23)	0,311
Каротидная эндартерэктомия, n (%)	3 (7,3)	39 (9,1)	0,244
Реконструктивные операции на нижних конечностях, n (%)	5 (12)	112 (26,5)	0,041
из них протезирование, n (%)	3 (7,1)	67 (13)	0,048
Шунтирование, n (%)	2 (4,8)	39 (9,2)	0,032
Симпатэктомия, n (%)	1 (2,4)	3 (0,7)	0,412
Ампутация, n (%)	0	3 (0,7)	0,131
Данные представлены в виде Me (25%;75%), если не указано иное			
ХИНК – хроническая ишемия нижних конечностей; МФА – мультифокальный атеросклероз; КИМ – комплекс интима-медиа; ФК – функциональный класс; АГ – артериальная гипертензия; ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика			

ственные различия получены и при исследовании локализации стенозов: значимые поражения коронарного бассейна чаще выявлялись у пациентов с летальным исходом ( $p=0,001$ ). Также у пациентов с летальным исходом чаще встречались значимые атеросклеротические поражения двух и более бассейнов, и трех бассейнов. Так же у пациентов с летальным исходом отмечалось более длительное протекание гипертензии. В то же время не было выявлено существенных различий в функциональном классе установленной стенокардии, наличии АГ, хронической болезни почек, нарушений ритма и проводимости, хронических заболеваний легких, сахарного диабета и ожирения. При отсутствии значимых различий в частоте встречаемости курения ( $p=0,545$ ) стаж курения у пациентов с летальным исходом был статистически значимо выше (табл. 1).

Обращает на себя внимание более высокая частота выполнения реконструктивных оперативных вмешательств на артериях нижних конечностей в группе выживших пациентов, в том числе как протезирования, так и шунтирования. При этом различий в частоте выполнения оперативных вмешательств на коронарных и сонных артериях, симпатэктомии или ампутации не было.

При анализе результатов ЦДС медиана толщины КИМ была выше в группе пациентов с летальным исходом, однако уровня статистической значимости это различие не достигало ( $p=0,061$ ).

При сравнении результатов биохимического исследования крови (табл. 2) значимых различий не было выявлено; при оценке липидограммы отмечался несколько более высокий уровень у пациентов с летальным исходом общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, а также более низкий уровень липопротеинов высокой плотности, однако различия

в этих параметрах не достигали статистической значимости.

Медикаментозное лечение среди пациентов разных групп не различалось (табл. 3), они одинаково часто получали препараты ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов и статины ( $p>0,05$ ).

При проведении однофакторного регрессионного анализа с летальным исходом были ассоциированы следующие показатели (табл. 4): мужской пол, возраст, наличие стенокардии, нарушений ритма и проводимости, перемежающейся хромоты, инфаркта миокарда, ОНМК или ТИА в анамнезе, наличие стенозов коронарных артерий более 50%, более 2-х бассейнов со стенозами более 50%, возраст, индекс атерогенности, длительность перемежающейся хромоты, АГ, гиперхолестеринемии в анамнезе, стаж курения. При проведении многофакторного анализа сохраняли свою значимость наличие ИМ, ОНМК или ТИА в анамнезе, длительность перемежающейся хромоты, АГ, снижение фракции выброса левого желудочка, наличие стенозов коронарных артерий более 50%, более 2-х бассейнов со стенозами более 50%.

При многофакторном регрессионном анализе по Коксу (табл. 5) были определены следующие независимые прогностические факторы (в порядке убывания значимости признака): мультифокальный атеросклероз ( $p=0,001$ ), длительность перемежающейся хромоты ( $p=0,022$ ), ИМ в анамнезе ( $p=0,031$ ).

## Обсуждение

При трехлетнем наблюдении больных ОЗАНК общая смертность составила 9,0%, преобладающими причинами (в 2/3 случаев) были кардиоцеребральные (ИМ, инсульт, ХСН). Среди независимых факто-

*Factors of Mortality in Atherosclerosis of Lower Limbs arteries*  
**Факторы летального исхода при атеросклерозе артерий нижних конечностей**

**Table 2. Laboratory parameters in the study groups of patients with obliterating diseases of arteries of lower extremities**  
**Таблица 2. Лабораторные показатели в изучаемых группах больных облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей**

Параметр	Летальный исход (n=42)	Выжившие пациенты (n=425)	P
Глюкоза, ммоль/л	5,6 (5,3; 6,6)	5,5 (5; 6,3)	0,111
Креатинин, ммоль/л	92 (81; 104)	90 (79; 104)	0,313
Мочевина, ммоль/л	6,2 (5,3; 7,4)	6,1 (5,2; 7,3)	0,241
Билирубин общий, ммоль/л	17 (12,8; 24,7)	17 (12,9; 24,8)	0,344
Калий, ммоль/л	4,7 (4,5; 5,0)	4,6 (4,4; 4,9)	0,311
Натрий, ммоль/л	140 (137; 144)	140 (139; 143)	0,452
Аспартатаминотрансфераза, ммоль/л	25 (20; 30)	26 (21; 30)	0,322
Аланинаминотрансфераза, ммоль/л	25 (18; 36,7)	25 (18; 36,8)	0,665
Общий холестерин, ммоль/л	5,3 (4,9; 7,1)	4,9 (4,3; 6,3)	0,061
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,5 (2,9; 4,2)	3,1 (2,6; 3,9)	0,075
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	0,4 (0,3; 1,0)	0,9 (0,83; 1,1)	0,059
Триглицериды, ммоль/л	1,8 (1,4; 2,4)	1,7 (1,3; 2,3)	0,421
Индекс атерогенности	4,7 (3,9; 5,8)	4,2 (3; 5,3)	0,087

Данные представлены в виде Me (25%;75%)

ЛПНП – липопroteины низкой плотности; ЛПВП – липопroteины высокой плотности

**Table 3. Drug therapy during primary examination in the study groups of patients with obliterating diseases of lower limb arteries**

**Таблица 3. Медикаментозная терапия при первичном обследовании в изучаемых группах больных облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей**

Параметр	Летальный исход (n=42)	Выжившие пациенты (n=425)	p
Ацетилсалциловая кислота, n (%)	38 (91,6)	406 (95,6)	0,161
Клопидогрел, n (%)	1(2,3)	11(2,5)	0,312
Бета-адреноблокатор, n (%)	21 (49,2)	221 (52,2)	0,211
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	4 (10)	44 (10,4)	0,344
Ингибиторы АПФ, n (%)	8 (18)	76 (18)	0,331
Статины, n (%)	4 (10,2)	45 (10,7)	0,422

ров с летальными исходами были ассоциированы показатели тяжести кардиоцеребральной патологии, наличие мультифокального атеросклероза и длительность симптомов хронической ишемии нижних конечностей.

Следует отметить, что в зарубежных исследованиях ранних лет отмечается более высокие цифры смертности у данной категории больных. В мета-анализе исследований 1990-2015 гг. с включением 57322 больных с симптомами периферического атеросклероза было показано, что 5-летняя смертность составила 27%, а в группе сравнения – 13% [14]. В относительно недавнем исследовании REACH 4-летняя смертность среди больных ОЗАНК была несколько меньше, и составила от 17,3% до 19,7% [15]. В то же время в опубликованном в 2017 г. исследовании отмечено, что среди больных, включенных в программу

профилактики согласно Европейским рекомендациям при наличии периферического атеросклероза 5-летняя выживаемость составила 84,7% (95% ДИ 82,1-87,3%) против 93,3% (95% ДИ 91,5-95,2%) в контроле ( $p<0,001$ ) [16], т.е. цифры, сходные с настоящим исследованием. Возможно, именно использованная в настоящем исследовании модель амбулаторного наблюдения (с активным участием кардиолога) [17] позволила достигнуть такого низкого уровня смертности.

В исследованиях разных лет причины летальных исходов при амбулаторном наблюдении больных ОЗАНК имеют существенную вариабельность. В недавней работе Blinc A. и соавт. [16] доля кардиоваскулярных смертей и смертей от других причин у пациентов с периферическим атеросклерозом не различалась (6,9 против 8,4%;  $p=0,14$ ), хотя можно от-

*Factors of Mortality in Atherosclerosis of Lower Limbs arteries*  
**Факторы летального исхода при атеросклерозе артерий нижних конечностей**

**Table 4. Factors associated with fatal outcome in patients with obliterating diseases of lower limb arteries according to logistic regression analysis**

**Таблица 4. Факторы, ассоциированные с летальным исходом у больных облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей по данным логистического регрессионного анализа**

Показатель	ОШ (95 % ДИ)	p
<b>Однофакторный анализ</b>		
Пол	1,14 (1,04-1,43)	0,041
Возраст	1,19 (1,80-3,24)	0,023
Нарушение ритма и проводимости	1,26 (1,21-1,48)	0,012
Индекс атерогенности	1,27 (1,50-3,24)	0,011
Перемежающаяся хромота	1,28 (1,21-1,48)	0,002
Наличие стенокардии	1,29 (1,25-1,54)	0,049
Длительность гиперхолестеринемии	1,38 (1,24-1,49)	0,043
Стаж курения	1,41 (1,44-1,59)	0,021
Длительность артериальная гипертензия	2,01 (0,35-4,12)	0,023
Длительность перемежающейся хромоты	2,12 (0,75-6,02)	0,012
Фракция выброса левого желудочка	2,19 (0,95-0,99)	0,022
Инфаркт миокарда в анамнезе	2,24 (2,02-4,18)	0,011
Инсульт, ТИА в анамнезе	2,27 (2,04-4,20)	0,043
Коронарные стенозы >50%	3,21 (2,02-6,14)	0,011
МФА поражение 2-х и более бассейнов>50%	3,33 (3,36-5,42)	0,033
<b>Многофакторный анализ</b>		
<b>Модель 1, независимо от пола, возраста, p&lt;0,001 для модели</b>		
Инсульт, ТИА в анамнезе	2,23 (2,05-4,21)	0,021
Фракция выброса левого желудочка	2,19 (1,95-2,09)	0,022
Коронарные стенозы >50%	3,21 (2,02-6,14)	0,031
МФА (50% поражение 2-х и более бассейнов)	3,43 (3,46-5,52)	0,004
<b>Модель 2, независимо от пола, возраста, коронарных стенозов &gt;50%, МФА поражение 2-х и более бассейнов &gt;50% p&lt;0,001 для модели</b>		
Длительность перемежающейся хромоты	2,01 (0,35-4,12)	0,041
Инфаркт миокарда в анамнезе	2,12 (0,75-6,02)	0,043

ТИА – транзиторная ишемическая атака; МФА – мультифокальный атеросклероз,  
 ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

**Table 5. Prognostic significance of parameters associated with fatal outcome in multivariate Cox regression analysis**

**Таблица 6. Прогностическая значимость параметров, ассоциированных с летальным исходом при многофакторном регрессионном анализе по Коксу**

Параметр	$\beta$	Stand. error	t-value	Exponent $\beta$	Wald. Statist.	p
Пол	-0,2	0,2	-1	0,8	1	0,321
Коронарные стенозы >50%	0,5	0,7	0,7	0,43	0,67	0,073
Длительность гиперхолестеринемии	0,8	0,5	1,7	1,65	0,5	0,043
Стаж курения	0,5	0,4	1,2	2,1	2,75	0,051
Возраст	2,4	1,1	-2,2	1,6	1,3	0,072
Фракция выброса левого желудочка	-1,7	0,8	2,6	1,2	4,6	0,074
Инфаркт миокарда в анамнезе	1,65	0,7	2,8	0,2	4,7	0,031
Длительность перемежающейся хромоты	1,95	0,8	3,35	7,05	7,7	0,022
МФА поражение 2-х и более бассейнов>50%	2,6	0,7	3,14	13,3	11,24	0,001

МФА – мультифокальный атеросклероз

метить, что кардиоваскулярные смерти встречались реже. В мета-анализе показано, что у больных с симптомами ОЗАНК летальные исходы от кардиоваскулярных причин составили примерно половину от общего числа смертей (13% и 27%, соответственно). В то же время прогрессирование облитерирующего поражения артерий нижних конечностей отмечалось у 21% больных [14], и авторами работы высказывалось мнение, что роль такого прогрессирования недооценивается у данной категории больных. Следует отметить, что в регистре REACH доля кардиоваскулярных смертей составила около 64% [15] при 4-х-летнем наблюдении, что вполне сопоставимо с нашими данными. Пожалуй, в отечественных условиях стоит ориентироваться на общепринятую точку зрения, что для больных ОЗАНК следует в большей степени концентрироваться на риске инфаркта миокарда или инсульта и в меньшей степени – на состояние конечности [8,18].

При анализе факторов, ассоциированных с летальными исходами у больных ОЗАНК, обращает на себя внимание преобладающее влияние на этот параметр наличия других сердечно-сосудистых заболеваний (различные проявления ИБС, наличие инсульта в анамнезе). Это вполне согласуется с результатами исследования REACH, в котором показано, что наличие мультифокального атеросклероза у больных с наличием атеротромбоза хотя бы одного сосудистого бассейна повышало риск развития последующих сердечно-сосудистых событий в 1,99 раза (95% ДИ 1,78-2,24;  $p<0,001$ ) при 4-х летнем наблюдении [19].

На первый взгляд, неожиданным в настоящей работе оказалось отсутствие влияния получаемой терапии на прогноз больных ОЗАНК, что расходится с данными литературы [11,20]. Действительно, показано, что прием статинов у данной категории пациентов не только снижает число таких осложнений как кардиоваскулярная смерть, нефатальные инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт ( $p=0,01$ ), но и общую смертность ( $p=0,014$ ). Также отмечено снижение общего числа осложнений со стороны пораженных конечностей по сравнению с пациентами, не принимавшими статины ( $p=0,0013$ ) [15]. Тем не менее, при обзоре публикаций нет четких данных о возможности статинов снижать число ампутаций или частоту рестенозов после проведения реваскуляризаций [21]. Прием больными ОЗАНК ацетилсалциловой кислоты, статинов, ингибиторов АПФ и отказ от курения позволил снизить у них число кардиоваскулярных осложнений [относительный риск (ОР) 0,64;  $p=0,009$ ], число осложнений со стороны конечности (ампутация, тромболизис или хирургическая реваскуляризация; ОР 0,55;  $p=0,005$ ) и смертность (ОР 0,56;

$p=0,003$ ) [22]. Соответственно, современные рекомендации по лечению данной категории больных включают необходимость обязательного приема статинов, дезагрегантов и ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ATII [10]. На самом деле, противоречие с нашими данными только кажущееся, ведь медикаментозная терапия оценивалась только на момент включения пациента в исследование, а в дальнейшем наблюдение кардиолога позволяло оптимизировать медикаментозную терапию [17], что проявлялось, в том числе, низкими цифрами общей смертности среди наших пациентов. Однако в реальной клинической практике до сих пор у больных ОЗАНК данная медикаментозная терапия используется недостаточно [9]. Например, сочетанное применение статинов и антиагрегантов по данным национального регистра в Швеции было использовано у 65% больных с симптомами перемежающейся хромоты и у 45% больных с критической ишемией конечности, и существенно не изменилось в последние 5 лет [23].

Поскольку именно кардиоцеребральные заболевания являлись преобладающей причиной смерти среди больных ОЗАНК в настоящем исследовании, то это подчеркивает необходимость их целенаправленного дообследования для выявления соответствующей патологии. В качестве примера можно привести стратегию с рутинным проведением коронароангиографии перед реконструктивными вмешательствами на артериях нижних конечностей. Такая диагностическая тактика способствовала улучшению непосредственных и отдаленных результатов открытых операций [24,25], в настоящее время изучается эффективность данного подхода перед эндоваскулярными вмешательствами на артериях нижних конечностей [26]. Кроме того, помимо оптимальной медикаментозной терапии, улучшению качества жизни и прогноза больных ОЗАНК способствуют регулярные физические тренировки [27,28]. За рубежом данная категория больных наблюдается обычно у ангиолога, в российских – у общего хирурга. Понятно, что специалисту такого профиля трудно полноценно осуществить данный комплекс лечебно-диагностических мероприятий, поэтому целесообразно диспансерное наблюдение за такими больными проводить врачами других специальностей, например, кардиологами, что осуществлено в Кемеровском кардиологическом центре [17].

## **Заключение**

При наблюдении больных облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей в течение 3-х лет летальные исходы развились в 9,0% случаев, преобладающими причинами смертельных исходов были инфаркт миокарда, инсульт и декомпенсация

ХСН (в 65% случаев). При исходном обследовании в группе с неблагоприятным прогнозом было большее количество пациентов мужского пола, они были старше, более высокая доля пенсионеров и пациентов с установленной инвалидностью. При сходной клинической картине для пациентов с летальным исходом было характерно более длительное протекание таких хронических состояний, как артериальная гипертензия и перемежающаяся хромота, более частое наличие в анамнезе ИМ и ОНМК, больший стаж курения, более низкая частота выполнения реконструктивных вмешательств на артериях нижних конечностей при более высокой частоте выявления значимого атеросклероза коронарных артерий и мультифокального

поражения. Независимыми факторами, ассоциированными с общей смертностью больных ОЗАНК, были снижение ФВ левого желудочка, наличие инфаркта миокарда, инсульта в анамнезе, мультифокального атеросклероза, число пораженных коронарных артерий. Это подчеркивает необходимость целенаправленного обследования и наблюдения больных ОЗАНК у кардиологов и неврологов.

**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. Sigvant B., Wiberg-Hedman K., Bergqvist D., et al. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg.* 2007;45(6):1185e91. doi: 10.1016/j.jvs.2007.02.004
2. Wu A., Coresh J., Selvin E., et al. Lower Extremity Peripheral Artery Disease and Quality of Life Among Older Individuals in the Community. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(1):pii e004519. doi: 10.1161/JAHA.116.004519.
3. Smolderen K.G., Wang K., de Pourouville G., et al. Two-year vascular hospitalization rates and associated costs in patients at risk of atherothrombosis in France and Germany: highest burden for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012;43(2):198-207. doi: 10.1016/j.ejvs.2011.09.016.
4. Ademi Z., Liew D., Gorelik A., et al.; REACH Registry investigators. Predictors of health care use among patients with or at high risk of atherothrombotic disease: two-year follow-up data. *Int J Cardiol.* 2014;175(1):72-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.230.
5. Barbarash L.S., Sumin A.N., Bezdezhnykh A.V., et al. Prevalence of polyvascular disease in patients with ischemic heart disease. *Kompleksnye Problemy Serdechno-Sosudistykh Zabolevanij.* 2013;3:4-11. (In Russ.) [Барбараши Л.С., Сумин А.Н., Безденежных А.В., и др. Распространенность мультифокального атеросклероза у больных с ишемической болезнью сердца. Комплексные Проблемы Сердечно-Сосудистых Заболеваний. 2013;3:4-11].
6. Sumin A.N., Kukhareva I.N., Kolomykova J.A., et al. Factors associated with a pathologic ankle-brachial index in patients with stroke: gender differences. *Kompleksnye Problemy Serdechno-Sosudistykh Zabolevanij.* 2016;2:66-74. (In Russ.) [Сумин А.Н., Кухарева И.Н., Колымкова Ю.А. и др. Факторы, ассоциированные с патологическим подъязычно-плечевым индексом у пациентов с инсультом: гендерные особенности. Комплексные Проблемы Сердечно-Сосудистых Заболеваний. 2016;2:66-74].
7. Muromtseva G.A., Deev A.D., Konstantinov V.V., et al. The Prevalence of Electrocardiographic Indicators among Men and Women of Older Ages in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;6:711-7. (In Russ.) [Муромцева Г.А., Деев А.Д., Константинов В.В. и др. Распространенность электрокардиографических изменений у мужчин и женщин старшего возраста в Российской Федерации. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;6:711-7]. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-711-717
8. Gallino A., Aboyans V., Diehm C., et al.; European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. Non-coronary atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2014;35(17):1112-9.
9. Montminy M.L., Gauvin V., Turcotte S., et al. Factors Influencing the Prescription of Cardiovascular Preventive Therapies in Patients with Peripheral Arterial Disease. *PLoS One.* 2016;11(2):e0148069. doi: 10.1371/journal.pone.0148069.
10. National recommendations for carrying patients with diseases of lower limb arteries. *Angiologija i Sosudistica Hirurgija.* 2013;19(suppl 2):1-74. (In Russ.) [Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей. Ангиология и Сосудистая Хирургия. 2013;19(приложение 2):1-74].
11. Tendera M., Aboyans V., Bartelink M.L., et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. The Task Force on the Diagnosis and Treat. *Eur Heart J.* 2011;32(22):2851-906. doi: 10.1093/euroheart/ehr211.
12. Butina E.K., Bochkareva E.V. The Value of Subclinical Carotid Atherosclerosis for Primary Prevention of Cardiovascular Diseases. Review of the Main International Studies. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;5:558-66. (In Russ.) [Бутина Е.К., Бочкарёва Е.В. Значение субклинического атеросклероза сонных артерий для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор основных международных исследований. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;5:558-66]. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-5-558-566
13. Tvorogova T.V., Bulgakova E.S., Shukurov F.B., et al. Endovascular Treatment of Carotid Atherosclerosis: Concerns and Perspectives. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017; 2017;1:80-7. (In Russ.) [Творогова Т.В., Булгакова Е.С., Шукоров Ф.Б. и др. Эндоваскулярные методы лечения каротидного атеросклероза: вопросы и перспективы. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;1:80-7]. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-1-80-87
14. Sigvant B., Lundin F., Wahlberg E. The Risk of Disease Progression in Peripheral Arterial Disease is Higher than H: A Meta-Analysis of Mortality and Disease Progression in Peripheral Arterial Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;51(3):395-403. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.10.022.
15. Kumbhani D.J., Steg P.G., Cannon C.P., et al.; REACH Registry Investigators. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J.* 2014;35(41):2864-72. doi: 10.1093/euroheart/ehu080.
16. Blinc A., Kozak M., Šabovi M., et al. Survival and event-free survival of patients with peripheral arterial disease undergoing prevention of cardiovascular disease. *Int Angiol.* 2017;36(3):216-27. doi: 10.23736/S0392-9590.16.03731-7.
17. Lonchakova I.Yu., Makarov S.A., Artamonova G.B., Barbarash L.S. Organizational aspects of managing patients with atherosclerosis obliterans of lower-limb vessels at an ambulatory stage. *Angiologija i Sosudistica Hirurgija.* 2015;3:38-42. (In Russ.) [Лончакова И.Ю., Макаров С.А., Артамонова Г.В., Барбараши Л.С. Организационные аспекты лечения больных с облитерирующими атеросклерозом сосудов нижних конечностей на амбулаторном этапе. Ангиология и Сосудистая Хирургия. 2015;3:38-42].
18. Diehm C., Kareem S., Lawall H. Epidemiology of peripheral arterial disease. *Vasa* 2004;33(4):183e9. doi: 10.1024/0301-1526.33.4.183
19. Bhatt D.L., Eagle K.A., Ohman E.M., et al.; REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA.* 2010;304(12):1350-7. doi: 10.1001/jama.2010.1322.
20. Ulttee K.H., Hoeks S.E., GonHalves F.B., et al. Peripheral artery disease patients may benefit more from aggressive secondary prevention than aneurysm patients to improve survival. *Atherosclerosis.* 2016;252:147-52. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.900.
21. Harris S.K., Roos M.G., Landry G.J. Statin use in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2016;64(6):1881-8. doi: 10.1016/j.jvs.2016.08.094.
22. Armstrong E.J., Chen D.C., Westin G.G., et al. Adherence to guideline-recommended therapy is associated with decreased major adverse cardiovascular events and major adverse limb events among patients with peripheral arterial disease. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(2):e000697. doi: 10.1161/JAHA.113.000697.
23. Sigvant B., Kragsterman B., Falkenberg M., et al. Contemporary cardiovascular risk and secondary preventive drug treatment patterns in peripheral artery disease patients undergoing revascularization. *J Vasc Surg.* 2016;64(4):1009-17.e3. doi: 10.1016/j.jvs.2016.03.429.
24. Monaco M., Stassano P., Di Tommaso L., et al. Systematic Strategy of Prophylactic Coronary Angiography Improves Long-Term Outcome After Major Vascular Surgery in Medium- to High-Risk Patients. A Prospective, Randomized Study. *JACC.* 2009;54:989-96. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.041.
25. Barbarash L.S., Sumin A.N., Evdokimov D.O., et al. Role of coronary angiography in decreasing cardiac complications rate during vascular operations. *Angiologija i Sosudistica Hirurgija.* 2012;18(4):33-41. (In Russ.) [Барбараши Л.С., Сумин А.Н., Евдокимов Д.О. и др. Роль клинической оценки и коронароангиографии в снижении числа кардиальных осложнений при сосудистых операциях промежуточного и высокого риска. Ангиология и Сосудистая Хирургия. 2012;18(4):33-41].
26. Chen I.C., Lee C.H., Chao T.H., et al. Impact of routine coronary catheterization in low extremity artery disease undergoing percutaneous transluminal angioplasty: study protocol for a multi-center randomized controlled trial. *Trials.* 2016;17(1):112. doi: 10.1186/s13063-016-1237-0.
27. Mazari F.A., Khan J.A., Samuel N., et al. Long-term outcomes of a randomized clinical trial of supervised exercise, percutaneous transluminal angioplasty or combined treatment for patients with intermittent claudication due to femoropopliteal disease. *Br J Surg.* 2017;104(1):76-83. doi: 10.1002/bjs.10324.
28. Dopheide J.F., Rubrecht J., Trumpp A., et al. Supervised exercise training in peripheral arterial disease increases vascular shear stress and profunda femoral artery diameter. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(2):178-91. doi: 10.1177/2047487316665231.

*About the Authors:*

**Alexey N. Sumin** – MD, PhD, Head of Department of Multivessel Coronary Artery Disease and Polyvascular Disease, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

**Maria A. Kosova** – MD, Cardiologist, Kemerovo Cardiology Dispensary

**Julia D. Medvedeva** – MD, Cardiovascular Surgeon, Kemerovo Cardiology Dispensary

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

**Olga I. Rajh** – MD, PhD, Junior Researcher, Laboratory of Blood Circulation Pathology, Department of Multivessel Coronary Artery Disease and Polyvascular Disease, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

**Sergey A. Makarov** – MD, PhD, Chief Physician, Kemerovo Cardiology Dispensary

**Galina V. Artamonova** – MD, PhD, Professor, Deputy Director for Science, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease

**Leonid S. Barbarash** – MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Research Scientist, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease

*Информация об авторах:*

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

**Косова Мария Александровна** – врач-кардиолог, Кемеровский кардиологический диспансер

**Медведева Юлия Александровна** – врач-сердечно-сосудистый хирург, Кемеровский кардиологический диспансер

**Щеглова Анна Викторовна** – к.м.н., м.н.с., лаборатория патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

**Райх Ольга Игоревна** – к.м.н., м.н.с., лаборатория патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

**Макаров Сергей Анатольевич** – д.м.н., главный врач, Кемеровский кардиологический диспансер

**Артамонова Галина Владимировна** – д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

**Барбараши Леонид Семенович** – д.м.н., профессор, академик РАН, гл.н.с., Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

# Предикторы риска геморрагических событий у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих длительную терапию прямыми пероральными антикоагулянтами

Анастасия Андреевна Соколова, Анна Владимировна Жиленко,  
Иван Леонидович Царев, Луиза Насировна Уддин,  
Дмитрий Александрович Напалков\*, Виктор Викторович Фомин

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

**Цель.** Изучить исходные отклонения в системе коагуляции как факторы, влияющие на развитие кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии прямыми пероральными антикоагулянтами (ППОАК).

**Материал и методы.** 117 пациентов, получающих ППОАК (прямые ингибиторы тромбина – дабигатран, и ингибиторы Xa фактора – ривароксабан и апиксабан), были включены в когортное исследование в параллельных группах. Помимо оценки эффективности и безопасности терапии пациентам проводился расширенный анализ системы гемостаза крови до начала антикоагулянтной терапии.

**Результаты.** За 24 мес наблюдения у пациентов, получающих терапию ППОАК, не было зарегистрировано ни одного тромбоэмболического события и большого кровотечения. Статистически значимой зависимости частоты развития малых кровотечений (число геморрагических событий по группам дабигатран n=8; 16,33%; ингибиторы Xa фактора n=15; 22,39%) от уровня тропонина I, а также от количества баллов по шкалам HAS-BLED и ATRIA получено не было. У пациентов, получавших дабигатран, была отмечена достоверная тенденция к увеличению частоты малых геморрагических событий в случае исходно выявленного снижения концентрации фактора Виллебранда в крови ( $p=0,02$ ). Так же малые кровотечения достоверно чаще возникали у пациентов с повышенной концентрацией фибриногена крови ( $p=0,02$ ).

**Заключение.** Прямые пероральные антикоагулянты у пациентов с фибрилляцией предсердий показали свою хорошую эффективность и безопасность без каких-либо различий между классами прямых ингибиторов тромбина и ингибиторов Xa фактора. Среди возможных предикторов спонтанных малых геморрагических событий на приеме дабигатрана можно отметить сниженный уровень фактора Виллебранда и повышенный уровень фибриногена. Для ингибиторов Xa фактора маркеров развития малых геморрагических осложнений не выявлено. Ограничением данного исследования являлось отсутствие рандомизации пациентов до назначения терапии, поэтому полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий неклапанной этиологии, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, прямые пероральные антикоагулянты, безопасность, геморрагические осложнения.

**Для цитирования:** Соколова А.А., Жиленко А.В., Царев И.Л., Уддин Л.Н., Напалков Д.А., Фомин В.В. Предикторы риска геморрагических событий у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих длительную терапию прямыми пероральными антикоагулянтами. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(6):756-763. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-756-763

**Predictors of the Risk of Hemorrhagic Events in Patients with Atrial Fibrillation Receiving Longterm Therapy with Direct Oral Anticoagulants**  
Anastasiya A. Sokolova, Anna V. Zhilenko, Ivan L. Tsarev, Luiza N. Uddin, Dmitry A. Napalkov\*, Viktor V. Fomin  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

**Aim.** To study the initial disorders in the coagulation system, as factors influencing the development of bleeding during anticoagulant therapy with direct oral anticoagulants (DOAC).

**Material and methods.** 117 patients receiving DOAC (direct thrombin inhibitors – dabigatran, and Xa factor inhibitors – rivaroxaban and apixaban) were included into the cohort study in parallel groups. In addition to evaluate the efficacy and safety of therapy, an extensive analysis of the blood hemostasis system was performed in patients before the start of anticoagulant therapy.

**Results.** No thromboembolic events and major bleedings were registered in patients receiving DOAC during 24 month observation. No significant correlations were observed between minor bleeding frequency in both groups (16.33% in dabigatran group and 22.39% in Xa factor inhibitors group) and troponin I and hemoglobin levels, as well as HAS-BLED and ATRIA risk scores. Among patients receiving dabigatran initial decrease in von Willebrand factor plasma level ( $p=0.02$ ) and increase in fibrinogen blood concentration ( $p=0.02$ ) were predictors of minor bleedings. These predictors of bleeding events were not found in Xa inhibitor groups.

**Conclusions.** DOAC in patients with atrial fibrillation showed their efficacy and safety without any differences between classes of direct thrombin inhibitors and Xa factor inhibitors. Among the possible predictors of spontaneous minor hemorrhagic events on the dabigatran therapy, a reduced level of von Willebrand factor and elevated fibrinogen level may be considered when choosing a dose of the drug. Markers of hemorrhagic complications development were not determined for the Xa factor inhibitors. Limitation of this study was the absence of randomization, that is why the results should be interpreted with caution.

**Keywords:** non-valvular atrial fibrillation, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, oral anticoagulants, safety, hemorrhagic events.

**For citation:** Sokolova A.A., Zhilenko A.V., Tsarev I.L., Uddin L.N., Napalkov D.A., Fomin V.V. Predictors of the Risk of Hemorrhagic Events in Patients with Atrial Fibrillation Receiving Longterm Therapy with Direct Oral Anticoagulants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(6):756-763. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-756-763

Received / Поступила: 05.07.2017

Accepted / Принята в печать: 11.07.2017

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

В настоящее время актуальность исследований, направленных на изучение особенностей антикоагулянтной терапии прямыми пероральными антикоагулянтами (ППОАК), не вызывает сомнений. Это обусловлено, в первую очередь, высокой эффективностью и безопасностью данного класса препаратов, доказанных в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), и сравнительно небольшим периодом применения препаратов данной группы в рутинной клинической практике (РКП) [1-4]. В настоящее время в РФ официально зарегистрированы дабигатран (прямой ингибитор тромбина), ривароксабан и апиксабан (прямые ингибиторы фактора Ха) [1,2]. Период активного использования ППОАК в клинической практике составляет около 5 лет.

ППОАК обладают более предсказуемой фармакокинетикой в отличие от антагонистов витамина К (АВК), мало взаимодействуют с пищей и другими препаратами, и поэтому могут быть рекомендованы в фиксированной дозе без необходимости постоянного контроля показателей коагулограммы. Быстрое начало действия и относительно короткий период полувыведения делает назначение, терапию и возможную отмену ППОАК более удобной в сравнении с варфарином [3].

Несмотря на многие преимущества, врачи должны проявлять осторожность при назначении пациентам препаратов данного класса, особенно – в пожилом возрасте, а также пациентам, имеющим нарушение функции почек или кровотечения в анамнезе. Эксперты обращают особое внимание на необходимость регулярного мониторинга показателей функции почек и активного выявления геморрагических событий [5-7].

Модификация шкал риска кровотечений, появление маркеров неблагоприятного применения ППОАК, таких как высокочувствительный тропонин I, GDF-15 свидетельствуют об активном продвижении медицинской науки в изучении предикторов геморрагических осложнений. В нашем исследовании также была предпринята попытка прямого сравнения ППОАК в реальной клинической практике с расширенным гемостазиологическим скринингом до назначения препаратов с целью выявления исходных отклонений в системе коагуляции как влияющих факторов на развитие кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии [8-9].

## Материал и методы

Пациенты, получающие ППОАК (прямые ингибиторы тромбина – дабигатран, и ингибиторы Ха фактора – ривароксабан и апиксабан; n=117), были включены в когортное исследование в параллельных группах. Основной особенностью работы стало про-

ведение расширенного анализа системы свертывания крови до назначения любого перорального антикоагулянта. Среди 117 включенных пациентов оказалось 40 мужчин (возраст 43-86 лет) и 77 женщин (47-90 лет). Продолжительность наблюдения составила в среднем 24 мес. Большая часть пациентов получала стационарное лечение в клинике факультетской терапии имени В.Н. Виноградова и в Клинике кардиологии, расположенных на базе УКБ №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, затем наблюдалась амбулаторно. Часть пациентов находилась на амбулаторном наблюдении в течение всего периода исследования. Антикоагулянтная терапия назначалась лечащим врачом в соответствии с официальными показаниями к назначению препаратов.

Расширенный анализ свертывающей системы крови проводился на базе медицинской лаборатории «Литех» и включал следующие показатели: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), протромбиновый индекс (ПИ), международное нормализационное отношение (МНО), тромбиновое время (ТВ), D-димер, протеин C, протеин S, фактор Виллебранда, анти-тромбин III, волчаночный антикоагулянт, а также фибриноген и тропонин I.

С учетом фокуса данной работы на исследовании системы гемостаза мы посчитали возможным разделить всех пациентов на 2 группы в зависимости от механизма действия назначенного антикоагулянта: первую группу (n=49) составили пациенты, принимающие прямой ингибитор тромбина (дабигатран), вторую (n=68) – один из ингибиторов Ха фактора ( rivaroxaban или apixaban).

Проводившаяся оценка геморрагических осложнений обуславливала необходимость классификации спонтанных кровотечений на антикоагулянтах на большие и малые. Большое кровотечение определялось как снижение уровня гемоглобина по крайней мере на 20 г/л, переливание как минимум 2 порций крови, или симптомное кровотечение в жизненно важный орган. Жизнеугрожающие кровотечения – подкатегория большого кровотечений, включающая фатальные кровотечения, симптомные внутричерепные кровотечения, кровотечения со снижением уровня гемоглобина как минимум на 50 г/л, либо кровотечения, требующие переливания 4 и более порций крови, инотропной поддержки или экстренного хирургического вмешательства. К малым кровотечениям относились любые другие виды кровотечений, не соответствующие критериям большого.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «R» с использованием стандартных методов вариационной статистики. Значимость различий частот определялась точным тестом  $\chi^2$ .

*Predictors of Hemorrhagic Events Risk in AF*  
**Предикторы риска геморрагических событий при ФП**

**Table 1. The average score for the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, HAS-BLED and ATRIA scales in the study groups**

**Таблица 1. Среднее значение баллов по шкалам CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, HAS-BLED и ATRIA в исследуемых группах**

Показатель	Группа прямого ингибитора тромбина (n=49)	Группа ингибиторов Ха фактора (n=68)
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	3,62±1,38	4,12±1,71
HAS-BLED	1,64±0,85	1,85±1,44
ATRIA	1,63±1,24	1,89±1,45
p>0,05 для всех межгрупповых сравнений		

**Table 2. Baseline laboratory and instrumental parameters in patients of the study groups**

**Таблица 2. Исходные лабораторно-инструментальные показатели пациентов в исследуемых группах**

Показатель	Группа прямого ингибитора тромбина (n=49)	Группа ингибиторов Ха фактора (n=68)
Фракция выброса левого желудочка, %	57,17±8,68	57,27±7,62
Креатинин плазмы, мг/дл	1,05±0,3	1,01±0,18
Клиренс креатинина по Кокрофт-Голту, мл/мин	77,05±25,28	75,92±23,25
Скорость клубочковой фильтрации по MDRD, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	66,14±17,35	65,72±14,83
Скорость клубочковой фильтрации по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	66,93±17,04	64,47±14,42
Фибриноген, г/л	3,87±1,26	3,57±0,95
Гемоглобин, г/л	139,52±13,11	135,93±15,67
АСТ, МЕ	25,44±7,97	26,58±9,23
АЛТ, МЕ	26,59±15,56	26,94±13,9
p>0,05 для всех межгрупповых сравнений		

**Table 3. Results of an extended test of hemostasis, troponin I and fibrinogen in groups**

**Таблица 3. Результаты расширенного исследования гемостаза, тропонина I и фибриногена по группам**

Параметр	Группа прямого ингибитора тромбина (n=49)	Группа ингибиторов Ха фактора (n=68)	p
АЧТВ, сек	30,12±2,29	30,62±3,46	>0,05
ПВ, сек	15,03±1,39	15,76±2,74	>0,05
ПТИ, %	96,16±17,57	98,61±14,92	>0,05
ТВ, г/л	16,63±1,64	18,68±5,12	<b>0,002</b>
Антитромбин III, %	100,38±13,79	98,79±14,97	>0,05
Волчаночный антикоагулянт, усл.ед.	0,91±0,29	0,91±0,22	>0,05
Протеин S, %	99,18±16,25	96,53±17,7	>0,05
Протеин C, %	104,42±19,05	103,17±20,88	>0,05
D-димер, нг/мл	264,97±124,11	356,91±232,93	>0,05
Фактор Виллебранда, %	114,79±31,21	163,77±83,61	<b>0,002</b>
Фибриноген, г/л	3,9±1,26	3,6±0,95	>0,05
Тропонин I, нг/мл	0,17±0,06	0,13±0,07	>0,05

(тест Фишера). Для оценки различий величин средних значений двух выборок, использовался t-критерий Стьюдента.

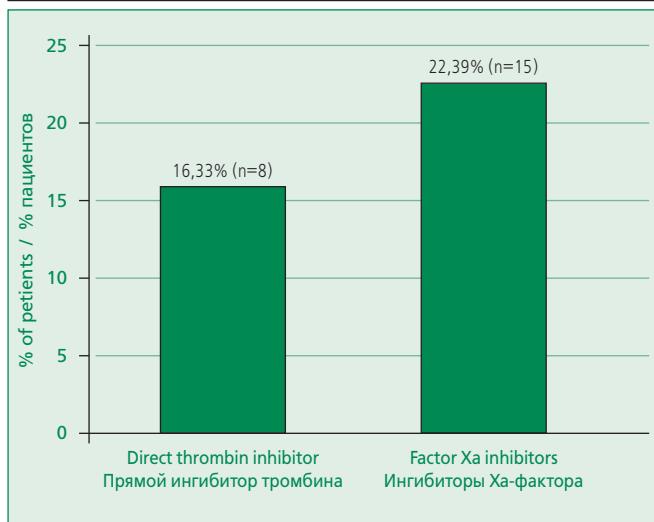
### Результаты и их обсуждение

В соответствии с исходными характеристиками пациенты не имели достоверных различий в группах по количеству баллов по шкалам CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, HAS-BLED и ATRIA (табл. 1).

Также не было выявлено различий в исходных лабораторно-инструментальных показателях у пациентов обеих групп (табл. 2).

Важно отметить, что основные коагулологические показатели до назначения ППОАК в обеих группах не различались за исключением фактора Виллебранда и тромбинового времени. Исходно уровень фактора Виллебранда был значимо ниже в группе дабигатрана, а тромбиновое время достоверно выше у пациентов группы ингибиторов Ха фактора (табл. 3).

За 24 мес наблюдения тромбоэмболических осложнений и больших кровотечений зарегистрировано не было. Частота малых геморрагических событий в обеих группах была сопоставима ( $p>0,05$ ; рис. 1).



**Figure 1. Minor hemorrhagic events in groups of patients with atrial fibrillation with therapy with direct oral anticoagulants**

**Рисунок 1. Малые геморрагические события в группах пациентов с ФП, получавших терапию ППОАК**

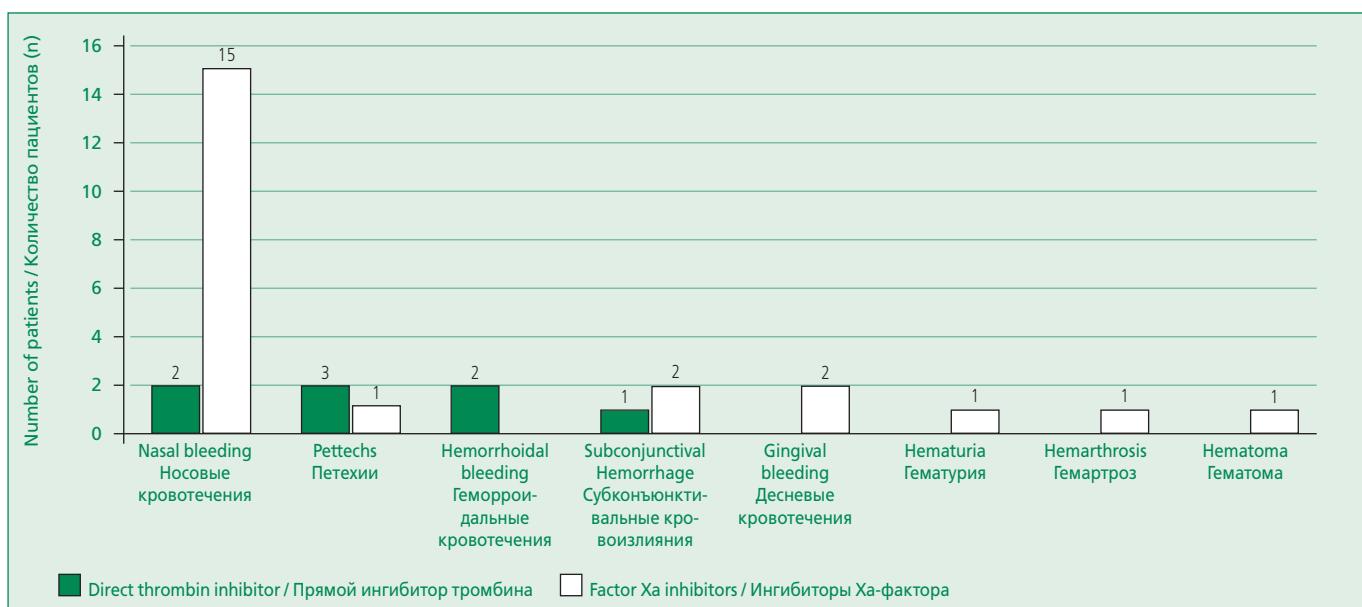
В группе дабигатрана было зарегистрировано 8 случаев малых кровотечений. Из них у 3 пациентов наблюдалась петехиальная сыпь, было 2 эпизода носового кровотечения, 2 – геморроидального кровотечения и 1 – кровоизлияние в склеру.

В группе прямых ингибиторов Xa фактора было отмечено 15 случаев кровотечений, при этом носовые кровотечения наблюдались у 7 пациентов, по 2 эпизода десневых кровотечений и кровоизлияний в склеру, и по 1 случаю гематурии, гемартроза, петехиальной сыпи и образования гематомы (рис. 2).

Стоит отметить, что, несмотря на то, что малые кровотечения не являются клинически значимыми и зачастую не требуют отмены антикоагулянтной терапии, их роль остается недооцененной. Наличие малых геморрагических событий негативно сказывается на приверженности терапии, а также может служить предикторами больших или жизнеугрожающих кровотечений. Так, в регистре EORP-AF [10] впервые было отмечено то, что наличие малых кровотечений в анамнезе, которым ранее не придавалось особого значения ни в ходе рандомизированных клинических исследований, ни при анализе баз данных реальной клинической практики, также является независимым фактором риска летальных исходов, повышая его в 2,37 раза ( $p=0,0024$ ). Это может быть связано с не полноценной диагностикой нарушений системы гемостаза, что требует дальнейших исследований в данной области.

При проведении факторного анализа данных у пациентов с развившимися малыми кровотечениями и у пациентов без геморрагических осложнений значимой взаимосвязи между кровотечениями и клиническими характеристиками и показателями общего и биохимического анализа крови выявлено не было. В то же время среди данных расширенного исследования системы гемостаза значимо чаще ( $p=0,005$ ) геморрагические события были отмечены у пациентов с более высокими значениями фактора Виллебранда. Также отмечалась тенденция к увеличению частоты геморрагических событий у пациентов с повышенным уровнем протеина S ( $p=0,07$ ) (табл. 4).

Стоит отметить, что мы не получили значимой зависимости частоты развития кровотечений от уровня



**Figure 2. Types of bleeding recorded for the entire observation period**

**Рисунок 2. Виды кровотечений, зарегистрированные за весь период наблюдения**

**Table 4. Clinical and laboratory characteristics of patients receiving direct oral anticoagulants, depending on the presence of hemorrhagic events**

**Таблица 4. Клинические и лабораторные характеристики пациентов, получающих ППОАК, в зависимости от наличия геморрагических осложнений**

Параметр	Без кровотечений	С кровотечением
Возраст	68,70±9,63	68,22±8,58
Вес, кг	84,92±16,36	84,34±14,53
Рост, см	168,28±7,81	165,32±12,90
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,94±5,43	31,42±7,99
ФВ, %	57,20±8,20	57,35±7,49
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	3,96±1,59	3,73±1,61
HAS-BLED	1,69±1,14	2,05±1,53
atria	1,74±1,41	1,91±1,16
Креатинин, мг/дл	1,02±0,24	1,03±0,25
CKD-EPI, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	65,90±15,76	63,76±14,85
MDRD, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	66,36±16,43	63,82±13,22
Клиренс Креатинина, по формуле		
Кокрофта-Голта, мл/мин	77,14±24,63	73,00±21,26
Фибриноген, г/л	3,50±0,71	4,16±1,66
Гемоглобин, г/л	137,57±15,48	136,80±11,10
AЧТВ, сек	30,47±3,29	30,37±2,25
ПВ, сек	15,58±2,57	15,22±1,32
ПТИ, %	96,98±16,46	101,38±12,17
МНО	1,06±0,18	1,04±0,08
ТВ, сек	18,14±4,77	17,36±1,83
Тропонин I, нг/мл	0,14±0,07	0,12±0,07
Антитромбин III, %	98,31±13,86	103,78±16,95
Волчаночный антикоагулянт, усл.ед.	0,90±0,25	0,93±0,19
Протеин S, %	95,84±16,85	104,37±17,43
Протеин C, %	103,86±19,85	102,35±22,26
D-димер, нг/мл	309,17±194,41	402,12±248,85
Фактор Виллебранда, %	135,56±60,75	198,44±102,88

тропонина I и от количества баллов по шкалам HAS-BLED и ATRIA.

Полученные результаты показали значимое ( $p<0,05$ ) увеличение частоты малых кровотечений у пациентов с большим баллом по шкале HAS-BLED только в группе дабигатрана, и отсутствие такой зависимости в группе ингибиторов Ха фактора ( rivaroxaban и apixaban). Шкала ATRIA для препаратов обоих классов предсказательной ценностью для малых кровотечений не обладала (рис. 3). Таким образом, можно сделать осторожный вывод о том, что шкала HAS-BLED для больших кровотечений, разработанная и валидизированная на пациентах, принимающих антагонисты витамина K, обладает большей предсказательной ценностью для пациентов, получающих терапию дабигатраном, но мало информа-

тивна при использовании у пациентов на фоне приема ингибиторов Ха фактора.

**Лабораторные предикторы геморрагических событий в группах ингибиторов Ха фактора (ривароксабан и апиксабан) и прямого ингибитора тромбина (дабигатран)**

Как показал анализ возможных предикторов геморрагических осложнений, среди всех пациентов, получающих ППОАК ( $n=117$ ), значимо чаще геморрагические события происходили у пациентов с более высоким уровнем фактора Виллебранда, однако в случае анализа по группам, данная закономерность не сохранилась. У пациентов, получающих дабигатран, было отмечено увеличение частоты геморрагических событий в случае исходно более низкого уровня в крови фактора Виллебранда ( $p=0,02$ ). Это выглядит логичным, т.к. данный гликопротеин играет центральную роль в гемостазе, обеспечивая прочную связь тромбоцитов с субэндотелием сосудов и являясь переносчиком одного из важнейших факторов свертывания - фактора VIII (рис. 4).

Нами также было отмечено, что у пациентов в группе дабигатрана (прямой ингибитор тромбина) исходно отмечалась более высокая концентрация уровня фибриногена ( $p=0,02$ ) (рис. 5).

Также нами была выявлена тенденция к увеличению частоты геморрагических событий у пациентов с повышенным уровнем протеина S (соответственно, 104±17,4% и 96±16,9%,  $p=0,07$ ), который представляет собой кофактор протеина C и усиливает его антикоагулянтное и профибринолитическое действие (рис. 6). Таким образом, пациентам, имеющим тенденцию к повышению уровня протеина S, возможно, следует назначать сниженные дозы ингибиторов Ха фактора, либо рассмотреть вариант назначения дабигатрана. Поскольку данные изменения в нашей работе имеют недостаточную степень достоверности, а объем выборки невелик, то возможная взаимосвязь между уровнем протеина S и кровотечениями на фоне терапии ППОАК требует дальнейшего изучения.

Ни в одном из отечественных исследований ППОАК в реальной клинической практике ранее не проводилось исходного расширенного исследования гемостаза до назначения прямого ингибитора тромбина (дабигатран) или ингибитора Ха фактора ( rivaroxaban или apixaban). Сложность набора такой группы пациентов заключается в том, что в большинстве случаев пациент обращается в стационар уже на фоне лечения антикоагулянтами, что не позволяет провести исследование на «чистом фоне». Наши данные продемонстрировали, что при корректном выборе дозы препарата (по инструкции) длительная терапия любым из ППОАК (дабигатран, rivaroxaban, apixaban) достаточно безопасна: у 117 пациентов на

*Predictors of Hemorrhagic Events Risk in AF*  
 Предикторы риска геморрагических событий при ФП

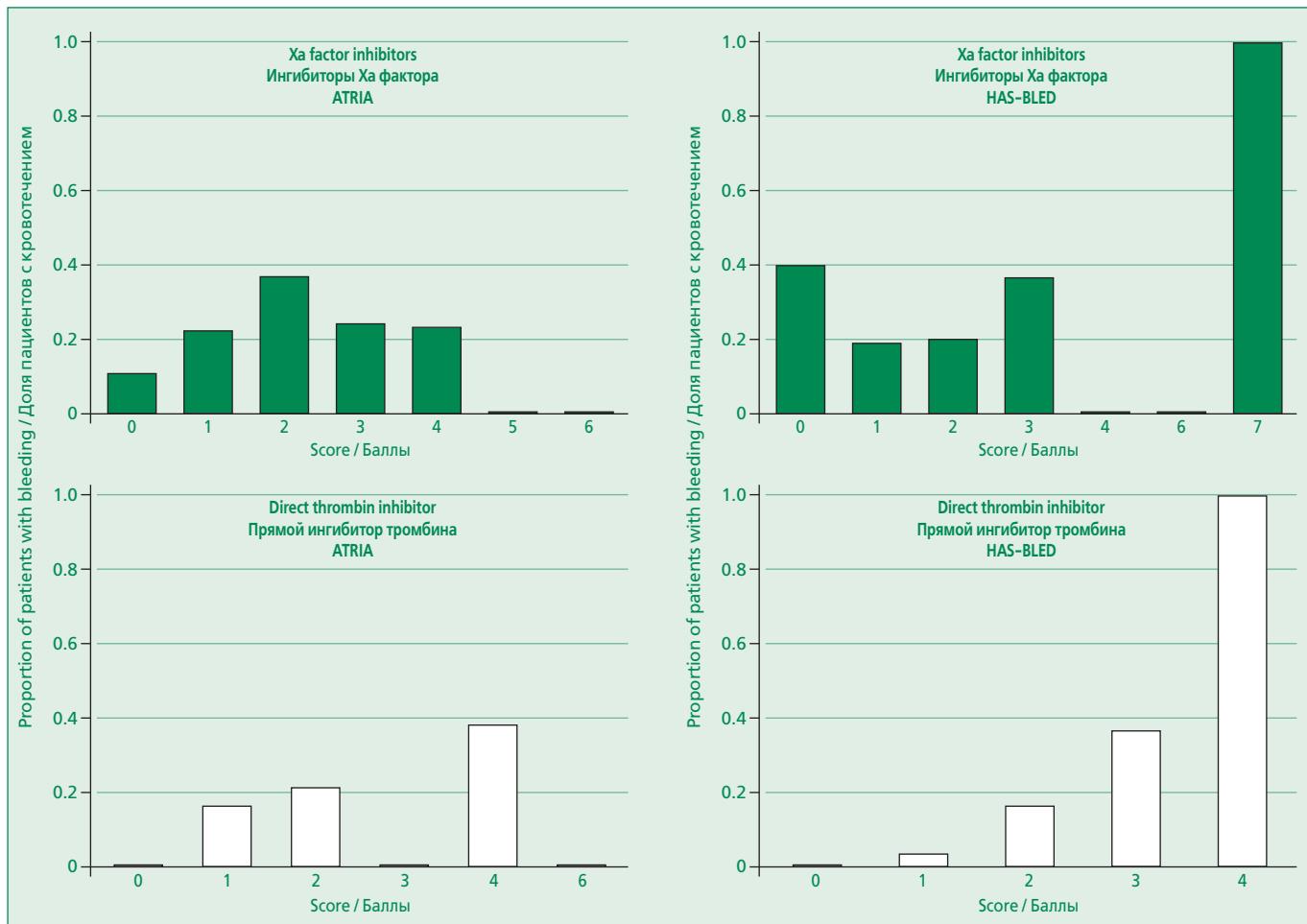


Figure 3. Prognostic value of different scales of risk assessment for bleeding for Xa factor inhibitors (rivaroxaban and apixaban) and direct thrombin inhibitor (dabigatran)

Рисунок 3. Прогностическая ценность различных шкал оценки риска развития кровотечений для ингибиторов Ха фактора (ривароксабан и апиксабан) и прямого ингибитора тромбина (дабигатран)

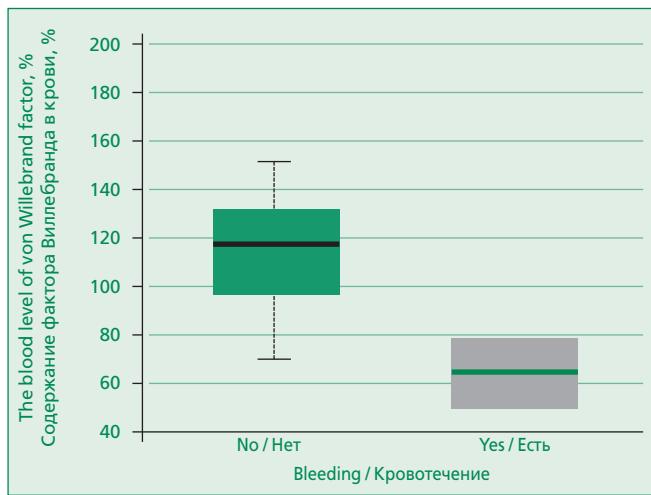


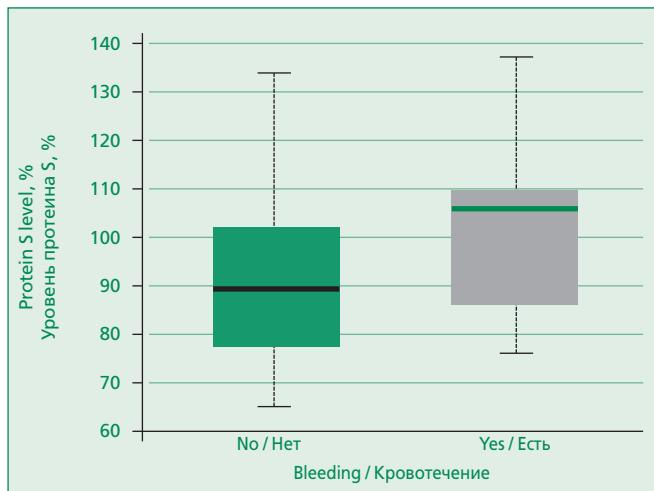
Figure 4. The blood level of von Willebrand factor in the patients group of direct thrombin inhibitor (dabigatran) depending on the presence of hemorrhagic complications

Рисунок 4. Содержание фактора Виллебранда в крови у пациентов в группе прямого ингибитора тромбина (дабигатран) в зависимости от наличия геморрагических осложнений



Figure 5. Blood levels of fibrinogen in patients with bleeding in the direct thrombin inhibitor group (dabigatran)

Рисунок 5. Концентрация фибриногена крови у пациентов с кровотечениями в группе прямого ингибитора тромбина (дабигатран)



**Figure 6. Protein S level in patients in the Xa factor inhibitor group (rivaroxaban and apixaban), depending on the presence of bleeding**

**Рисунок 6. Значение уровня протеина S у пациентов в группе ингибиторов Ха фактора (ривароксабан и апиксабан) в зависимости от наличия кровотечений**

различных препаратах больших кровотечений зафиксировано не было. Единственными параметрами, которые имели тесную взаимосвязь со спонтанными кровотечениями на ППОАК в будущем, оказались фактор Виллебранда (сниженный уровень) и фибриноген (повышенный уровень). Для того, чтобы сформулировать более четкие клинико-лабораторные гипотезы, требуется анализ большего количества клинического материала, так как выявленные корреляции могут быть связаны с относительно небольшим объемом выборки. Так или иначе, наше 2-летнее проспективное исследование в рамках реальной клинической практики еще раз показало, что применение ППОАК

достаточно безопасно и эффективно у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, однако дальнейшее изучение неспровоцированных (спонтанных) кровотечений на ППОАК может выявить в будущем скрытые, не принимающиеся в настоящее время в расчет факторы риска как малых, так и больших геморрагических событий.

### **Заключение**

Прямые пероральные антикоагулянты в проспективном наблюдательном когортном исследовании у пациентов с фибрилляцией предсердий показали свою эффективность и безопасность: как группа прямых ингибиторов тромбина (дабигатран), так и группа ингибиторов Ха фактора (ривароксабан и апиксабан). Среди возможных предикторов спонтанных малых геморрагических событий на приеме дабигатрана можно отметить сниженный уровень фактора Виллебранда и повышенный уровень фибриногена, что можно учитывать при выборе дозы препарата. Для ингибиторов Ха фактора маркеров развития малых геморрагических осложнений не выявлено.

Ограничением данного исследования является отсутствие рандомизации пациентов до начала антикоагулянтной терапии, поэтому полученные данные следует интерпретировать с осторожностью. Для уточнения взаимосвязей между выявленными изменениями параметрами гемостаза и риском кровотечений требуется проведения дальнейших исследований.

**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**

- Westendorf J., Ageno W. Benefit-risk profile of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the management of venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2014;16:113-128. Ridgefield, CT: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals; 2011.
- Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Recommendations of the Russian Cardiological Society, All-Russian Scientific Society of Clinical Electrophysiology, Arrhythmology and Pacemakers, Association of Cardiovascular Surgeons. Available at: [www.cardio.ru/content/Guidelines/FP\\_rkj\\_13.pdf](http://www.cardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf). Checked on 12/7/2017. (In Russ.) [Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации Российского кардиологического общества, Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов. Доступно на: [www.cardio.ru/content/Guidelines/FP\\_rkj\\_13.pdf](http://www.cardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf). Проверено 07.12.2017].
- Heidenreich P.A., Solis P., Estes N.A. 3rd, et al. 2016 ACC/AHA Clinical Performance and Quality Measures for Adults With Atrial Fibrillation or Atrial Flutter: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Aug 2;68(5):525-68. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.521.
- 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.
- Lip G.Y.H., Laroche C., Popescu M.I., et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: One Year Follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot Registry). *Eur Heart J.* 2014;35:3365-76. doi: 10.1093/eurheartj/ehu374.
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
- Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
- Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C., et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364:806-17. doi: 10.1056/NEJMoa1007432.
- Ng K.H., Hart R.G., Eikelboom J.W. Anticoagulation in patients with atrial fibrillation: role of novel oral anticoagulants. *Cardiol Ther.* 2013;2:135-14. doi: 10.1007/s40119-013-0019-y.
- Lip G.Y.H., Laroche C., Popescu M.I., et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: One Year Follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot Registry). *Eur Heart J.* 2014;35:3365-76. doi: 10.1093/eurheartj/ehu374.

*About the Authors:*

**Anastasiya A. Sokolova** – MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty Therapy №1, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

**Anna V. Zhilenko** – MD, Cardiologist, Treatment and Diagnostic Unit, University Clinical Hospital №1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

**Ivan L. Tsarev** – MD, Resident, Chair of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

**Luiza N.Uddin** – MD, Post-Graduate Student, Chair of Faculty Therapy №1, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

**Dmitry A. Napalkov** – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №1, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

**Viktor V. Formin** – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Faculty Therapy №1, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

*Сведения об авторах:*

**Соколова Анастасия Андреевна** – к.м.н., ассистент, кафедра факультетской терапии №1, лечебный факультет, Первый МГМУ имени И.М. Сеченова

**Жиленко Анна Владимировна** – врач-терапевт, лечебно-диагностическое отделение, университетская клиническая больница №1, Первый МГМУ имени И.М. Сеченова

**Царев Иван Леонидович** – клинический ординатор, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии, Первый МГМУ имени И.М. Сеченова

**Уддин Луиза Насировна** – аспирант, кафедра факультетской терапии №1, лечебный факультет, Первый МГМУ имени И.М. Сеченова

**Напалков Дмитрий Александрович** – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №1, лечебный факультет, Первый МГМУ имени И.М. Сеченова

**Фомин Виктор Викторович** – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав кафедрой факультетской терапии №1, лечебный факультет, Первый МГМУ имени И.М. Сеченова

# Функциональное состояние микрососудистого русла кожи по данным лазерной допплеровской флюметрии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт

Ирина Александровна Золотовская<sup>1,2\*</sup>, Игорь Леонидович Давыдкин<sup>1</sup>,  
Андрей Александрович Федорович<sup>3,4</sup>, Оксана Михайловна Драпкина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Самарский государственный медицинский университет  
Россия, 443099, Самара, Чапаевская улица, 89

<sup>2</sup> Самарская городская поликлиника №9  
Россия, 443110, Самара, ул. Циолковского, 5

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

<sup>4</sup> Институт медико-биологических проблем, Российской академии наук  
Россия, 123007, Москва, Хорошевское шоссе, 76А

**Цель.** Изучить особенности кровотока на уровне микроциркуляторного русла кожи в условиях коморбидной патологии и повышенного коагуляционного потенциала крови на фоне фибрилляции предсердий (ФП).

**Материал и методы.** Методом случайной выборки сформированы группы: основная (1-я группа, n=50) – больные с пароксизмальной или персистирующей формой ФП, перенесшие кардиоэмболический инсульт (КЭИ); в группу сравнения (2-я группа, n=50) включены пациенты с пароксизмальной или персистирующей формой ФП без инсульта в анамнезе. Группа контроля (3-я группа, n=50) – пациенты, сравнимые по основным параметрам с больными 1-й и 2-й групп, но без ФП и инсульта в анамнезе. Определяли уровень в плазме крови фактора Виллебранда (vWF), показатели ингибитора тканевого активатора плазминогена-1, антитромбина III (AT III) и плазминогена. Изучение параметров микроциркуляторного русла проводили одноканальным лазерным анализатором кожного кровотока для врача общей практики «ЛАКК-ОП» в области подушечки пальца кисти в период нахождения больных на синусовом ритме.

**Результаты.** Полученные результаты указывают на нарушение микроциркуляторных процессов у больных с ФП, перенесших КЭИ, которые выражаются в снижении тканевой перфузии, индекса удельного потребления кислорода (I) и показателя относительной перфузационной сатурации микрокровотока (Sm). Значимо более высокие уровни vWF, PAI 1 и низкого уровня AT III отмечены у больных ФП и КЭИ по сравнению с пациентами с ФП без КЭИ. Установлено, что Sm у пациентов 1-й группы статистически значимо коррелирует с vWF ( $r=-0,61$ ;  $p=0,0032$ ), плазминогеном ( $r=0,45$ ;  $p=0,0084$ ), PAI 1 ( $r=-0,43$ ;  $p=0,0027$ ) и AT III ( $r=0,49$ ;  $p=0,0065$ ).

**Заключение.** Выявленные нарушения микроциркуляторных процессов значимо взаимосвязаны с нарушением гемостатической функции эндотелия, что с точки зрения патофизиологических процессов является одним из негативных факторов риска развития повторного тромбообразования.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, микроциркуляция, гемостатическая дисфункция эндотелия, лазерная допплеровская флюметрия.

**Для цитирования:** Золотовская И.А., Давыдкин И.Л., Федорович А.А., Драпкина О.М. Функциональное состояние микрососудистого русла кожи по данным лазерной допплеровской флюметрии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2017;13(6):764-770. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-764-770

## Functional State of the Microcirculation of the Skin According to Laser Doppler Flowmetry in Patients with Atrial Fibrillation Who Underwent Cardioembolic Stroke

Irina A. Zolotovskaya<sup>1,2\*</sup>, Igor L. Davydkin<sup>1</sup>, Andrey A. Fedorovich<sup>3,4</sup>, Oksana M. Drapkina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Samara State Medical University. Chapaevskaya ul. 89, Samara, 443099 Russia

<sup>2</sup> Samara City Out-patient Clinic №9. Tsiolkovskogo ul. 5, Samara, 443110 Russia

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

<sup>4</sup> Institute of Biomedical Problems. Khoroshevskoe shosse, 76A Moscow, 123007 Russia

**Aim.** To evaluate the features of blood flow at the level of the microcirculatory bed of the skin (MC) in the conditions of comorbid pathology and increased coagulation potential of the blood in patients with atrial fibrillation (AF).

**Material and methods.** The following groups were formed by random sampling: the main (group 1, n=50) group of patients with paroxysmal or persistent form of AF, after cardioembolic stroke. The comparison group (group 2, n=50) consisted of patients with paroxysmal or persistent AF without a history of stroke. The control group (group 3, n=50) – patients comparable on the basic parameters of patients from groups 1 and 2, but without AF and stroke. The plasma levels of von Willebrand factor (vWF), tissue plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), antithrombin III (AT III) and plasminogen were determined. All MC parameters were studied with a single-channel laser cutaneous blood flow analyzer for the general practitioner "LAKK-OP" in the area of the finger pad during the period, when a patient had sinus rhythm.

**Results.** The obtained results indicate the disorders of microcirculation processes in patients with AF after stroke, which are expressed in decrease in tissue perfusion, specific oxygen consumption (I) and relative perfusion of the microcirculation saturation (Sm). Significantly higher levels of vWF, PAI-1 and low levels of AT III were observed in patients with AF and stroke than these in the group of patients with AF. It was found that Sm in patients of the group 1 statistically significantly correlated with vWF ( $r=-0,61$ ;  $p=0,0032$ ), plasminogen ( $r=0,45$ ;  $p=0,0084$ ), PAI-1 ( $r=-0,43$ ;  $p=0,0027$ ) and AT III ( $r=0,49$ ;  $p=0,0065$ ).

**Conclusion.** The revealed disorders of microcirculatory processes are significantly related with the disturbances of the hemostatic function of the endothelium. From the pathophysiological point of view, that is one of the negative risk factors of the development of recurrent thrombus formation.

**Keywords:** atrial fibrillation, microcirculation, hemostatic dysfunction of the endothelium, laser Doppler flowmetry.

**For citation:** Zolotovskaya I.A., Davydkin I.L., Fedorovich A.A., Drapkina O.M. Functional State of the Microcirculation of the Skin According to Laser Doppler Flowmetry in Patients with Atrial Fibrillation Who Underwent Cardioembolic Stroke. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(6):764-770. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-764-770

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): zolotovskay@list.ru

Received / Поступила: 08.06.2017

Accepted / Принята в печать: 30.10.2017

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее часто встречающаяся аритмия в популяции, сопряженная с рисками развития тромбоэмбологических событий и ассоциированная с рядом клинических состояний, объединенных единными гемодинамическими и нейрогуморальными механизмами [1,2]. У пациентов с ФП отмечается ухудшение не только макротромбогемодинамических переменных кровотока, но и микроциркуляторного сосудистого русла [3,4]. Особую группу представляют больные с ФП, перенесшие кардиоэмбологический инсульт (КЭИ). Как правило, это пациенты с отягощенным соматическим анамнезом, имеющие такие заболевания, как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая болезнь почек [5,6].

Современное понимание патогенеза процессов тромбообразования, в том числе, при ФП, в основном базируется на наблюдениях, сделанных на больших (магистральных) сосудах, в то время как на уровне микроциркуляторного русла эти процессы являются практически неизученными. Учитывая низкие скорости кровотока и большую емкость микроциркуляторного русла (не менее 50% объема циркулирующей крови), исследование этого аспекта является весьма актуальным, в том числе, с помощью метода лазерной допплеровской флюметрии. Анализ амплитудно-частотного спектра колебаний микротромбов позволяет изолированно оценивать функциональное состояние различных регуляторных механизмов (эндотелиального, нейрогенного, миогенного), которые определяют тонус прекапиллярных артериол, формирующих параметры гемодинамики на уровне обменных сосудов [7,8], а использование дополнительного оптического канала – рассчитывать эффективность потребления кислорода тканями [9].

Лазерная допплеровская флюметрия позволяет получать информацию о параметрах кровотока в 1 мм<sup>3</sup> кожи на противоположном сердцу «полюсе» сердечно-сосудистой системы, где только прекапиллярные артериолы содержат гладкомышечные клетки, а остальные микрососуды (капилляры, посткапилляр-

ные и собирательные венулы) представляют собой практически монослой эндотелиальных клеток (за исключением перицитов, физиологическая роль которых сегодня до конца не расшифрована, и которые не образуют полноценного слоя даже в венулах диаметром 50 мкм), что является структурной предпосылкой для осуществления обменных процессов [10]. Таким образом, при лазерной допплеровской флюметрии мы получаем информацию от сосудистого региона, в котором более 80% микрососудов состоит из одного слоя эндотелиальных клеток, и где отмечаются самые низкие во всей сердечно-сосудистой системе скорости кровотока и самые низкие числа Рейнольдса. Эндотелий, являясь единственным видом клеток, который контактирует непосредственно с кровью, выполняет целый ряд важнейших функций – вазомоторную, адгезионную, ангиогенную, гемостатическую и метаболическую, поэтому различные варианты нарушения функции эндотелия рассматриваются как универсальное неспецифическое звено в патогенезе многих заболеваний, и, в первую очередь, заболеваний органов сердечно-сосудистой системы [11].

Работ по исследованию особенностей кровотока на уровне микроциркуляторного русла в условиях коморбидной патологии и повышенного коагуляционного потенциала крови на фоне ФП в доступной нам литературе найти не удалось, что и явилось основной целью нашего исследования.

## Материал и методы

Проведено одномоментное исследование (cross-sectional study) методом скрининга 486 пациентов с ФП, находящихся на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи под наблюдением врача-терапевта и/или кардиолога. В соответствии с критериями включения/исключения методом случайной выборки сформированы группы: основная (1-я группа, n=50) группа больных с пароксизмальной или персистирующей формой ФП, перенесших КЭИ. Критерии включения: 1) ФП неклапанного генеза пароксизмальной или персистирующей формы; 2) ишемический инсульт

кардиоэмболического типа в каротидном бассейне давностью  $\leq 60$  дней; 3) тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS  $\leq 10$  баллов; 4) подписанное добровольное информированное согласие. Критерии исключения: 1) наличие онкологического заболевания в анамнезе; 2) заболевания щитовидной железы. Группу сравнения (2-я группа,  $n=50$ ) составили пациенты с пароксизмальной или персистирующей формой ФП без инсульта в анамнезе. Больные обеих групп принимали гипотензивные препараты, антикоагулянты, статины. Группа контроля (3-я группа,  $n=50$ ) представлена пациентами, которые сопоставимы по основным антропометрическим параметрам с больными 1-й и 2-й групп, но не имевших ФП и инсульта в анамнезе, а также хронической болезни почек, СД и ИБС. Лица группы контроля в связи с наличием АГ принимали гипотензивные препараты.

Во всех группах проведено биохимическое исследование крови на автоматическом биохимическом анализаторе Sapphire-400 (производитель: Hirose Electronic System, Япония), включая определение следующих параметров: глюкоза, креатинин, общий холестерин, липопротеиды низкой плотности; триглицериды. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле CKD-EPI. В плазме крови определяли содержание гемостатических маркеров функции эндотелия: уровень фактора фон Виллебранда ( $vWF$ ) оценивали количественно на автоматическом коагулометре AutoClot (RAL, Испания) с референсными значениями 65-160%; показатели ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа на микропланшетном фотометре Bio-Rad 680 (Laboratories Inc, США) с референсными значениями 4-50 нг/мл; показатель антитромбина III (AT III) с референсными значениями 84-128% и плазминогена (референсные значения 75-135%) проводили с использованием хромогенного субстрата на автоматическом анализаторе гемостаза AC-4, (Helena, Великобритания). Забор венозной крови проводился по стандартной методике, в спокойном состоянии пациента, в одно и то же время в интервале 7:30-9:30 в вакуумную пробирку VACUETTE с антикоагулянтом К<sub>3</sub>ЭДТА. Выбор вышеуказанных маркеров определен их значимостью для реализации гемостатической функции эндотелия, при ухудшении которой возрастает риск развития тромбоэмболических событий [11].

Изучение функционального состояния микросудистого русла кожи проводили одноканальным лазерным анализатором кожного кровотока для врача общей практики «ЛАКК-ОП» (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия) в период нахождения больных на синусовом ритме. Обследование осуществлялось по стандартной

методике, позволяющей с высокой точностью воспроизводить результаты [12], и включавшей три метода диагностики: лазерная допплеровская флюметрия, оптическая тканевая оксиметрия и пульсоксиметрия [9]. Определяли следующие показатели состояния микроциркуляторного русла: М (пф.ед.) – средняя перфузия за время обследования;  $Kv=\sigma/M \times 100\%$  – коэффициент вариации, отражающий состояние микроциркуляции;  $A\bar{e}/\sigma$ ,  $A\bar{n}/\sigma$ ,  $A\bar{m}/\sigma$  – нормированные значения амплитуды колебаний микрокровотока, соответственно, связанные с эндотелиальной, нейрогенной и миогенной регуляцией просвета микрососудов по данным амплитудно-частотного вейвлет анализа; РКК – резерв микрокровотока при окклюзионной пробе; I – индекс удельного потребления кислорода в ткани; Sm - индекс относительной перфузационной сатурации кислорода в микрокровотоке.

Полученные данные обрабатывали с использованием статистического пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Описание нормально распределенных количественных признаков приведено с указанием среднего значения признака и среднего квадратичного отклонения ( $M \pm SD$ ). В случае отсутствия нормального распределения признака данные приведены в виде медианных значений с 25 и 75 перцентилями. Для анализа использована описательная статистика с применением параметрического критерия – t-критерия Стьюдента. Для сравнения независимых групп применяли однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA), при отклонении от нулевой гипотезы о равенстве средних в группах проводили апостериорные тесты (сравнения групп попарно) по критерию Тьюки. Для исследования взаимосвязи между количественными признаками использован ранговый коэффициент корреляции Спирмена ( $r$ ). Различия между изучаемыми параметрами признавали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Расчет основных показателей вели в соответствии требованиями CONSORT (CONSORT Group., 1996).

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Самарского государственного медицинского университета.

## Результаты

Сравнительная характеристика всех данных, полученных исходно, представлена в табл. 1. Исследуемые лица в 3-х группах были сопоставимы по основным гендерным и антропометрическим характеристикам, а также индексу массы тела. Пациенты 1-й и 2-й групп между собой значимо не отличались по показателям

**Table 1. Comparative clinical and demographic characteristics of patients**

**Таблица 1. Сравнительная клинико-демографическая характеристика пациентов**

Показатели	1-я группа (n=50)	2-я группа (n=50)	3-я группа (n=50)
Средний возраст, лет	69±7,3	68±6,1	69±7,2
Женщины, n (%)	31 (62,0)	32 (64,0)	33 (66,0)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,58±5,1	28,11±4,5	29,03±3,9
САД, мм рт.ст.	149,3±10,2	148,1±9,9	146,4±9,8
ДАД, мм рт.ст.	86,5±10,5	87,7±10,9	85,1±9,4
Общий ХС, ммоль/л	5,6 (4,6; 6,5)	5,8 (4,4; 6,2)	4,8 (4,1; 5,7)***†††
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,7±0,9	3,8±0,5	2,9±0,4***†††
ТГ, ммоль/л	2,3±0,4	2,2±0,4	1,3±0,4***†††
Глюкоза, ммоль/л	7,2±0,4	6,9±0,6	4,3±0,5***†††
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	58,1±6,2	59,2±6,5	98,8±9,9***†††
Шкала NIHSS, баллы	6,5 ± 2,24	-	-
Давность инсульта, дни	44,33±15,55	-	-
<b>Анамнез</b>			
Артериальная гипертензия, n (%)	50 (100,0)	50 (100,0)	50 (100,0)
Сахарный диабет, n (%)	24 (48,0)	24 (48,0)	-
ХБП, n (%)	26 (52,0)	27 (54,0)	-
ИБС, n (%)	38 (76,0)	37 (74,0)	26 (52,0)*††
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	4 (8,0)	4 (8,0)	-

Данные представлены в виде M±SD или Me (25%; 75%); \*p<0,05, \*\*p<0,001 по сравнению с группой 1; ††p<0,01, †††p<0,001 по сравнению с группой 2

ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТГ – триглицериды; ХС – холестерин; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности;

ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХБП – хроническая болезнь почек

липидного профиля, уровню глюкозы крови, скорости клубочковой фильтрации, однако имели место статистически значимые отличия по данным параметрам от пациентов группы контроля. Следует отметить наличие коморбидной патологии у больных 1-й и 2-й групп.

Подробно изучаемые параметры состояния микроциркуляторного статуса пациентов исследуемых групп представлены в табл. 2. Полученные нами данные при сравнении в группах по ANOVA свидетельствуют о глубоких нарушениях процессов микроциркуляции у пациентов ФП, перенесших КЭИ. Эта группа больных практически по всем параметрам значительно отличается от лиц группы контроля, а также пациентов ФП без инсульта в анамнезе. Исключение составили показатели амплитуды колебаний микрокровотока, отражающие эндотелиальную, нейрогенную и миогенную регуляцию микросудов. Параметры Аэ/σ, Ан/σ, Ам/σ не имели статистически значимых различий у пациентов ФП с инсультом и без инсульта в анамнезе. Это указывает на нарушения компенсаторных возможностей регуляции сосудистого тонуса, связанного с наличием у больного как ФП, так и коморбидной патологии, приводящей по единим патогенетическим механизмам к дисрегуляции просвета сосудов на уровне микроциркуляторного русла. Нами

отмечено, что индекс удельного потребления кислорода имел значимо более низкие значения у пациентов 1-й и 2-й групп по сравнению с группой контроля, но у больных 1-й группы он был критически низким. Аналогичная ситуация отмечена с показателем относительной перфузационной сатурации кислорода в микрокровотоке.

При анализе показателей гемостатической дисфункции эндотелия (ДЭ), представленных в табл. 3, следует отметить, что пациенты 1-й и 2-й групп имеют статистически значимые худшие значения, чем у лиц группы контроля. При сравнении больных 1-й и 2-й групп нами отмечено статистически значимое отличие в виде более высокого показателя vWF, PAI 1 и низкого AT III у больных ФП и инсультом, чем в группе пациентов только ФП. Однако показатель плазминогена в этих группах статистически не различался.

## Обсуждение

Нами рассмотрены пациенты с персистирующей и пароксизмальной формами ФП в условиях синусового ритма на момент исследования, которые на фоне коморбидной патологии имеют возрастные особенности, заключающиеся в ремоделировании сосудов микроциркуляторного русла. В работе Васильева А.Н. и соавт. (2012) приводятся данные, что даже у клини-

*Functional State of the Microcirculation after Cardioembolic Stroke*  
*Состояние микросудистого русла после ОНМК*

**Table 2. Comparative characteristics of microcirculatory status parameters**

**Таблица 2. Сравнительная характеристика параметров микроциркуляторного статуса**

Показатель	1-я группа (n=50)	2-я группа (n=50)	3-я группа (n=50)
M (п.ф.ед.)	11,55±2,89	12,99±2,54*	16,28±1,74***
Kv (%)	6,94±1,17	7,033±2,04*	11,13±2,09***
An/σ	1,13±0,08	0,99±0,05	0,4±0,03***
Am/σ	1,25±0,04	1,07±0,03	0,66±0,02***
Aэ/σ	0,79±0,13	0,80±0,14	0,48±0,12***
РКК	125,18±11,22	134,77±15,39*	170,18±8,23***
I	14,51±4,03	19,57±3,48*	27,11±4,55***
Sm	3,12±0,32	4,18±0,45*	5,79±0,61***

\*p<0,05, \*\*\*p<0,001 по сравнению с группой 1; ||||p<0,001 по сравнению с группой 2

M – средняя перфузия за время обследования; Kv – коэффициент вариации; Аэ/σ, An/σ, Am/σ – нормированные значения амплитуд колебаний микрорвотока, соответственно связанные с эндотелиальной, нейрогенной и миогенной регуляциями микросудов; РКК – резерв микрорвотока при окклюзионной пробе; I – индекс удельного потребления кислорода в тканях; Sm – индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрорвотоке

**Table 3. Comparative characteristics of endothelial dysfunction markers**

**Таблица 3. Сравнительная характеристика параметров лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции**

Показатель	1-я группа (n=50)	2-я группа (n=50)	3-я группа (n=50)
vWF, %	169,45±35,57	139,11±30,55*	97,96±30,47***
Плазминоген, %	81,29±18,35	85,11±20,34	123,16±18,17***
PAI 1, нг/мл	110,75±25,14	90,15±23,76*	71,04±25,83***
AT III, %	79,05±8,16	88,22±9,13*	111,56±10,47***

\*p<0,05, \*\*\*p<0,001 по сравнению с группой 1; ||||p<0,001 по сравнению с группой 2

vWF – фактор фон Виллебранда; PAI 1 – ингибитор тканевого активатора плазминогена 1; AT III – антитромбин III

чески здоровых лиц с возрастом формируются патологические структурно-функциональные изменения в микроциркуляторном русле, приводящие к снижению резерва кровотока с активацией процессов артериоло-венуллярного шунтирования крови, что в целом снижает тканевую трофику и оксигенацию [13]. Полученные данные у пациентов с ФП с инсультом в анамнезе и без него, позволяют, на наш взгляд, оценивать те фундаментальные изменения гемодинамики на уровне микроциркуляторного русла, которые являются значимыми с точки зрения рисков развития осложнений и последующих тромбоземболических событий.

Фундаментальной особенностью прекапиллярных артериол является их высокая вазомоторная активность, выражаясь в постоянном изменении тонуса и величины просвета сосудов, что проявляется в виде вазомоций. Вазомоции обусловлены тем, что гладкомышечные клетки микросудов обладают собственным базальным тонусом и спонтанной сократительной активностью, сокращаясь и расслабляясь в среднем 6 р/мин (Am). В проксимальных сегментах артериоллярного отдела микроциркуляторного русла вазомоторная активность и базальный тонус

гладкомышечных клеток модулируется со стороны внутреннего просвета артериол эндотелиальными факторами с частотой менее одного колебания/мин (Aэ), а со стороны наружного просвета нейрогенными факторами (An) – с частотой 2-4 колебания/мин. Одновременное функционирование всех трех регуляторных механизмов (Aэ, An, Am) и определяет конечный тонус прекапиллярных артериол, модулируя притекающий в микроциркуляторное русло кровоток. Чем больше амплитуда вазомоций (Aэ, An, Am), тем больше величина просвета микросудов и, следовательно, ниже тонус [8,14]. Очевидно, что дисфункция эндотелия на уровне мышечных сосудов проявляется в нарушении сосудодвигательной функции, а на уровне обменного звена сосудистого русла – нарушением эффективности обменных процессов. В пользу справедливости данного тезиса могут свидетельствовать выявленные нами статистически значимая корреляция между основными показателями кислородного обеспечения тканевого региона кожи и лабораторными маркерами гемостатической функции эндотелия.

Можно предположить, что у коморбидных больных ухудшение трофического обеспечения тканей на

фоне обменной ДЭ может приводить к регуляторному (компенсаторному) увеличению просвета прекапиллярных артериол через гистометаболические и кислородзависимые механизмы, что проявляется в статистически значимом увеличении амплитуды вазомоторий всех тонусформирующих механизмов модуляции микрокровотока (Аэ, Ан, Ам). Другими словами, многофакторная система регуляции микроциркуляторного кровотока стремится увеличить приток крови к обменному звену, чтобы компенсировать трофический дефицит на фоне обменной ДЭ микрососудов.

Но здесь необходимо учитывать тот факт, что терморегуляторная функция – основная из большого числа функций кожи как органа, и ключевым структурным элементом микроциркуляторного русла является наличие большого числа артериоло-венулярных анастомозов, которыми особенно богата кожа акральных участков (кисти, стопы, уши, губы, кончик носа). В термонейтральных условиях с частотой 2-3 колебания/мин (Ан) сокращаются артериоло-венулярные анастомозы, величина просвета которых регулируется исключительно симпатическим адренергическим механизмом регуляции, и эти колебания синхронны во всех анастомозах кожи [15]. В зонах с артериоло-венулярными анастомозами увеличение амплитуды Ан при уменьшении Ам является индикатором активации шунтового кровотока. Чем больше соотношение Ан/Ам, тем больше крови сбрасывается по артериоло-венулярным анастомозам, минуя капиллярное русло [8]. Данный показатель в нашем исследовании составил в среднем 0,91-0,93-0,61 для 1-й, 2-й и 3-й групп, соответственно. Из этого следует, что у пациентов с ФП шунтовое обкрадывание капиллярного русла выражено значительно больше, чем в группе контроля. Статистически значимое снижение перфузии кожи (М), снижение резерва микрокровотока в процессе постокклюзионной реактивной гиперемии, снижение относительной перфузионной сатурации кислорода (Sm) и индекса удельного потребления кислорода в ткани (I) у больных с ФП может быть обусловлено именно наличием артериоло-венулярного шунтирования кровотока, что на фоне ЭД су-

щественным образом повышает риски тромбообразования.

### **Заключение**

Проведенное нами исследование позволило установить, что больные ФП имеют нарушения на уровне микроциркуляторного русла, связанные со снижением тканевой перфузии, изменениями в регуляции микроциркуляторного кровотока и недостаточной степенью тканевой оксигенации. Особенно данные изменения выражены у пациентов ФП, имеющих в анамнезе КЭИ.

Выявленные нарушения коррелируют с показателями гемостатической функции эндотелия, что с точки зрения патофизиологических процессов является одним из негативных факторов риска развития повторного тромбообразования.

**Ограничения исследования.** Наше исследование имело ряд ограничений, в первую очередь, это связано с небольшим размером выборки и отсутствием многомерного анализа. Но мы сочли возможным представить полученные данные, так как необходимо дальнейшее изучение функциональных изменений на уровне микроциркуляторного русла во взаимосвязи с гемостатической ДЭ у пациентов ФП, перенесших КЭИ. Дальнейшие наблюдения за большей когортой больных позволят объективизировать представления о перфузионных сдвигах, вариантах изменений на уровне микроциркуляторного русла, и оценить их влияние на риски развития тромботических событий. Неинвазивное исследование микроциркуляторного кровотока у человека позволяет проводить исследования влияния различных фармпрепаратов с оценкой возможности их влияния на улучшение кровообращения на уровне микроциркуляторного русла.

**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. Blaauw Y., Crijns H.J. Atrial fibrillation: insights from clinical trials and novel treatment options. *J Intern Med.* 2007;262:593-614. doi:10.1111/j.1365-2796.2007.01885.x
2. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al, and the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics - 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;127:6-245. doi:10.1161/CIR.0b013e318282ab8f
3. De Backer D., Ortiz J.A., Salgado D. Coupling microcirculation to systemic hemodynamics. *Curr Opin Crit Care.* 2010;16:2504. doi:10.1097/MCC.0b013e3283383621
4. Zolotovskaya I.A., Davydkin I.L. Possibilities of pharmacological correction of structural and functional alterations of microcirculation in terms of endothelial dysfunction in comorbid patients suffered stroke event. *Klinicist.* 2016;10(2):32-42. (In Russ.). [Золотовская И.А., Давыдкин И.Л. Возможности фармакологической коррекции структурно-функциональных изменений микроциркуляции в условиях эндотелиальной дисфункции у коморбидных больных, перенесших инсульт. Клиницист. 2016;10(2):32-42]. doi:<http://dx.doi.org/10.17650/1818-8338-2016-10-2-32-42>
5. Mahmood S.S., Levy D., Vasan R.S. et al. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet.* 2014;383:999-1008. doi:10.1016/S0140-6736(13)61752-3.
6. Bos M.J., Koudstaal P.J., Hofman A. et al. Modifiable etiological factors and the burden of stroke from the Rotterdam study: a population-based cohort study. *PLoS Med.* 2014;11(4):1001634. doi:10.1371/journal.pmed.1001634
7. Fedorovich A.A. Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic functions of microvascular endothelium in human skin. *Microvasc Res.* 2012;84:86-93. doi:10.1016/j.mvr.2012.03.011.
8. Krupatkin A.I. Variations of blood flow - a new diagnostic language to the study of the microcirculation. *Reg Hemodyn Microcirc.* 2014;1:83-99. (In Russ.) [Крупаткин А.И. Колебания кровотока - новый диагностический язык в исследовании микроциркуляции. Регионарное Кровообращение и Микроциркуляция. 2014; 1: 83-99].
9. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. eds. Laser Doppler flowmetry blood microcirculation. Guidelines for doctors. Moscow: Medicine; 2005. (In Russ.) [Крупаткин А.И., Сидоров В.В., ред. Лазерная допплеровская флюметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2005].
10. Braverman I.M. The cutaneous microcirculation: ultrastructure and microanatomical organization. *Microcirculation.* 1997;4(3):329-40. doi:10.3109/10739689709146797
11. Vasina L.V., Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Markers of endothelial dysfunction. *Reg Hemodyn Microcirc.* 2017;1(61):4-15. (In Russ.) [Васина Л. В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. Регионарное Кровообращение и Микроциркуляция. 2017;1(61):4-15].
12. Tibirica E., Matheus A.S.M., Nunes B. et al. Repeatability of the evaluation of systemic microvascular endothelial function using laser Doppler perfusion monitoring: clinical and statistical implications. *Clinics (Sao Paulo).* 2011; 66(4): 599-605. doi:10.1590/S1807-59322011000400013
13. Vasiliev A.P., Streltsova N.N. Age peculiarities of the microcirculation. *Reg Hemodyn Microcirc.* 2012;4(44):23-7. (In Russ.) [Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Возрастные особенности микроциркуляции. Регионарное Кровообращение и Микроциркуляция 2012;4(44):23-7].
14. Fedorovich A.A., Rogoza A.N., Chikhladze N.M. Characteristics of functional state of arteriolar and venular skin microvessels in patients with essential arterial hypertension. *Microvasc Res.* 2014;93:105-13. doi:10.1016/j.mvr.2014.04.005
15. Bergersen T. K., Hisdal J., Walloe L. Perfusion of the human finger during cold-induced vasodilation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 1999;276(45):R731-R737.

### About the Authors:

**Irina A. Zolotovskaya** – MD, PhD, Assistant, Chair of Hospital Therapy with Courses of Out-patient Therapy and Transfusiology, Samara State Medical University; Head of Out-patient Department for Adult, Samara City Out-patient Clinic №9

**Igor L. Davydkin** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy with Courses of Out-patient Therapy and Transfusiology, Samara State Medical University; Director, Research Institute of Hematology, Transfusiology and Intensive Therapy, Samara State Medical University

**Andrey A. Fedorovich** – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, National Medical Research Center for Preventive Medicine; Senior Researcher, Laboratory of Physiology and Biomechanics of Cardiorespiratory System, Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences

**Oksana M. Drapkina** – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for Preventive Medicine

### Сведения об авторах:

**Золотовская Ирина Александровна** – к.м.н., ассистент, кафедра госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии СамГМУ; зав. поликлиническим отделением для взрослых, Самарская городская поликлиника №9

**Давыдкин Игорь Леонидович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и трансфузиологии, директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, Самарский государственный медицинский университет

**Федорович Андрей Александрович** – к.м.н., с.н.с., отдел фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, НМИЦПМ; с.н.с., лаборатория физиологии и биомеханики кардиоэспираторной системы, Институт медико-биологических проблем РАН

**Драпкина Оксана Михайловна** – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор НМИЦПМ

# Использование фармакогенетического тестирования по *CYP2C19* для персонализации выбора антиагрегантов при остром коронарном синдроме в условиях реальной клинической практики

Анна Игоревна Ахметова<sup>1\*</sup>, Елена Борисовна Клейменова<sup>1,2</sup>, Дмитрий Алексеевич Сычев<sup>3</sup>, Олеся Валентиновна Паршина<sup>1</sup>, Любовь Петровна Яшина<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Многопрофильный медицинский центр Банка России. Россия, 117593, Москва, Севастопольский пр., 66

<sup>2</sup> Институт современных информационных технологий в медицине, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление», Российской академия наук  
Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44 корп. 2

<sup>3</sup> Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования  
Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

**Цель.** Изучить использование фармакогенетического тестирования (ФГТ) по *CYP2C19* для персонализации выбора антиагрегантов при остром коронарном синдроме (ОКС) в условиях реальной клинической практики.

**Материал и методы.** В исследование были включены 103 пациента с ОКС, не имеющих показаний к длительной антикоагулянтной терапии, которым проводилось ФГТ по *CYP2C19* для персонализации антиагрегантной терапии.

**Результаты.** В результате генотипирования по *CYP2C19* выявлено носительство аллельных вариантов GG, GA, AA. По данным ФГТ по *CYP2C19\*2* генотип GG был определен у 76 (73,8%) пациентов, генотип GA – у 23 (22,3%) пациентов, и генотип AA – у 4 (3,9%) пациентов. Исходно при госпитализации клопидогрел был назначен 86 (83,5%) пациентам, тикагрелор – 17 (16,5%) пациентам. Пациентам с генотипами GA и AA клопидогрел назначался достоверно реже, чем пациентам с генотипом GG. После выявления генотипов GA и AA пациентам была выполнена коррекция терапии: клопидогрел был заменен на тикагрелор, или была назначена двойная доза клопидогрела. После коррекции терапии у пациентов с генотипом GA и AA доля получавших тикагрелор возросла с 25,9% до 55,5% (относительный риск (ОР)=0,172; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,075-0,396; p<0,001). У 40,7% пациентов с замедленным метаболизмом клопидогрела продолжена терапия данным препаратом в увеличенной поддерживающей дозировке, что ассоциировано с повышенным риском кровотечения.

**Заключение.** Результаты ФГТ (выявление носительства аллельного варианта *CYP2C19\*2*) у пациентов с ОКС являлись значимым предиктором коррекции антиагрегантной терапии. Коррекция включала замену клопидогрела на тикагрелор или увеличение поддерживающей дозы клопидогрела до 150 мг/сут, что не оказalo влияния на значимые клинические исходы.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, фармакогенетика, *CYP2C19*, клопидогрел, тикагрелор, клинические руководства.

**Для цитирования:** Ахметова А.И., Клейменова Е.Б., Сычев Д.А., Паршина О.В., Яшина Л.П. Использование фармакогенетического тестирования по *CYP2C19* для персонализации выбора антиагрегантов при остром коронарном синдроме в условиях реальной клинической практики. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2017;13(6):771-775. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-771-775

## ***CYP2C19* Pharmacogenetic Testing for Personalization of Antiplatelet Therapy in Patients with Acute Coronary Syndrome in Routine Clinical Practice**

Anna I. Akhmetova<sup>1\*</sup>, Elena B. Kleimenova<sup>1,2</sup>, Dmitry A. Sychev<sup>3</sup>, Olesya V. Parshina<sup>1</sup>, Lyubov' P. Yashina<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Multidisciplinary Medical Center of the Bank of Russia. Sevastopol'sky prospekt 66, Moscow, 117593 Russia

<sup>2</sup> Institute of Modern Information Technologies in Medicine, Federal Research Center "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences Vavilova ul. 44/2, Moscow, 119333 Russia

<sup>3</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Barrikadnaya ul. 2/1-1, Moscow, 125993 Russia

**Aim.** To study the use of *CYP2C19* pharmacogenetic testing (PhGT) for personalization of antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome (ACS) in routine practice.

**Material and methods.** The study included 103 patients with ACS without indications for long-term anticoagulant therapy, which underwent *CYP2C19* PhGT aimed at antiplatelet therapy personalization.

**Results.** According to *CYP2C19* genotyping the GG, GA, AA allelic variants were detected. *CYP2C19\*2* PhGT revealed that genotypes GG, GA and AA were carried by 76 (73.8%), 23 (22.3%) and 4 (3.9%) patients, respectively. Initially 86 (83.5%) patients received clopidogrel, 17 (16.5%) – ticagrelor. After therapy correction based on genotype GA and AA, the proportion of ticagrelor receiving patients increased from 25.9% to 55.5% (relative risk=0.172; 95% confidence interval 0.075-0.396; p<0.001). In 40.7% of patients who were poor clopidogrel metabolizers increased clopidogrel doses during maintaining therapy can be associated with the increased risk of bleeding.

**Conclusion.** PhGT results (detection of carriage of the *CYP2C19\*2* allele variant) was a significant predictor of antiplatelet therapy correction in ACS patients. Therapy personalization included the replacement of clopidogrel with ticagrelor or an increase in the clopidogrel maintenance dose to 150 mg per day, which did not affect significant clinical outcomes.

**Keywords:** acute coronary syndrome, pharmacogenetics, *CYP2C19*, clopidogrel, ticagrelor, clinical guidelines.

**For citation:** Akhmetova A.I., Kleimenova E.B., Sychev D.A., Parshina O.V., Yashina L.P. *CYP2C19* Pharmacogenetic Testing for Personalization of Antiplatelet Therapy in Patients with Acute Coronary Syndrome in Routine Clinical Practice. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2017;13(6):771-775. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-771-775

Received / Поступила: 07.08.2017

Accepted / Принята в печать: 30.10.2017

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

Назначение ацетилсалициловой кислоты и ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов в качестве двойной анти thromбоцитарной терапии является стандартом лечения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) [1, 2]. Антиагрегантное действие клопидогрела в организме человека зависит от процесса биотрансформации его неактивной формы в активную под действием фермента, кодируемого геном CYP2C19 [3], что обуславливает вариабельность его антиагрегантного действия [4]. Исследования показали более высокие темпы развития тромбоза сосудистого стента и инфаркта миокарда при носительстве аллелей CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3, соответствующих ослабленному метаболизму клопидогрела [5, 6]. В российской популяции у пациентов с ишемической болезнью сердца частота аллельных вариантов CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 достигает 30% [7]. Антиагрегантный эффект прасугрела и тикагрелора не зависит от генотипа CYP2C19 [8]. С 2011 г. в клинические рекомендации по ОКС включены рекомендации по генотипированию CYP2C19 «для определения предрасположенности к высокому риску развития негативных клинических исходов» (IIb В) [9]. В отечественных клинических рекомендациях 2015 г. говорится о том, что фармакогенетическое генетическое тестирование (ФГТ) «может быть рассмотрено в индивидуальном порядке у пациентов, получающих клопидогрел» [10]. С 2016 г. в зарубежных клинических рекомендациях проведение ФГТ уже не рекомендуется (III), т.к. нет доказательств, что проведение ФГТ улучшает исход заболевания [11]. Согласно клиническим рекомендациям назначение тикагрелора предпочтительнее назначения клопидогрела [11-13], а клопидогрел рекомендован только в случаях, когда прасугрел или тикагрелор недоступны или противопоказаны (I В) [13]. По данным регистра РЕКОРД-3 71% пациентов с ОКС в России получают клопидогрел в стационаре, и 69% клопидогрел рекомендован при выписке, а тикагрелор только в 14% и 11%, соответственно [14]. Учитывая высокую распространенность назначения клопидогрела при ОКС в российской популяции и высокий риск развития тромботических осложнений при генетически обусловленной резистентности к данному препарату, можно выделить группы пациентов, которым оправдано проведение ФГТ:

- чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) на незащищенном стволе левой коронарной артерии [10], повторные ЧКВ [15];
- бифуркационный стеноз ствола левой коронарной артерии или стеноз единственной проходимой коронарной артерии [10];
- тромбоз стента в анамнезе [10, 15];
- высокая остаточная реактивность тромбоцитов на фоне регулярного приема клопидогрела [10];

- клинические факторы высокого риска (сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность) [15].

Цель исследования: изучить использование фармакогенетического тестирования по CYP2C19 для персонализации выбора антиагрегантов при остров коронарном синдроме в условиях реальной клинической практики.

## Материал и методы

**Группа исследования.** Исследование проводилось на базе Многопрофильного медицинского центра Банка России с 2012 по 2014 гг. Из 217 пациентов, госпитализированных с ОКС, в исследование были включены 103 пациента.

**Критерии включения:** наличие одного из показаний к ФГТ (ЧКВ на незащищенном стволе левой коронарной артерии, повторные ЧКВ, бифуркационный стеноз ствола левой коронарной артерии или стеноз единственной проходимой коронарной артерии; тромбоз стента в анамнезе, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность); добровольное согласие на проведение генетического исследования.

**Критерии исключения:** наличие показаний к длительной антикоагулантной терапии. Средний возраст пациентов составил  $68,4 \pm 10,1$  лет. ЧКВ было выполнено 73 (70,9%) пациентам, 19 (18,4%) пациентам ЧКВ не было выполнено в связи с высоким интраоперационным риском (известное ранее тяжелое поражение коронарного русла), 11 (10,7%) пациентов отказались от ЧКВ.

**Генотипирование.** Для исследования проводили забор венозной крови в первые сут госпитализации. Для выделения ДНК использовали набор Blood DNA Mini Kit (Qiagen, Германия). Полиморфизм в гене цитохрома CYP2C19 исследовали с помощью метода полимеразной цепной реакции, используя диагностический набор CYP2C19-SNP-экспресс (НПФ «Литех», Россия) на приборе LightCycler 480 (Roche, Швейцария). Выявление носительства аллельного варианта CYP2C19\*2 расценивалось следующим образом: 1) GG – дикий тип, метаболизм достаточный, трансформация клопидогрела не изменена; 2) GA – полиморфный генотип, метаболизм промежуточный, замедление трансформации клопидогрела; 3) AA – полиморфный генотип, метаболизм ослабленный, значительное снижение трансформации клопидогрела [16].

**Статистическая обработка результатов** проведена с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics 20. Категориальные и номинальные переменные сравнивали с помощью критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона; на основании анализа четырехпольных таблиц рассчитывался ОР, для расчета ДИ применялся метод Уилсона. Для оценки различий количественных пере-

**Table 1. Correspondence of distribution of CYP2C19\*2 genotypes rates to the Hardy-Weinberg law**

Таблица 1. Соответствие распределения частот генотипов по CYP2C19\*2 закону Харди-Вайнберга

Генотип	Частота генотипа реальная	Частота генотипа расчетная	p
GG	76 (73,8%)	74 (74,7%)	0,883
GA	23 (22,3%)	26 (25,2%)	0,625
AA	4 (3,9%)	3 (2,9%)	0,692

менных применяли критерий Манна-Уитни. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Согласно данным ФГТ по CYP2C19\*2 генотип GG был определен у 76 (73,8%) пациентов, генотип GA – у 23 (22,3%) пациентов и генотип AA – у 4 (3,9%) пациентов. Из 206 проанализированных аллелей распространность аллеля G составила 175 (85%), распространность аллеля A – 31 (15%). При сравнении расчетных (ожидаемых) частот с полученными в исследовании статистически значимых различий не выявлено (табл. 1). Следовательно, можно говорить о том, что результаты ФГТ подчиняются закону Харди-Вайнберга, и вероятность систематических ошибок при выполнении исследования низкая.

**Table 2. Tactics of P2Y<sub>12</sub> receptor inhibitors prescribing in a hospital, depending on the results of genetic test for CYP2C19\*2**

Таблица 2. Тактика назначения ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов в стационаре в зависимости от результатов генетического анализа по CYP2C19\*2

Антиагрегантная терапия (дозы)	Генотип по CYP2C19*2		p
	GG (n=76)	GA+AA (n=27)	
Клопидогрел (75 мг/сут), n (%)	65 (85,5)	0	<0,001
Тикагрелор (90 мг 2 р/сут), n (%)	10 (13,2)	7 (25,9)	0,127
Замена клопидогрела на тикагрелор, n (%)	0	8 (29,6)	<0,001
Клопидогрел (150 мг/сут), n (%)	0	11 (40,7)	<0,001
Отмена ингибиторов P2Y <sub>12</sub> рецепторов в связи с высоким риском кровотечения, n (%)	1 (1,3)	1 (3,7)	0,436

**Table 3. Prescription of P2Y<sub>12</sub> receptor inhibitors upon discharge depending on the CYP2C19\*2 genotype**

Таблица 3. Назначение ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов при выписке в зависимости от генотипа по CYP2C19\*2

Антиагрегантная терапия	Генотип по CYP2C19*2		p
	GG (n=76)	GA+AA (n=27)	
Клопидогрел (75 мг/сут), n (%)	65 (85,5)	0	<0,001
Клопидогрел (150 мг/сут), n (%)	0	11 (40,7)	<0,001
Тикагрелор (90 мг 2 р/сут), n (%)	7 (9,2)	15 (55,5)	<0,001
Ингибиторы P2Y <sub>12</sub> рецепторов не назначены в связи с высоким риском кровотечения, n (%)	4 (5,3)	1 (3,8)	0,418

Исходно при госпитализации клопидогрел был назначен 86 (83,5%) пациентам в дозе 75 мг/сут, тикарелор – 17 (16,5%) пациентам в дозе 90 мг 2 р/сут. Коррекция антиагрегантной терапии после генетического тестирования представлен в табл. 2.

В результате коррекции терапии доля пациентов с генотипами GA и AA, получавших тикарелор, возросла с 25,9% до 55,5%. Таким образом, определение генотипа по CYP2C19\*2 явилось значимым предиктором изменения антиагрегантной терапии [OR=0,172; 95% ДИ 0,075-0,396;  $p < 0,001$ ] (рис. 1). При выписке результаты назначения ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов были схожи с таковыми в стационаре (табл. 3). Тикарелор значимо чаще назначался пациентам при выявлении генотипов GA и AA, носительство которых может быть ассоциировано с резистентностью к клопидогрелю, по сравнению с пациентами, имеющими неизмененный уровень метаболизма клопидогрела (генотип GG). Из 11 пациентов, которым был назначен клопидогрел при выписке, 6 пациентам рекомендована в дальнейшем замена данного препарата на тикарелор при условии доступности в продаже.

Клиническими рекомендациями допускается назначение клопидогрела в дозе 150 мг/сут, если невозможно перейти на тикарелор или прасугрел (IIa В) [13,17]. У пациентов, получающих клопидогрел в поддерживающей дозе 75 мг/сут ингибирование агрегации тромбоцитов хуже ( $p < 0,05$ ), а частота развития

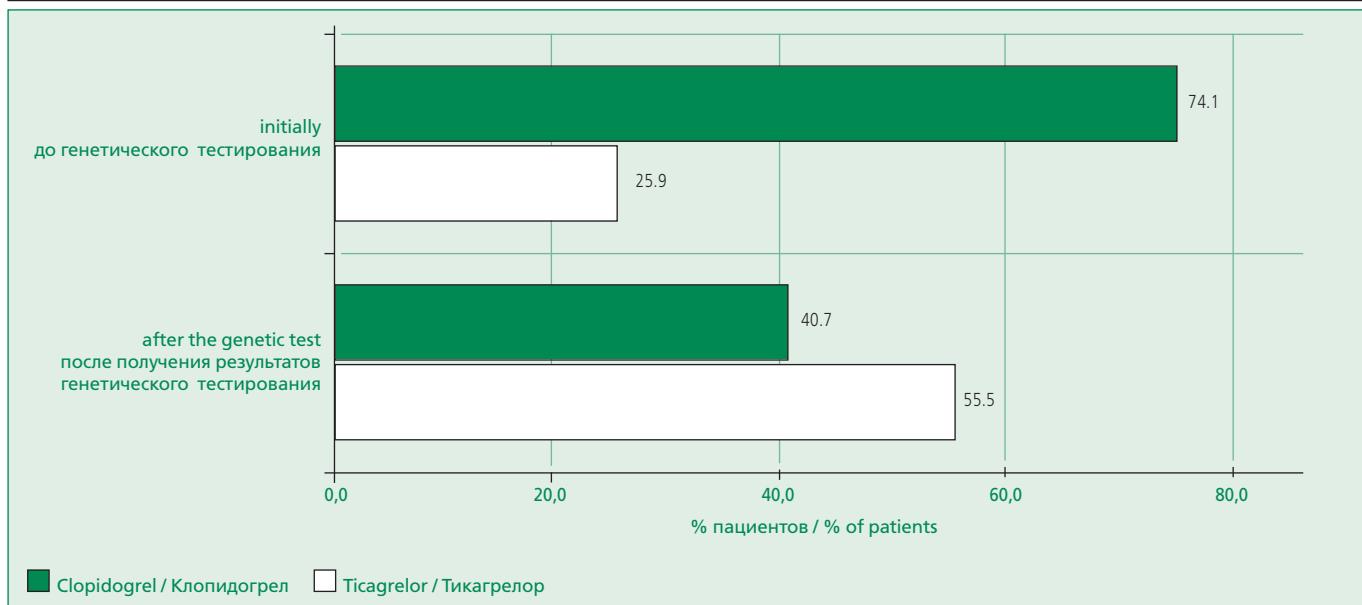


Figure 1. Prescriptions of P2Y<sub>12</sub> receptor inhibitors for inpatients with GA and AA genotypes

Рисунок 1. Назначения ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов в стационаре пациентам с генотипами GA и AA

MACCE (major adverse cardiovascular and cerebrovascular events) значимо выше ( $p=0,002$ ) по сравнению с пациентами, получавшими клопидогрел в дозе 150 мг/сут в течение 1 мес и далее 75 мг/сут или тикагрелор по 90 мг 2 р/д [18]. Однако двойная доза клопидогрела по сравнению со стандартной увеличивает риск крупных кровотечений [18,19].

Среди пациентов с генотипами GA и AA: 3 случая летального исхода (из них 1 – вследствие развития острой сердечной недостаточности на фоне фибрилляции желудочков и 2 случая – в результате тромбоэмболии легочной артерии); 1 случай рецидива инфаркта миокарда в послеоперационном периоде; 1 случай развития кровотечения из желудочно-кишечного тракта на фоне приема ацетилсалициловой кислоты 75 мг/сут и клопидогрела 150 мг/сут. Достоверных различий получено не было в связи с малым числом событий.

## Заключение

Таким образом, результаты фармакогенетического тестирования (выявление носительства аллельного варианта CYP2C19\*2) у пациентов с ОКС являлись значимым предиктором коррекции антиагрегантной терапии. Коррекция включала замену клопидогрела на тикагрелор, или увеличение поддерживающей дозы клопидогрела до 150 мг/сут, что не оказалось влияния на значимые клинические исходы.

**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.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках сметы Многопрофильного медицинского центра Банка России.

**Acknowledgement.** The study was performed with the financial support of the Multidisciplinary Medical Center of the Bank of Russia.

## References / Литература

- Roffi M., Patrono C., Collet J.-P. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2016;37(3):267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
- O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(4):e78-140. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.019.
- Ellis K.J., Stouffer G.A., McLeod H.L., Lee C.R. Clopidogrel pharmacogenomics and risk of inadequate platelet inhibition: US FDA recommendations. *Pharmacogenomics.* 2009;10(11):1799-817. doi: 10.2217/pgs.09.143.
- Goluhova E.Z., Rjabinina M.N. Modern aspects of antiplatelet therapy. *Kreativnaja Kardiologija.* 2013;1:46-58. (In Russ.) [Голухова Е.З., Рябинина М.Н. Современные аспекты антиагрегантной терапии. Креативная Кардиология. 2013;1:46-58].
- Mega J.L., Simon T., Collet J.P. et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA.* 2010;304(16):1821-30. doi: 10.1001/jama.2010.1543.
- Holmes M.V., Perel P., Shah T. et al. CYP2C19 Genotype, Clopidogrel Metabolism, Platelet Function, and Cardiovascular Events. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2011;306(24):2704-14. doi: 10.1001/jama.2011.1880.
- Mirzaev K.B., Sychov D.A., Karkishchenko V.N. et al. The frequency of polymorphic markers CYP2C19\*2, CYP2C19\*3, CYP2C19\*17 among the Russian population and comparison of the prevalence of CYP2C19\*2 in patients with coronary heart disease receiving clopidogrel therapy and healthy volunteers. *Biomedicina.* 2013;1:117-28. (In Russ.) [Мирзаев К.Б., Сычев Д.А., Какищенко В.Н. и др. Частота полиморфных маркеров CYP2C19\*2, CYP2C19\*3, CYP2C19\*17 среди русской популяции и сравнение распространенности CYP2C19\*2 у пациентов с ишемической болезнью сердца, получающих терапию клопидогрелем, и здоровых добровольцев. Биомедицина 2013;1:117-28].
- Cattaneo M. New P2Y<sub>12</sub> inhibitors. *Circulation.* 2010;121(1):171-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853069.
- Hamm C.W., Bassand J.-P., Agewall S. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2011;32(23):2999-3054. doi: 10.1093/eurheartj/ehr236.
- Ruda M.Ja., Averkov O.V., Panchenko E.P. et al. Society for Emergency Cardiology. Diagnosis and treatment of patients without ST-segment acute coronary syndrome. *Neotlozhnaja Kardiologija.* 2016;2:26-62. (In Russ.) [Руда М.Я., Аверков О.В., Панченко Е.П. и др. Рекомендации Общества специалистов по неотложной кардиологии. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Неотложная Кардиология. 2016;2:26-62].
- Levine G.N., Bates E.R., Bittl J.A. et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(10):1082-115. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.513.
- Amsterdam E.A., Wenger N.K., Brindis R.G. et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;130:e344-e426. doi: 10.1161/CIR.0000000000000134.
- Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2014;35:2541-619. doi: 10.1093/eurheartj/ehu278.
- Erlikh A.D., Gratsiansky N.A. On Behalf Of Record-Participants. "Record-3" Russian Register of acute coronary syndrome. Characteristics of patients and treatment up to hospital discharge. *Kardiologija.* 2016;4:16-24. (In Russ.) [Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. Кардиология. 2016;4:16-24]. doi: 10.18565/cardio.2016.4.16-24.
- Scott S.A., Sangkuhl K., Gardner E.E. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90(2):328-32. doi: 10.1038/cpt.2011.132.
- Instructions for the use of a medicinal product for medical use Plavix. Avilble at: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=1b69e35a-d3ba-493f-a237-7af8a4ea0572&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1b69e35a-d3ba-493f-a237-7af8a4ea0572&t=). Checked November 06, 2017. (In Russ.) [Инструкция по применению Плавикс. Доступно на: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=1b69e35a-d3ba-493f-a237-7af8a4ea0572&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1b69e35a-d3ba-493f-a237-7af8a4ea0572&t=). Проверено 06.11.2017].
- Jneid H., Anderson J.L., Wright R.S. et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guideline. *JACC.* 2012;60:645-81. doi: 10.1016/j.jacc.2012.06.004.
- Chen S., Zhang Y., Wang L. et al. Effects of Dual-Dose Clopidogrel, Clopidogrel Combined with Tongxinluo Capsule, and Ticagrelor on Patients with Coronary Heart Disease and CYP2C19\*2 Gene Mutation After Percutaneous Coronary Interventions (PCI). *Med Sci Monit.* 2017;23:3824-30. doi: 10.12659/MSM.903054
- Mehta S.R., Tanguay J.F., Eikelboom J.W. et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet.* 2010;376(9748):1233-43. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61088-4.

### About the Authors:

**Anna I. Akhmetova** – MD, Internist, Department of Medical Care Quality Management, Multidisciplinary Medical Center of the Bank of Russia

**Elena B. Kleimenova** – MD, PhD, Head of Department of Medical Care Quality Management, Multidisciplinary Medical Center of the Bank of Russia; Deputy Director for Scientific and Clinical Work, Institute of Modern Information Technologies in Medicine, Federal Research Center "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences

**Dmitry A. Sychev** – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Vice-Rector for Development and Innovation, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

**Olesya V. Parshina** – Biologist, Department of Laboratory Research Methods, Multidisciplinary Medical Center of the Bank of Russia

**Lyubov' P. Yashina** – PhD (Biology), Chief Expert, Department of Medical Care Quality Management, Multidisciplinary Medical Center of the Bank of Russia; Head of Laboratory of Informatization of Medical Technological Processes, Institute of Modern Information Technologies in Medicine, Federal Research Center "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences

### Сведения об авторах:

**Ахметова Анна Игоревна** – врач-терапевт отдела управления качеством медицинской помощи, Многопрофильный медицинский центр Банка России

**Клейменова Елена Борисовна** – д.м.н., зав. отделом управления качеством медицинской помощи, Многопрофильный медицинский центр Банка России; зам. директора по научно-клинической работе, Институт современных информационных технологий в медицине, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление», РАН

**Сычев Дмитрий Алексеевич** – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии, проректор по развитию и инновациям, РМАНПО

**Паршина Олеся Валентиновна** – биолог отделения лабораторных методов исследования, Многопрофильный медицинский центр Банка России

**Яшина Любовь Петровна** – к.б.н., консультант отдела управления качеством медицинской помощи, Многопрофильный медицинский центр Банка России; зав. лабораторией информатизации медицинских технологических процессов, Институт современных информационных технологий в медицине, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление», РАН

# **Оценка приверженности к лечению и факторов, влияющих на нее, у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при назначении никорандила**

Сергей Юрьевич Марцевич<sup>1\*</sup>, Юлия Владимировна Лукина<sup>1</sup>,  
Наталья Петровна Кутишенко<sup>1</sup>, Анна Владимировна Акимова<sup>1</sup>,  
Виктория Петровна Воронина<sup>1</sup>, Ольга Викторовна Лерман<sup>1</sup>,  
Олег Владимирович Гайсенок<sup>2</sup>, Татьяна Александровна Гомова<sup>3</sup>,  
Андрей Владимирович Ежов<sup>4</sup>, Андрей Дмитриевич Куимов<sup>5</sup>, Роман Аронович Либис<sup>6</sup>,  
Геннадий Васильевич Матюшин<sup>7</sup>, Татьяна Николаевна Митрошина<sup>8</sup>,  
Галина Ивановна Нечаева<sup>9</sup>, Инна Ильинична Резник<sup>10</sup>,  
Виталий Викентьевич Скибицкий<sup>11</sup>, Людмила Андреевна Соколова<sup>12</sup>,  
Анна Ивановна Чесникова<sup>13</sup>, Наталья Валентиновна Добрынина<sup>14</sup>,  
Сергей Степанович Якушин<sup>14</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский научно-исследовательский центр профилактической медицины  
101000, Москва, Петроверигский пер., 10

<sup>2</sup> Объединенная больница с поликлиникой, Управление делами Президента Российской Федерации  
119285, Москва, Мичуринский пр-т, 6

<sup>3</sup> Тульская областная клиническая больница. Россия, 300053, Тула, ул. Яблочкова, 1а

<sup>4</sup> Ижевская государственная медицинская академия  
426034, Республика Удмуртия, Ижевск, ул. Коммунаров, 281

<sup>5</sup> Новосибирский государственный медицинский университет  
630091, Новосибирск, Красный пр., 52

<sup>6</sup> Оренбургский государственный медицинский университет. 460000, Оренбург, Советская ул., 6,

<sup>7</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого  
660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

<sup>8</sup> Поликлиника №3. 302001, Орел, ул. Комсомольская, 32

<sup>9</sup> Омский государственный медицинский университет. 644099, Омск, ул. Ленина, 12

<sup>10</sup> Уральский государственный медицинский университет  
620014, Екатеринбург, ул. Репина, 3

<sup>11</sup> Кубанский государственный медицинский университет  
350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

<sup>12</sup> Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова  
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

<sup>13</sup> Ростовский государственный медицинский университет  
344022, Ростов-на-Дону, ул. Суворова, 119

<sup>14</sup> Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова  
390026, Рязань, ул. Высоковольтная, 9

**Рабочая группа исследования «НИКЕЯ».** Екатеринбург: Акулина Е.Н.; Ижевск: Шинкарева С.Е.,  
Гребнев С.А.; Краснодар: Кудряшов Е.А., Фендрикова А.В.; Красноярск: Немик Д.Б., Питаев Р.Р.,  
Алтаев В.Д., Самохвалов Е.В., Столбиков Ю.Ю.; Москва: Дмитриева Н.А., Загребельный А.В.,  
Захарова А.В., Балашов И.С., Леонов А.С., Сладкова Т.А., Зеленова Т.И., Шестакова Г.Н., Колганова Е.В.,  
Максимова М.А.; Новосибирск: Москаленко И.В., Шуркевич А.А.; Омск: Логинова Е.Н., Гудилин В.А.;  
Орел: Журавлева Л.Л., Лобанова Г.Н., Лунева М.М.; Оренбург: Кондратенко В.Ю.; Ростов-на-Дону:  
Калачева Н.М., Коломацкая О.Е., Дубищева Н.Ф., Ромадина Г.В., Чугунова И.Б., Скаржинская Н.С.;  
Рязань: Буланов А.В., Трофимова Я.М., Николаева А.С.; Санкт-Петербург: Савинова Е.Б., Иевская Е.В.,  
Васильева Л.Б.; Тула: Зубарева Л.А., Берберфиш Л.Д., Горина Г.И., Надежкина К.Н., Юнусова К.Н.,  
Никитина В.Ф., Дабижя В.Г., Ренко И.Е., Соин И.А.

## *Adherence during Therapy with Nicorandil* *Приверженность при терапии никорандилом*

**Цель.** В условиях реальной клинической практики оценить приверженность к лечению и факторы, влияющие на нее, у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при назначении никорандила.

**Материал и методы.** В проспективном наблюдательном многоцентровом исследовании NIKEA пациентам (n=590) к стандартной антиангинальной терапии дополнительно был рекомендован прием никорандила. Пациенты заполняли оригинальные анкеты по приверженности, включающие тест Мориски-Грина на визите включения. Анкеты заполнили 423 человека (отклик 73%). Определялись факторы, оказывающие влияние на приверженность.

**Результаты.** Всех пациентов распределили в 3 группы в зависимости от приверженности к приему никорандила: сразу отказавшиеся принять препарат (n=150; 1 группа); начавшие, но прекратившие прием никорандила в первые 3 мес наблюдения (n=75; 2 группа); принимавшие никорандил в течение 3 мес (n=327; 3 группа). Потенциально приверженными (намерение принимать) были 582 из 590 (98,6%) пациентов, фактически – только 327 из 552 (59,2%) человек. Ведущей причиной неприверженности к началу терапии была полипрагмазия, к продолжению только что начатого лечения – нежелательные явления, а для нарушения продолжительной устойчивости к терапии – полипрагмазия, нежелательные явления и недостаточная эффективность лечения. Группа 3 имела исходно более тяжелое течение стенокардии: большее количество приступов стенокардии ( $p=0,014$ ) и потребность в короткодействующих нитратах ( $p<0,0001$ ). Пациенты 1 группы чаще не посещали врачей или посещали их только по необходимости, нарушили врачебные предписания по приему лекарственных препаратов ( $p<0,05$ ) по сравнению с группой 3. Согласно результатам теста Мориски-Грина 150 пациентов (36,2%) были не привержены врачебным рекомендациям, 264 (63,8%) – привержены. При анализе факторов, влияющих на приверженность, выявлено, что женщины более привержены, чем мужчины ( $p=0,47$ ); пациенты со стенокардией напряжения I функционального класса (ФК) более привержены, чем больные со стенокардией III ФК ( $p=0,027$ ), а больные, регулярно посещающие лечащего врача (чаще, чем 1 раз в мес), привержены врачебным рекомендациям лучше, чем пациенты, врачей не посещающие ( $p=0,004$ ).

**Заключение.** Уровни общей приверженности по результатам теста Мориски-Грина, потенциальной приверженности по данным опроса и фактической приверженности пациентов к лечению существенно разнятся. Ведущей причиной неприверженности к началу терапии является полипрагмазия, к продолжению недавно начатого лечения – нежелательные явления; для продолжительной устойчивости к лечению – в равной степени полипрагмазия, нежелательные явления и недостаточно ощутимый эффект от терапии.

**Ключевые слова:** стабильная ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, приверженность, никорандил.

**Для цитирования:** Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Акимова А.В., Воронина В.П., Лерман О.В., Гайсенок О.В., Гомова Т.А., Ежов А.В., Куимов А.Д., Либис Р.А., Матюшин Г.В., Митрошина Т.Н., Нечаева Г.И., Резник И.И., Скибицкий В.В., Соколова Л.А., Чесникова А.И., Добринина Н.В., Якушин С.С. Оценка приверженности к лечению и факторов, влияющих на нее, у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при назначении никорандила. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(6):776-786. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-776-786

### **Assessment of Adherence to Treatment and Factors Affecting it in Patients with Stable Ischemic Heart Disease during Therapy with Nicorandil**

Sergey Yu. Martsevich<sup>1\*</sup>, Yulia V. Lukina<sup>1</sup>, Natalia P. Kutishenko<sup>1</sup>, Anna V. Akimova<sup>1</sup>, Viktoria P. Voronina<sup>1</sup>, Olga V. Lerman<sup>1</sup>, Oleg V. Gaisenok<sup>2</sup>, Tatyana A. Gomova<sup>3</sup>, Andrey V. Ezhov<sup>4</sup>, Andrey D. Kuimov<sup>5</sup>, Roman A. Libis<sup>6</sup>, Gennady V. Matyushin<sup>7</sup>, Tatyana N. Mitroshina<sup>8</sup>, Galina I. Nechaeva<sup>9</sup>, Inna I. Reznik<sup>10</sup>, Vitaliy V. Skibitsky<sup>11</sup>, Lyudmila A. Sokolova<sup>12</sup>, Anna I. Chesnikova<sup>13</sup>, Natalia V. Dobrynina<sup>14</sup>, Sergey S. Yakushin<sup>14</sup>

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

<sup>2</sup> Joint Hospital and Polyclinic, Administrative Department of the President of the Russian Federation  
Michurinskiy prospekt 6, Moscow, 119285 Russia

<sup>3</sup> Tula Regional Clinical Hospital. Yablochkova ul. 1a, Tula, 300053 Russia

<sup>4</sup> Izhevsk State Medical Academy. Kommunarnoye ul. 281, Izhevsk, Republic of Udmurtia, 426034 Russia

<sup>5</sup> Novosibirsk State Medical University. Krasnii pr. 52, Novosibirsk, 630091 Russia

<sup>6</sup> Orenburg State Medical University. Sovetskaya ul. 6, Orenburg, 460000 Russia

<sup>7</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

<sup>8</sup> Out-patient Clinic №3. Komsomolskaya ul. 32, Orel, 302001 Russia

<sup>9</sup> Omsk State Medical University. Lenina ul. 12, Omsk, 644099 Russia

<sup>10</sup> Ural State Medical University. Repina ul. 3, Ekaterinburg, 620014 Russia

<sup>11</sup> Kuban State Medical University. Mitrofana Sedina ul. 4, Krasnodar, 350063 Russia

<sup>12</sup> Almazov National Medical Research Center. Akkurateva ul. 2, St. Petersburg, 197341 Russia

<sup>13</sup> Rostov State Medical University. Suvorova ul. 119, Rostov-on-Don, 344022 Russia

<sup>14</sup> Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov  
Visokovoltinaya ul. 9, Ryazan, 390026 Russia

**Working Group of the NIKEA Program. Ekaterinburg:** Akulina E.N.; **Izhevsk:** Shinkareva S. E., Grebnev S.A.; **Krasnodar:** Kudryashov E.A., Fendrikova A.V.; **Krasnoyarsk:** Nemik D.B., Pitaev R.R., Altaev V.D., Samokhvalov E.V., Stolbikov Y.Y.; **Moscow:** Dmitrieva N.A., Zagrebelynn A.D., Zakharova A.V., Balashov I.S., Leonov A.S., Sladkova T.A., Zelenova T.I., Shestakova G.N., Kolganova E.V., Maksimova M.A.; **Novosibirsk:** Moskalenko I.V., Shurkevich A.A.; **Omsk:** Loginova E.N., Gudulin V.A.; **Orel:** Zhuravleva L.L., Lobanova G.N., Luneva M.M.; **Orenburg:** Kondratenko V.Y.; **Rostov-on-Don:** Kalacheva N.M., Kolomatskaya O.E., Dubishcheva N.F., Romadina G.V., Chugunova I.B., Skarzhinskaya N.S.; **Ryazan:** Bulanov A.V., Trofimova Y.M., Nikolaeva A.S.; **St. Petersburg:** Savinova E.B., Ievskaia E.V., Vasileva L.B.; **Tula:** Zubareva L.A., Berberfish L.D., Gorina G.I., Nadezhkina K.N., Iunusova K.N., Nikitina V.F., Dabizha V.G., Renko I.E., Soin I.A.

**Aim.** To study the adherence to treatment and the factors that affect it in patients with stable coronary heart disease during the treatment with nicorandil.

**Material and methods.** The use of nicorandil in addition to standard antianginal therapy was recommended to patients (n=590) in a prospective, observational, multicenter NIKEA study. Patients completed original questionnaires on adherence, including a Morisky-Green test at the enrollment visit. The questionnaires were filled by 423 patients (73% response). The factors that influence adherence were studied.

**Results.** All patients were divided into 3 groups, depending on the adherence to the use of nicorandil: immediately refused to take the drug (n=150; group 1); started, but stopped taking nicorandil in the first 3 months of observation (n=75; group 2); who took nicorandil for 3 months (n=327;

group 3). Potentially adherents (intention to treat) were 582 out of 590 (98.6%) patients, and actually adherents – only 327 of 552 (59.2%) patients. The main reason for non-adherence to the beginning of therapy is polypharmacy; to the continuation of the treatment that had just started – adverse events; for termination of long-term therapy – polypharmacy, adverse events and insufficient effectiveness of treatment. Group 3 had initially more severe angina pectoris: more number of angina attacks ( $p=0.014$ ) and the need of short-acting nitrates ( $p<0.0001$ ). Patients of the group 1 compared to the patients of group 3 did not visit the doctors more often or attended them only when necessary, violated the medical prescriptions for taking medications ( $p<0.05$ ). According to the results of the Morisky-Green test, 150 patients (36.2%) were not committed to medical recommendations, 264 (63.8%) – are committed. Women were more adherent than men ( $p=0.47$ ); patients with class I angina were more adherent than patients with class III angina ( $p=0.027$ ), and patients who regularly attended the treating physician (more often than once a month) were more committed to medical recommendations than patients, not visiting the treating physician ( $p=0.004$ ).

**Conclusion.** The levels of overall adherence according to Morisky-Green test, the potential adherence according to the survey and the actual adherence of patients to treatment vary considerably. The leading cause of non-adherence at the beginning of therapy is polypharmacy, for the continuation of the recently started treatment – the adverse events; for long-term sustained treatment – equally polypharmacy, drug adverse events and the lack of treatment efficacy.

**Keywords:** stable ischemic heart disease, effort angina, adherence, nicorandil.

**For citation:** Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Kutishenko N.P., Akimova A.V., Voronina V.P., Lerman O.V., Gaisenok O.V., Gomova T.A., Ezhov A.V., Kuimov A.D., Libis R.A., Matyushin G.V., Mitroshina T.N., Nechaeva G.I., Reznik I.I., Vitaliy V. Skibitsky V.V., Sokolova L.A., Chesnikova A.I., Dobrynina N.V., Yakushin S.S. Assessment of Adherence to Treatment and Factors Affecting it in Patients with Stable Ischemic Heart Disease during Therapy with Nicorandil. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(6):776-786. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-776-786

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

Received / Поступила: 05.12.2017

Accepted / Принята в печать: 08.12.2017

Актуальность проблемы приверженности в современной медицине подтверждается все увеличивающимся количеством публикаций и сообщений, посвященных данной тематике [1]. Согласно докладу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) повышение приверженности к лечению рассматривается как более надежный и значимый способ повышения эффективности лечения и влияния на прогноз жизни больных, чем разработка новых лекарственных препаратов [2].

К настоящему времени идентифицировано более двухсот факторов, оказывающих влияние на приверженность, которые объединяют в 5 групп: связанные с пациентом, с врачами и организацией системы здравоохранения, с лекарственными препаратами, с заболеванием, и социально-экономические факторы [2]. Таким образом, очевидно, что для всесторонней оценки приверженности необходимо рассматривать влияние факторов различных групп, не ограничиваясь лишь факторами, связанными непосредственно с приемом препарата пациентом: в последнее время все большее внимание исследователей привлекают факторы приверженности, связанные с врачами. Одним из таких факторов, безусловно оказывающих влияние на эффективность проводимого лечения, является клиническая инертность врачей в инициации терапии, в достижении определенных клинических целей лечения – уменьшении симптомов болезни, достижении целевых уровней ряда показателей

(уровня артериального давления [АД], холестерина и т.д.) [3,4]. Помимо рассмотрения приверженности, классифицируемой по 5 названным группам, приверженность оценивается на различных этапах лечения (начало терапии, устойчивость в выполнении врачебных рекомендаций (ВР) [1].

Выявление факторов, влияющих на приверженность, в дальнейшем помогает определить возможные мишени воздействия для ее повышения. До настоящего времени не разработан диагностический метод «золотого стандарта» для оценки приверженности. Описанная ситуация – трудность точной диагностики и низкая эффективность мер улучшения приверженности – сложилась во многих областях медицины, однако наибольшую актуальность проблема приверженности приобрела при лечении хронических заболеваний, требующих длительного, часто пожизненного приема сразу нескольких лекарственных препаратов. В ситуации с ишемической болезнью сердца (ИБС) даже все более широкое внедрение интервенционных методов лечения не избавляет пациентов от необходимости ежедневного приема медикаментозной терапии, оставляя проблему приверженности на пике актуальности.

Оценка приверженности к лечению в условиях реальной клинической практики еще более ценна, т.к. позволяет изучить различные аспекты данной проблемы у широкого круга больных. В решении данных вопросов помогают наблюдательные исследования,

дополненные анкетированием пациентов. Эти методы были применены и в наблюдательной программе НИКЕЯ, одной из целей которой являлось исследование приверженности больных стабильной ИБС, стенокардией напряжения к выполнению ВР по дополнительному приему антиангинального препарата никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА). Кроме этого, оценивались некоторые аспекты приверженности врачей, в частности, клиническая инертность при титрации дозы никорандила и достижении целей лечения – уменьшении числа приступов стенокардии и потребности в приеме коротко действующих нитратов (КДН), приверженность клиническим рекомендациям по лечению больных стабильной ИБС: назначение лекарственных препаратов, улучшающих прогноз у таких пациентов.

## **Материал и методы**

НИКЕЯ – изучение влияния дополнительной терапии НИКорандилом на течение ИБС у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, получающих стандартную базовую терапию. Исследование проводилось под координацией АНО «Национальное общество доказательной фармакотерапии».

В программе НИКЕЯ приняли участие врачи 14 лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) различных российских регионов, в исследование было включено 590 пациентов. Подробное описание дизайна, материала и методов исследования было приведено в предыдущей публикации [5].

Всем пациентам, включенным в исследование НИКЕЯ, в дополнение к стандартной антиангинальной терапии, был рекомендован прием никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА). Через 1 мес наблюдения (визит В1) всем пациентам с сохраняющимися симптомами стенокардии напряжения и хорошей переносимостью никорандила согласно протоколу исследования рекомендовалось провести титрацию дозы препарата с 20 мг/сут до 40 мг/сут. Во время исследования пациенты вели дневник учета приступов стенокардии и количества принимаемых для купирования приступов доз КДН.

Во время визита включения (В0) 576 пациентам (97,2%) предложили заполнить оригинальные анкеты по приверженности, включающие 4-вопросный тест Мориски-Грина и вопросы по оценке потенциальной и фактической приверженности больных к выполнению ВР по лекарственным и немедикаментозным назначениям, выявлению основных причин неприверженности к лечению и определению возможных способов повышения приверженности [6]. Оригинальные анкеты заполнили 423 человека (отклик 73%), на 4 вопроса теста Мориски-Грина дали ответ 414 пациентов. По результатам анкетирования и анализа данных ин-

дивидуальных регистрационных карт пациентов определялись факторы, оказывающие влияние на приверженность.

Клиническая инертность врачей оценивалась по их активности в титрации дозы никорандила, которая, согласно протоколу исследования, была рекомендована во время визита В1 при сохранении симптомов стенокардии и хорошей переносимости препарата всем участникам исследования НИКЕЯ.

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью пакета SPSS Statistics 20.0 (IBM, США). Описательная статистика: результаты исследования представлены в виде  $M \pm \sigma$  ( $M$  – среднее значение,  $\sigma$  – среднеквадратичное отклонение) для количественных переменных с нормальным распределением; в виде медианы ( $Me$ ), 25% и 75% квартилей – для количественных переменных при распределении, отличном от нормального, в виде долей (процентов) – для качественных переменных. Нормальность распределения количественных данных оценивалась при помощи критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой значимости Лиллиефорса и критерия Шапиро-Уилка. Аналитическая статистика: для сравнительного анализа данных применялись параметрические и непараметрические статистические критерии: t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони, ранговый критерий Вилкоксона, критерий независимости  $\chi^2$  Пирсона и точный критерий Фишера, z-критерий для сравнения пропорций, критерий Манна-Уитни, ранговый критерий Крускал-Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## **Результаты**

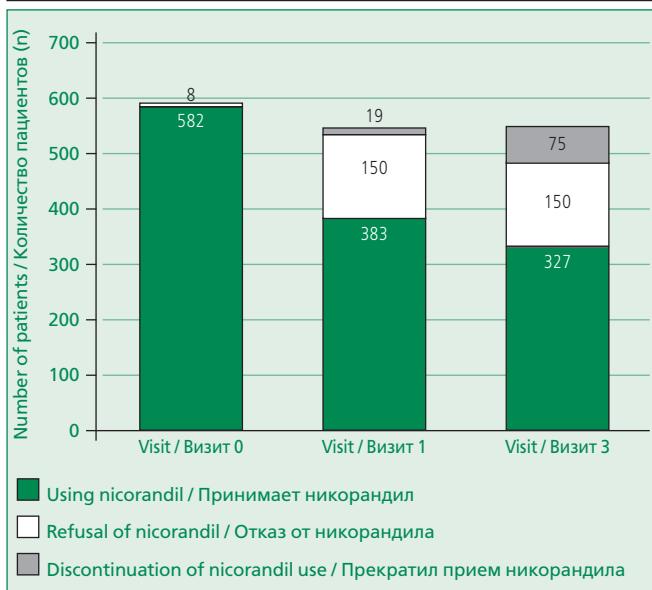
### **Сведения о приеме препарата**

Из 590 больных, включенных в программу НИКЕЯ, 582 пациента (98,6%) подтвердили свое намерение приобрести и принимать назначенные врачом лекарственные препараты (т.е. были потенциально привержены ВР), 8 человек – сразу, во время визита включения (В0), отказались от приема дополнительных медикаментов.

Пациенты-участники исследования распределились в три группы в зависимости от соблюдения данных им ВР по приему никорандила: пациенты, которые сразу отказались от приема препарата (группа 1), больные, которые начали принимать рекомендованный препарат, но по разным причинам прекратившие лечение никорандилом в течение первых трех мес наблюдения (группа 2) и пациенты, принимавшие никорандил в течение, как минимум, трех первых мес наблюдения (группа 3).

Через 1 мес наблюдения (визит В1) были предоставлены данные 552 человек. Из них начали принимать никорандил по рекомендации лечащего врача

*Adherence during Therapy with Nicorandil*  
Приверженность при терапии никорандилом



**Figure 1. Adherence for the use of nicorandil (visits V0, V1 and V3)**

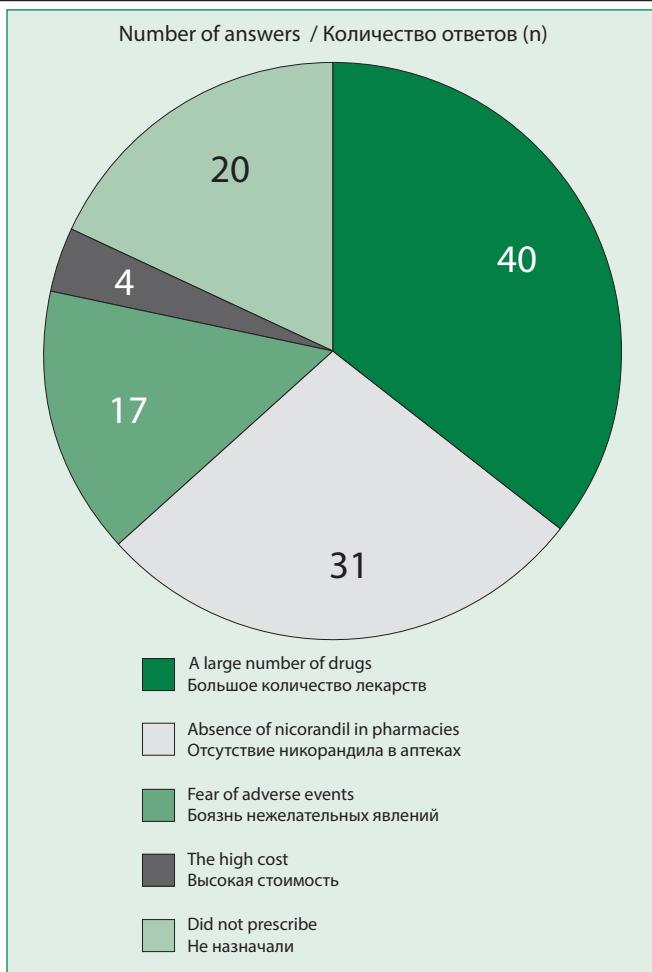
**Рисунок 1. Приверженность к приему никорандила (визиты В0, В1 и В3)**

402 пациента, из которых 19 человек к моменту визита В1 по тем или иным причинам прием препарата прекратили, а 150 пациентов отказались от приобретения и приема никорандила сразу ( $n=8$ ), или в период между В0 и В1. Таким образом, прием никорандила продолжили 383 человека. Во время визита 3 мес (В3), через 12 нед наблюдения, никорандил принимали 327 человек (59,2%) из 552 пациентов, пришедших на визит (38 человек на визит 3 мес, так же, как и на В1, не пришли). Было выявлено, что 169 (30,6%) человек не принимали препарат с предыдущего визита (150 – группа 1, 19 – группа 2), а еще 56 (10,2%) больных прекратили прием препарата в период между В1 и В3 (группа 2; рис. 1).

Причинами отказа от начала терапии никорандилом (пациенты могли выбрать несколько ответов) преимущественно были большое количество принимаемых препаратов – 40 ответов, отсутствие препарата в аптечной продаже – 31 ответ, боязнь нежелательных явлений (НЯ) препарата – 17 ответов, высокая стоимость никорандила – 4 ответа; 20 человек ответили, что препарат им не назначался (рис. 2).

Среди причин прекращения дальнейшего приема препарата к визиту В1 пациентами, начавшими принимать никорандил, названы развитие НЯ, большое количество принимаемых препаратов, высокая стоимость препарата и отсутствие препарата в аптечной сети (рис. 3).

Среди причин прекращения приема рекомендованного препарата к В3 пациенты назвали большое количество принимаемых лекарственных средств (15

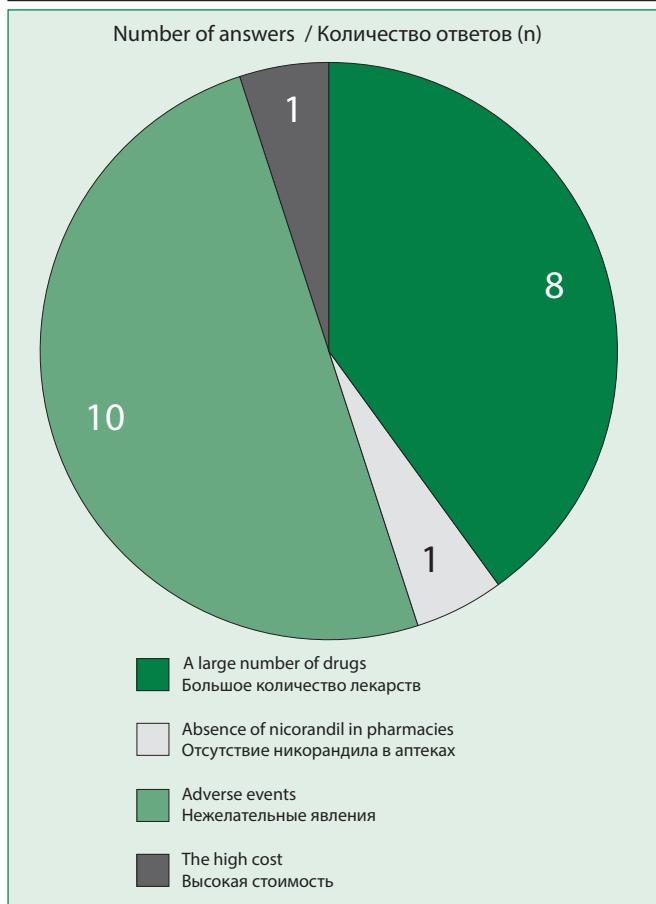


**Figure 2. The reasons for the initial withdrawal of nicorandil**

**Рисунок 2. Причины первоначального отказа от приема никорандила**

ответов), отсутствие заметного эффекта от приема препарата (14 ответов), НЯ препарата (9 ответов), высокую стоимость препарата (7 ответов). Пятым больным препарат отменил врач другого ЛПУ, 4 человека сообщили об отсутствии препарата в аптеках, один пациент прекратил прием препарата в связи с хорошим самочувствием (рис. 4).

Между исследуемыми группами пациентов изначально существовали статистически значимые отличия: наименьшие число приступов стенокардии ( $p=0,014$ ) и потребность в КДН ( $p<0,0001$ ) были зарегистрированы в группе 1, наибольшие показатели в начале исследования были в группе больных, в дальнейшем принимавших препарат (фактически приверженные к лечению – группа 3). Вероятно, это обусловлено лучшей приверженностью к лечению пациентов с более тяжелым клиническим течением заболевания (частота приступов стенокардии и потребность в приеме КДН).



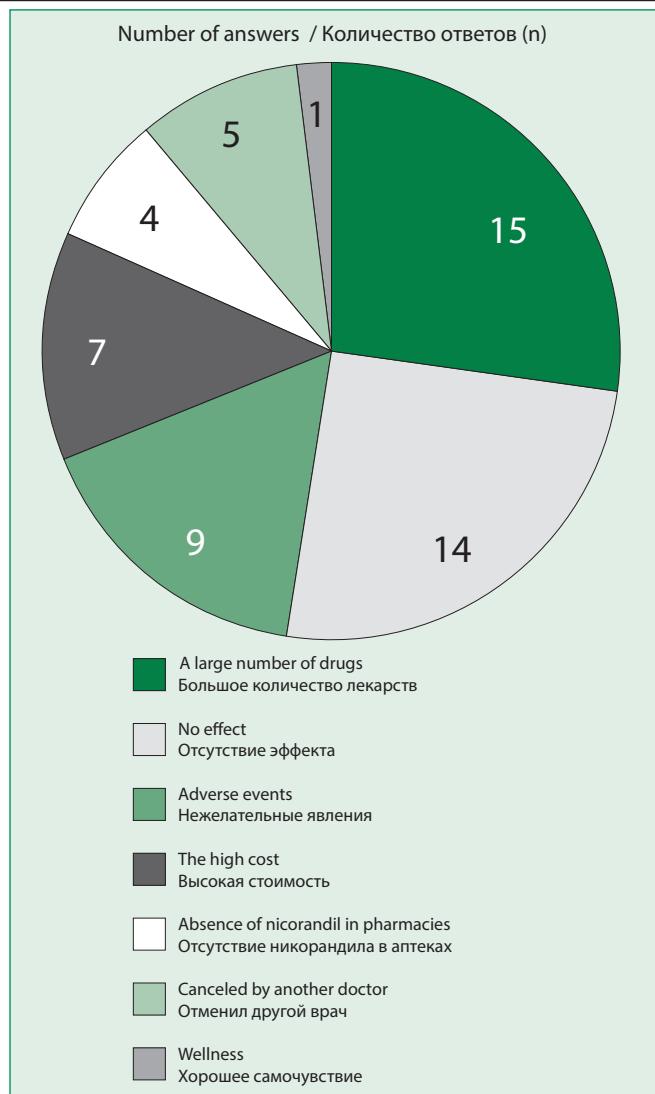
**Figure 3. Causes of discontinuation of nicorandil registered during the visit V1**

**Рисунок 3. Причины прекращения приема никорандила, зарегистрированные во время визита В1**

#### Оценка приверженности пациентов к лечению

Оценка приверженности больных к назначенному лечению проводилась с помощью оригинальных анкет, в состав которых был включен валидизированный 4-вопросный тест Мориски-Грина. Оригинальные анкеты предложили заполнить 576 пациентам (97,2%), 14 больным опросники выданы не были. Фактически анкеты по приверженности заполнили 423 человека (отклик 73%), остальные от заполнения анкет отказались.

Из 423 пациентов, ответивших на вопрос об информированности по поводу ИБС, 219 человек (52%) сообщили о том, что полностью проинформированы о заболевании, 177 (42%) – обладают неполной информацией, и лишь 27 пациентов (6%) ничего не знают о своей болезни. Большинство пациентов получают информацию от лечащего врача (378 ответов), из специализированной медицинской литературы (83 ответа), а также из менее надежных источников: телевидение, радио-, интернет-рекламы (117 ответов) и от соседей/друзей/родственников (63 ответа). 18 чело-



**Figure 4. Causes of discontinuation of nicorandil, registered during visit V3**

**Рисунок 4. Причины прекращения приема никорандила, зарегистрированные во время визита В3**

век указали в своих ответах (можно было выбрать несколько вариантов), что они посещали школы для пациентов. Следует отметить, что в большинстве ответов больных присутствовал вариант получения информации от лечащего врача (как единственный источник информации – в 209 случаях, при наличии других источников – в 169). Исключительно из ненадежных источников информации (реклама, знакомые/родственники) получают сведения только 17 пациентов из 410, давших ответ на данный вопрос.

По результатам анкетирования большинство пациентов были потенциально привержены к лечению: из 422 ответивших больных 396 человек согласны выполнять ВР в течение продолжительного времени при условии, что прием лекарственных препаратов очень

важен (309 ответов) и/или что будут ощущать положительный эффект от приема лекарственных средств (105 ответов) – возможен был выбор нескольких вариантов ответов, 26 пациентов по результатам опроса были потенциально не привержены к длительному лечению. Фактически привержены к фармакотерапии были 286 пациентов из 368, ответивших на этот вопрос, согласно 50 ответам больные время от времени забывают принимать назначенные им лекарственные препараты, а в 34 случаях была выявлена склонность к самолечению (самостоятельной отмене препаратов, изменению доз, регулярности приема, и использованию лекарств по собственному решению, без соответствующих ВР).

Среди причин неудовлетворительной приверженности к лечению наиболее частыми оказались забывчивость (вариант ответа выбран в 116 случаях); высокая стоимость препаратов (вариант выбран в 67 ответах); большое количество назначенных препаратов (54 ответа); опасение развития побочных эффектов лечения (43 ответа) и сложная схема приема лекарств (27 ответов). Следует подчеркнуть, что 190 пациентов отметили редкие нарушения режима приема лекарственных препаратов, 15 – что вообще не хотят принимать медикаментозные средства, а 7 человек сомневаются в правильности назначенной им терапии.

Согласно результатам теста Мориски-Грина, на который ответили 414 пациентов, 150 человек (36,2%) были не привержены ВР, 264 (63,8%) – привержены (0 или 1 положительный ответ на тест Мориски-Грина). При соотнесении этих результатов с данными о фактическом выполнении ВР чувствительность 4-вопросного теста Мориски-Грина составила 68,5%, специфичность – 44,4%.

При анализе факторов, оказывающих влияние на приверженность (согласно тесту Мориски-Грина), было выявлено, что женщины более привержены, чем мужчины ( $p=0,47$ ); пациенты со стенокардией напряжения I ФК более привержены, чем больные стенокардией III ФК ( $p=0,027$ ), а больные, регулярно посещающие лечащего врача (чаще, чем 1 раз в мес), привержены ВР лучше, чем пациенты, врачей не посещающие ( $p=0,004$ ). Также, согласно результатам теста Мориски-Грина, более приверженными соблюдению ВР оказались пациенты, которым была выполнена титрация дозы никорандила до 40 мг/сут ( $p=0,023$ ).

При построении модели логистической регрессии было показано, что пациенты, обращающиеся за медицинской помощью лишь при необходимости, в 2 раза реже привержены ВР по сравнению с теми, кто регулярно наблюдается у врачей: отношение шансов (ОШ)=0,56 (95% доверительный интервал (ДИ95%)

0,33; 0,99);  $p=0,047$ . Более приверженными к лечению оказались больные стенокардией I ФК: ОШ=8,9 (ДИ95% 1,1; 70,7);  $p=0,04$  по сравнению с пациентами с более высоким ФК стенокардии. Также было выявлено, что приверженные (по тесту Мориски-Грина) пациенты в 3 раза чаще начинали терапию рекомендованным препаратом никорандила по сравнению с неприверженными (по результатам теста Мориски-Грина) больными: ОШ=3,0 (ДИ95% 1,1; 8,4);  $p=0,04$ .

#### **Титрация дозы препарата (анализ клинической инертности врачей)**

Согласно протоколу исследования всем пациентам с сохраняющимися приступами стенокардии и хорошей переносимостью никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) во время визита В1 должна была проводиться титрация дозы препарата с 20 мг/сут до 40 мг/сут (при двукратном приеме препарата). К визиту В1 продолжили прием никорандила 383 человека. Титрация дозы до 40 мг/сут была выполнена только у 83 пациентов, 296 больным было рекомендовано принимать препарат в прежней дозе – 20 мг/сут (при этом НЯ, связанные с приемом никорандила, были зарегистрированы лишь у 2-х человек из 296, и только у 1-го пациента за 1 мес наблюдения не было зарегистрировано ни одного приступа стенокардии). Для 4-х пациентов сведений о рекомендованной дозе препарата предоставлено не было.

Для оценки факторов клинической инертности врачей был выполнен сравнительный анализ двух подгрупп пациентов в зависимости от проведения титрации дозы никорандила во время визита В1.

Результаты исследования показали, что пациенты подгруппы с титрацией дозы никорандила до 40 мг/сут значимо чаще имели группу инвалидности ( $p=0,02$ ) и страдали стенокардией напряжения III ФК (в отличие от подгруппы, где титрация не проводилась – в ней значимо чаще у пациентов была диагностирована стенокардия напряжения II ФК;  $p<0,0001$ ). Кроме того, было выявлено, что титрация дозы чаще проводилась пациентам, которые продемонстрировали высокую степень приверженности к лечению (по результатам теста Мориски-Грина;  $p=0,032$ ), а также указали, что регулярно посещают лечащего врача (по данным оригинального опросника). Пациенты подгруппы с невыполненной титрацией дозы по результатам заполнения опросника значимо чаще посещали лечащего врача лишь по необходимости ( $p=0,008$ ), в этой подгруппе была значимо больше доля больных, перенесших в анамнезе операцию чрескожного коронарного шунтирования (ЧКВ;  $p=0,005$ ; табл. 1).

Помимо оценки титрации дозы никорандила как одного из аспектов клинической инертности врачей в

*Adherence during Therapy with Nicorandil*  
*Приверженность при терапии никорандилом*

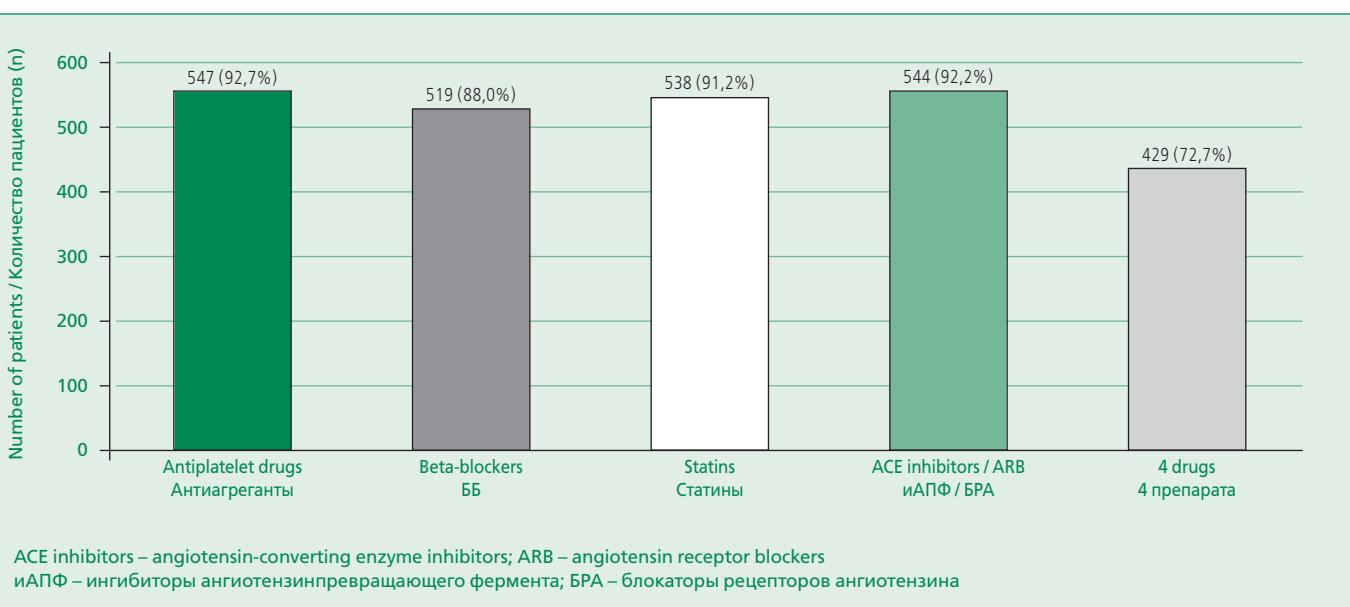
**Table 1. Comparison of subgroups of patients depending on the drug dose titration during the visit of B1 (factors of clinical inertness of doctors)**

**Таблица 1. Сравнение подгрупп пациентов в зависимости от титрации дозы препарата во время визита В1 (факторы клинической инертности врачей)**

Параметр	Рекомендованная во время визита В1 доза никорандила		p	
	20 мг/сут (n=296)	40 мг/сут (n=83)		
Пол, n (%)	Женский Мужской	140 (47,3) 156 (52,7)	35 (42,2) 48 (57,8)	>0,05
Наличие инвалидности, n (%)	Да Нет	132 (44,6) 164 (55,4)	49 (59,0) 34 (41,0)	0,02
Документированный ИМ, n (%)	Да Нет	185 (62,5) 111 (37,5)	52 (62,7) 31 (37,3)	>0,05
АКШ, n (%)	Да Нет	20 (6,8) 276 (93,2)	10 (12,0) 73 (88,0)	>0,05
ЧКВ, n (%)	Да Нет	66 (22,3) 230 (77,7)	7 (8,4) 76 (91,6)	0,005
Артериальная гипертония, n (%)	Да Нет	283 (95,6) 13 (4,4)	81 (97,6) 2 (2,4)	>0,05
ХСН в диагнозе, n (%)	Да Нет	273 (92,2) 23 (7,8)	76 (91,6) 7 (8,4)	>0,05
Сахарный диабет, n (%)	Да Нет	52 (17,6) 244 (82,4)	21 (25,3) 62 (74,7)	>0,05
ФК стенокардии В0, n (%)	I II III	10 (3,4) 209 (70,6) 77 (26,0)	5 (6,0) 38 (45,8) 40 (48,2)	<0,0001
ФК стенокардии В1, n (%)	I II III	18 (6,1) 224 (75,7) 54 (18,2)	7 (8,4) 37 (44,6) 39 (47,0)	<0,0001
ФК стенокардии В3, n (%)	I II III	42 (14,2) 211 (71,3) 43 (14,5)	21 (25,3) 37 (44,6) 25 (30,1)	<0,0001

ИМ – инфаркт миокарда в анамнезе; АКШ – аортно-коронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство;

ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс



**Figure 5. Prescription rates of drugs affecting prognosis in patients with coronary heart disease**

**Рисунок 5. Назначение препаратов, влияющих на прогноз у больных ИБС**

усилении антиангинальной терапии был выполнен анализ лечения препаратами, улучшающими прогноз у пациентов со стабильной ИБС согласно современным клиническим рекомендациям [7]. К таким лекарственным средствам относятся антиагреганты, бета-адреноблокаторы (ББ), статины, препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС): ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (ИАПФ/БРА). Полученные результаты приведены на рис. 5. У пациентов, в анамнезе перенесших ИМ, ББ были назначены в 92,2% случаев, а больным ХСН препараты ИАПФ/БРА – в 92,9% случаев.

## Обсуждение

Традиционно понятие «приверженности» неразрывно связывают с поведением пациента в отношении приема лекарственных препаратов. Согласно докладу ВОЗ приверженности дается расширенное определение: «Приверженность – это степень соответствия поведения человека (прием лекарственных средств, соблюдение диеты и/или других параметров образа жизни) рекомендациям врача или медицинского работника» [2].

Диагностического метода «золотого стандарта» для оценки приверженности до настоящего времени не существует. Среди так называемых непрямых методов диагностики приверженности значительную исследовательскую ценность представляют опросы пациентов. На сегодняшний день разработано более десятка валидизированных тестов для оценки приверженности больных к лечению, но, к сожалению, ни один из них не обладает 100% чувствительностью и специфичностью. Неоспоримым преимуществом 4-вопросного теста Мориски-Грина является его лаконичность и простота интерпретации результатов. Полученные в программе НИКЕЯ данные продемонстрировали взаимосвязь между частотой и регулярностью посещения пациентами врачей и приверженностью больных, определяемую по тесту Мориски-Грина. Это согласуется с результатами исследований других авторов, в одном из которых регулярность посещения больными медицинских учреждений рассматривалась, как один из аспектов общей приверженности [8,9]. Результаты исследования НИКЕЯ также подтвердили не очень высокие показатели чувствительности и специфичности 4-вопросной версии теста Мориски-Грина, признаваемые его авторами [10].

Необходимо отметить, что между причинами приверженности, которая определялась по данным о фактическом приеме никорандила, а также – по результатам теста Мориски-Грина, отмечалось принципиальное различие: фактически приверженными к ВР (группа 3) оказались пациенты с более тяжелым

течением стенокардии (с большим числом приступов стенокардии и требующихся для их купирования КДН), в то время как у больных, приверженных по результатам теста Мориски-Грина, чаще регистрировалась стенокардия напряжения I ФК. Подобные расхождения результатов различных тестов по приверженности были обнаружены и в других исследованиях, и чаще всего объяснялись значительным субъективизмом метода анкетирования [11-13].

Существует несколько классификаций, отражающих различные стороны приверженности пациентов к ВР [1]. По одной из них различают 2 вида несоблюдения больными рекомендаций по приему лекарственных препаратов: отказ начинать лечение (defaulting), отказ продолжать начатое лечение, неустойчивость к длительной терапии (nonpersistence) [14]. Результаты программы НИКЕЯ выявили, что у этих видов неприверженности различные ведущие причины: если в первоначальном отказе больных принимать дополнительно назначенный препарат главенствующей причиной была полипрагмазия (пациенты считали, что и так принимают очень большое количество препаратов), то основным поводом прерывания недавно начатой терапии были НЯ. По данным Garner J.B. такой вид неприверженности относят к так называемой «рациональной» [14]. Ведущими причинами нарушения продолжительной устойчивости к терапии в равной степени были полипрагмазия, НЯ и недостаточно ощутимый эффект от лечения. По результатам оригинального опросника основными причинами неприверженности по мнению пациентов были забывчивость, высокая стоимость лекарственных препаратов, большое их количество и сложная схема приема, а также опасение НЯ. Аналогичные причины неприверженности к лечению (с сохранением иерархии причин, продемонстрированной в программе НИКЕЯ) были выявлены в работе Sontakke S. и соавт. [11], а также в исследовании Семеновой О.Н. и Наумовой Е.А. [13].

В рамках исследования НИКЕЯ оценивался один из важных признаков клинической инертности врачей (в свою очередь, являющейся одним из аспектов врачебной неприверженности) – активность в усилении терапии: проведении титрации дозы никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) у пациентов с сохраняющимися приступами стенокардии при хорошей переносимости препарата. Полученные результаты демонстрируют, что рекомендуемая титрация дозы никорандила чаще выполнялась у более тяжелых больных, со стенокардией напряжения III ФК, имеющих инвалидность, многие из которых перенесли ЧКВ, были привержены к лечению и регулярно посещали лечебные учреждения. Это может быть косвенным свидетельством того, что

в данных ситуациях складывалась наиболее оптимальная модель взаимоотношений врач-пациент по типу «сотрудничество». Она характеризуется наивысшей степенью приверженности к лечению со стороны пациентов и минимальной клинической инертностью врачей. Также следует отметить, что врачи, принимавшие участие в исследовании, преимущественно соблюдали клинические рекомендации по лечению больных стабильной ИБС: в более 70% случаев была назначена 4-компонентная терапия, улучшающая прогноз у таких пациентов.

## **Заключение**

Потенциальная приверженность, приверженность, определенная результатами теста Мориски-Грина, и фактическое соблюдение ВР пациентами с ИБС существенно различаются. Ведущей причиной неприверженности к началу терапии являлась полипрагмазия, к продолжению только что начатого лечения – НЯ, а для нарушения продолжительной устойчивости к те-

рапии – в равной степени полипрагмазия, НЯ и недостаточно ощутимый эффект от терапии.

Факторами, снижающими клиническую инертность врачей в отношении усиления терапии у больных стабильной стенокардией напряжения, являлись тяжесть клинического течения болезни и приверженность пациента к лечению. Отмечена удовлетворительная приверженность врачей к соблюдению клинических рекомендаций по лечению пациентов стабильной ИБС.

**Конфликт интересов.** Наблюдательная программа НИКЕЯ была проведена при содействии компании ПИК-ФАРМА, что никоим образом не повлияло на мнение авторов, на результаты и выводы данной работы.

**Disclosures.** The NIKEA observational program was performed with the support of PIKFARMA Company, but it did not affect the own opinion of the authors, the results and conclusions of the study.

## **References / Литература**

1. Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu. Treatment adherence: modern view on a well known issue. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(1):91-5. (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутиненко Н.П., Марцевич С.Ю. Приверженность лечению: современный взгляд на знакомую проблему. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2017;16(1):91-5. doi: 10.15829/1728-8800-2017-1-91-95]
2. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, Geneva: WHO; 2003.
3. Phillips L.S., Branch W.T.Jr., Cook C.B., et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med*. 2001;135: 825-34. doi: 10.7326/0003-4819-135-9-200111060-00012.
4. Minakov E.V., Khokhlov R.A., Furmenko G.I., Akhmedzhanov N.M. Doctor inertness as a factor disturbing effective treatment of cardiovascular diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2009;5(2):39-48. (In Russ.) [Минаков Э.В., Хокхлов Р.А., Фурменко Г.И., Ахмеджанов Н.М. Клиническая инертность как фактор, препятствующий эффективному лечению сердечно-сосудистых заболеваний. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2009;5(2):39-48. doi:10.20996/1819-6446-2009-5-2-39-48]
5. Martsevich S.Yu, Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., et al. Obsevational multisenter trial of nicorandil use in stable coronary heart disease high risk patients (NIKEA): desine and first results. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(9):75-82. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутиненко Н.П., и др. Наблюдательное многоцентровое исследование применения никорандила у больных стабильной ишемической болезнью сердца с высоким сердечно-сосудистым риском (НИКЕЯ): дизайн, первые результаты. Российский Кардиологический Журнал. 2017;(9):75-82]. doi: 10.15829/1560-4071-2017-9-75-82
6. Lukina Yu.V., Ginzburg M.L., Smirnov V.P. et al. Treatment compliance in patients with acute coronary syndrome before hospitalization. *Clinician*. 2012;(2): 41-9. (In Russ.) [Лукина Ю.В., Гинзбург М.Л., Смирнов В.П. и др. Приверженность лечению, предшествующему госпитализации, у пациентов с острым коронарным синдромом. Клиницист. 2012;2:41-9].
7. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003. doi: 10.1093/euroheartj/eht296.
8. Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Dmitrieva N.A., Martsevich S.Yu. Compliance to clinician prescriptions in ischemic heart disease patients (by the data from outpatient registry PROFILE). *Russian Journal of Cardiology*. 2017;3(143):14-9. (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутиненко Н.П., Дмитриева Н.А., Марцевич С.Ю. Приверженность больных хронической ишемической болезнью сердца к врачебным рекомендациям (по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ). Российский Кардиологический Журнал. 2017;3(143):14-9].
9. Semenova Y.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Y. Analysis of the problem of low adherence of patients to attendance at outpatient clinics and cardiorehabilitation programs according to the data from published studies. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(6):618-25. (In Russ.) [Семенова Ю.В., Кутиненко Н.П., Марцевич С.Ю. Анализ проблемы низкой приверженности пациентов к посещению амбулаторных учреждений и программ кардиореабилитации по данным опубликованных исследований. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(6):618-25. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-6-618-625]
10. Morisky D.E., Ang A., Krousel-Wood M., Ward H.J. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(5):348-54. doi: 10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x.
11. Sontakke S., Budania R., Bajait C. et al. Evaluation of adherence to therapy in patients of chronic kidney disease. *Indian J Pharmacol*. 2015;47(6):668-71. doi: 10.4103/0253-7613.169597.
12. Nguyen T.M.U., Caze A.L., Cottrell N. Validated adherence scales used in a measurement-guided medication management approach to target and tailor a medication adherence intervention: a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2016;6(11):e013375. doi:10.1136/bmjjopen-2016-013375.
13. Semenova O.N., Naumova E.A. Factors influencing adherence to therapy: WHO parameters and the opinion of patients in the cardiology department. *Bulletin of medical Internet conferences*. 2013;3(3):507-11. (In Russ.) [Семенова О.Н., Наумова Е.А. Факторы, влияющие на приверженность к терапии: параметры ВОЗ и мнение пациентов кардиологического отделения. Болlettino di medicina Internet conferenze. 2013;3(3):507-11].
14. Garner J.B. Problems of nonadherence in cardiology and proposals to improve outcomes. *Am J Cardiol*.

*About the Authors:*

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

**Julia V. Lukina** – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Natalia P. Kutishenko** – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory for Pharmacoepidemiological Studies, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Anna V. Akimova** – MD, Junior Researcher, Laboratory for Pharmacoepidemiological Studies, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Viktoria P. Voronina** – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Olga V. Lerman** – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Oleg V. Gaisenok** – MD, PhD, Head of Department of General Cardiology, Joint Hospital and Polyclinic, Administrative Department of the President of the Russian Federation

**Tatyana A. Gomova** – MD, PhD, Deputy Chief Physician on General Issues, Tula Regional Clinical Hospital

**Andrey V. Ezhev** – MD, PhD, Professor, Chair of General Practitioner and Internal Medicine with the Course of Emergency Medical Care, Izhevsk State Medical Academy

**Andrey D. Kuimov** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy, Novosibirsk State Medical University

**Roman A. Libis** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, Orenburg State Medical University

**Gennady V. Matyushin** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Cardiology and Functional Diagnostics, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

**Tatyana N. Mitroshina** – MD, Cardiologist, Out-patient Clinic №3, Orel City

**Galina I. Nechaeva** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Internal Medicine and Family Medicine, Omsk State Medical University

**Inna I. Reznik** – MD, PhD, Professor, Chair of Therapy, Faculty of Advanced Studies and Postgraduate Training of Doctors, Ural State Medical University

**Vitaliy V. Skibitsky** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, Kuban State Medical University

**Lyudmila A. Sokolova** – MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Research Laboratory of Preventive Cardiology, Almazov National Medical Research Center

**Anna I. Chesnitskova** – MD, PhD, Professor, Chair of Internal Medicine №1, Rostov State Medical University

**Natalia V. Dobrynina** – MD, PhD, Assistant, Chair of Hospital Therapy, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov

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

*Сведения об авторах:*

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

**Лукина Юлия Владимировна** – к.м.н., в.н.с., отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦПМ

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

**Акимова Анна Владимировна** – м.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований, отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦПМ

**Воронина Виктория Петровна** – к.м.н., ст.н.с., отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦПМ

**Лерман Ольга Викторовна** – к.м.н., ст.н.с., отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦПМ

**Гайсенок Олег Владимирович** – к.м.н., зав. отделением общей кардиологии, ОБП УД Президента РФ

**Гомова Татьяна Александровна** – к.м.н., зам. главного врача по общим вопросам, Тульская областная клиническая больница

**Ежов Андрей Владимирович** – д.м.н., профессор кафедры Врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи, Ижевская ГМА

**Куимов Андрей Дмитриевич** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, Новосибирский ГМУ

**Либис Роман Аронович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Оренбургский ГМУ

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

**Митрошина Татьяна Николаевна** – врач-кардиолог, поликлиника №3 г. Орел

**Нечаева Галина Ивановна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины, Омский ГМУ

**Резник Инна Ильинична** – д.м.н., профессор, кафедра терапии, Факультет повышения квалификации и последипломной подготовки врачей, Уральский ГМУ

**Скибицкий Виталий Викентьевич** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, КубГМУ

**Соколова Людмила Андреевна** – д.м.н., профессор, в.н.с., Научно-исследовательская лаборатория профилактической кардиологии, НМИЦ им. В.А. Алмазова

**Чесникова Анна Ивановна** – д.м.н., профессор, кафедра внутренних болезней №1, Ростовский ГМУ

**Добрынина Наталья Валентиновна** – к.м.н., ассистент, кафедра госпитальной терапии, РязГМУ

**Якушин Сергей Степанович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, РязГМУ

# Вариабельность сердечного ритма, поздние потенциалы желудочков и турбулентность сердечного ритма как индикаторы коронарной реперфузии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST

Екатерина Андреевна Шиготарова<sup>1,2</sup>, Елена Владимировна Душина<sup>1</sup>,  
Вера Александровна Галимская<sup>1</sup>, Валентин Элиевич Олейников<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Пензенский государственный университет, Медицинский институт  
Россия, 440026, Пенза, ул. Лермонтова, д. 3

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

**Цель.** Изучить динамику показателей вегетативного баланса и электрической нестабильности миокарда в зависимости от эффективности восстановления коронарного кровотока при фармакоинвазивной реваскуляризации у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

**Материал и методы.** В исследование включен 91 пациент, которым проведена эффективная по ЭКГ-критериям тромболитическая терапия (TLT), через 3-24 ч после которой выполнена коронароангиография с чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ). До и после ЧКВ проводили телеметрическую регистрацию ЭКГ. Оценивали динамику временных и спектральных характеристик вариабельности сердечного ритма, наличие поздних потенциалов желудочков и патологической турбулентности сердечного ритма.

**Результаты.** На развивающийся после ТЛТ ретромбоз указывали эпизоды реэлевации сегмента ST на 1 мм и более, продолжительностью не менее 1 мин, и динамика ряда показателей вариабельности сердечного ритма. После ЧКВ в группе с ретромбозом инфаркт-связанной коронарной артерии возросли среднее квадратичное отклонение нормальных интервалов до 82,5 (64,5; 94) мс, среднее значение стандартных отклонений нормальных интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи, до 37,5 (31,5; 47,5) мс, общая мощность спектра и мощность волн высокой частоты, а также снизилась мощность волн ультразондовой частоты. При анализе поздних потенциалов желудочков установлено, что в этой группе увеличивалась продолжительность фильтрованного комплекса QRS после ТЛТ (до 128,7±34,5 мс) и среднеквадратичное значение последних 40 мс комплекса QRS после ЧКВ (до 49±50,3 мкВ).

Патологические отклонения показателей турбулентности сердечного ритма, особенно начала турбулентности, независимо от абсолютных значений чаще встречались у пациентов группы с ретромбозом, а аномальные значения обоих показателей турбулентности сердечного ритма отмечались только у больных с эпизодами нестабильности коронарного кровотока.

**Заключение.** Результатыкосвенно свидетельствуют о срыве вегетативной регуляции сердечной деятельности и повышении аритмической готовности миокарда при развивающемся ретромбозе коронарной артерии. Немаловажную роль в этом процессе, очевидно, играет выраженное реперфузионное повреждение миокарда, которое связано с эмболизацией сосудов микроциркуляторного русла, высвобождением свободных радикалов и альтерацией кардиомиоцитов, особенно вследствие пролонгированной ишемии.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, тромболитическая терапия, чрескожное коронарное вмешательство, ретромбоз, вариабельность сердечного ритма, турбулентность сердечного ритма, поздние потенциалы желудочков.

**Для цитирования:** Шиготарова Е.А., Душина Е.В., Галимская В.А., Олейников В.Э. Вариабельность сердечного ритма, поздние потенциалы желудочков и турбулентность сердечного ритма как индикаторы коронарной реперфузии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(6):787-793. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-787-793

## Heart Rate Variability, Ventricular Late Potentials and Heart Rate Turbulence as Indicators of Coronary Reperfusion in ST Segment Elevation Myocardial Infarction

Ekaterina A. Shigotarova<sup>1,2</sup>, Elena V. Dushina<sup>1</sup>, Vera A. Galimskaya<sup>1</sup>, Valentin E. Oleynikov<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Penza State University, Medical Institute. Lermontova ul. 3, Penza, 440026 Russia

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

**Aim.** To evaluate the dynamics of the parameters of autonomic balance and electrical instability of the myocardium depending on the effectiveness of the restoration of coronary blood flow in pharmacoinvasive revascularization in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction.

**Material and methods.** The study included 91 patients who underwent effective thrombolytic therapy (TLT) according to the ECG criteria, followed by (3-24 hour later) coronary angiography with percutaneous coronary intervention (PCI). Before and after PCI the telemetric ECG recording was conducted. The dynamics of the temporal and spectral characteristics of heart rate variability (HRV), presence of ventricular late potentials (VLP) and abnormal heart rate turbulence (HRT) were evaluated.

**Results.** The episodes of ST-segment re-elevation by 1 mm or more, lasting at least 1 min, and the dynamics of some HRV indices indicated the development of rethrombosis after TLT. The increase in the mean square deviation of normal intervals to 82.5 (64.5; 94) ms, the average value of the standard deviations of normal intervals calculated over 5-minute intervals throughout the entire recording to 37.5 (31.5; 47.5) ms, the total power of the spectrum and the power of high frequency waves, as well as the decrease in the power of ultra-low frequency waves were found after PCI in the group with a rethrombosis of the infarct-related coronary artery. The analysis of VLP in this group showed an increase in duration of the filtered QRS complex after TLT (to 128.7±34.5 ms), and the root mean square value of the last 40 ms of the QRS complex after PCI (to 49±50.3 μV).

Pathological deviations of the HRT parameters (especially the onset of turbulence) independently on the absolute values were registered more often in patients with rethrombosis, and abnormal values of both HRT parameters were found only in patients with episodes of unstable coronary blood flow. **Conclusion.** The results are the indirect evidences of disruption of autonomic regulation of cardiac activity and increased arrhythmic readiness of myocardium in developing rethrombosis of coronary artery. The pronounced reperfusion injury of the myocardium evidently plays an important role in this process and is associated with embolization of the vessels of the microcirculatory bed, release of free radicals and alteration of cardiomyocytes, especially due to prolonged ischemia.

**Keywords:** ST segment elevation myocardial infarction, thrombolytic therapy, percutaneous coronary intervention, rethrombosis, heart rate variability, heart rate turbulence, ventricular late potentials.

**For citation:** Shigotarova E.A., Dushina E.V., Galimskaya V.A., Oleynikov V. E. Heart Rate Variability, Ventricular Late Potentials and Heart Rate Turbulence as Indicators of Coronary Reperfusion in ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(6):787-793. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-787-793

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

Received / Поступила: 05.06.2017

Accepted / Принята в печать: 06.06.2017

Динамика показателей вариабельности сердечно-го ритма (ВСР), поздних потенциалов желудочков (ППЖ) и турбулентности сердечного ритма (TCP) у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) отражает перестройку нейрогуморальной системы организма и изменение электрической активности ишемизированных кардиомиоцитов, что напрямую влияет на течение заболевания и прогноз пациентов.

Доказано, что в острой фазе инфаркта миокарда про-исходит снижение вагусных воздействий на сердце, что ассоциируется с развитием электрической нестабильности миокарда и неблагоприятными исходами [1]. Од-нако в подавляющем большинстве работ как отече-ственных, так и зарубежных авторов показатели ВСР, ППЖ и TCP анализировались ретроспективно по ре-зультатам суточного мониторирования электрокар-диограммы (ЭКГ), проведенного, преимущественно, в интервале от 2 сут до 2 нед от момента развития за-болевания, что ограничивает применение данных, полученных в ходе этих исследований [2-4, 8-12].

На наш взгляд, при изучении маркеров вегетатив-ного баланса и электрической нестабильности миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпСТ) необходимо учитывать осо-бенности лечебной стратегии, используемой у больных данной группы, и при применении современных ме-тодов восстановления коронарного кровотока следует ожидать более динамичных симпто-вагальных взаи-модействий.

Широко используемая во многих странах фарма-коинвазивная стратегия реперфузии, в рамках которой чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) прово-дится после выполненной на догоспитальном этапе тромболитической терапии (ТЛТ) [5-7], ставит перед клиницистом новые задачи. Прежде всего, они связа-ны с выделением группы пациентов, требующих «спаси-тельного» ЧКВ, а также – с прогнозированием и пред-отвращением развития жизнеопасных нарушений рит-

ма и проводимости. До настоящего времени не изучены симпто-вагальные взаимодействия на этапах фарма-коинвазивной реваскуляризации, особенно, в зави-симости от их эффективности, что обуславливает ак-туальность исследования для современной медицины.

Изучение вопросов динамики показателей ВСР в за-висимости от течения коронарной перфузии, значений ППЖ и TCP в ранние сроки ОИМпСТ, очевидно, расширит представления о патогенетическом каскаде, возни-кающем при нестабильности коронарного кровотока, его влиянии на ритмическую деятельность сердца и воз-можностях своевременной коррекции.

Цель исследования: изучить динамику показателей вегетативного баланса и электрической нестабильно-сти миокарда в зависимости от эффективности вос-становления коронарного кровотока при фармакоин-вазивной реваскуляризации у больных ОИМпСТ.

## Материал и методы

В исследование включен 91 пациент с ОИМпСТ, гос-питализированные в первые сут от момента развития клинической картины заболевания. Всем больным на догоспитальном этапе была выполнена эффективная по ЭКГ-критериям системная ТЛТ. Установление диагно-за ОИМпСТ и оценка эффективности ТЛТ проводилось в соответствии с рекомендациями Европейского об-щества кардиологов 2012 (ESC, 2012) [13].

В исследуемой когорте преобладали мужчины ( $n=73$ ; 80,2 %), медиана возраста больных – 59 (52; 64) лет.

Всем пациентам в интервале от 3 ч до сут после окон-чания системной ТЛТ выполняли коронароангиографию (КАГ) с оценкой проходимости инфаркт-связанной коронарной артерии по классификации Thrombolysis in Miocardial Infarction (TIMI) [13].

До и после ЧКВ проводили телеметрическую ре-гистрацию ЭКГ с использованием комплекса «Астро-кард®-Телеметрия» (ЗАО «Медитех», Россия). Комплекс

состоит из центральной и клиентской станций, объединенных в локальную сеть. На центральной станции непосредственно происходит мониторирование ЭКГ в режиме on-line, на клиентской – находится база данных и обеспечена возможность ретроспективного анализа записи с использованием современных методик.

В исследование не включались пациенты с нарушениями внутрижелудочковой проводимости, затрудняющими анализ девиации сегмента ST, фибрилляцией предсердий и имплантированным искусственным водителем ритма.

Исследование проводилось на фоне стандартной терапии ОИМпST, включавшей, при отсутствии противопоказаний, антикоагулянты, ингибиторы Р2Y<sub>12</sub>, препараты ацетилсалациловой кислоты, статины, ингибиторы АПФ и бета-адреноблокаторы.

При автоматизированном ретроспективном анализе телеметрических записей оценивали динамику временных: MeanNN (среднее значение всех RR интервалов в выборке; мс), SDNN (среднее квадратичное отклонение NN-интервалов; мс), SDNNi (среднее значение стандартных отклонений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи; мс), SDANN (стандартное отклонение средних значений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи; мс), RMSSD (квадратный корень суммы разностей последовательных RR интервалов; мс), pNN50 (процентная представленность эпизодов различия последовательных интервалов более чем на 50 мс; %) и спектральных: TotP (общая мощность спектра ВСР; мс<sup>2</sup>), ULfP (мощность волн ультранизкой частоты; мс<sup>2</sup>), VLfp (мощность волн очень низкой частоты; мс<sup>2</sup>), LfP (мощность волн низкой частоты; мс<sup>2</sup>), HfP (мощность волн высокой частоты; мс<sup>2</sup>), L/H показателей ВСР; наличие ППЖ (114>QRSf>120 мс, HFLA>38 мс и RMS<20 мкВ) и патологической TCP (TO>0% и TS<2,5 мс/RR). При отклонении от нормальных значений трех показателей ППЖ судили о достоверном наличии ППЖ, двух показателей – о возможном наличии, в остальных случаях – об отсутствии ППЖ [14].

При статистической обработке результатов исследования использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). При нормальном распределении для анализа применяли параметрический критерий t Стьюдента. Результаты представлены в виде M±SD. Если распределение носило асимметричный характер, то значения представлены медианой с интерквартильным размахом в виде 25-й и 75-й процентилей, а для проверки нулевой гипотезы применяли непараметрический ранговый критерий Вилкоксона для связанных групп, и критерий Манна-Уитни – для несвязанных групп. Качественные переменные сравнивали, используя критерий χ<sup>2</sup> с коррекцией на непре-

рывность по Йетсу. В качестве порогового уровня статистической значимости при применении любых статистических методов принято значение p<0,05.

## Результаты

На догоспитальном этапе всем пациентам проведена системная ТЛТ, в 58,2% случаев использовали тканевые активаторы плазминогена; время от начала ангинозного приступа до ТЛТ составило 150 (105;240) мин, что соответствовало международным рекомендациям [13].

В соответствии с целью исследования пациенты были разделены на 2 группы. Первую составили 69 больных (75,8%) с эффективной ТЛТ, подтвержденной результатами КАГ, вторую – 22 пациента (24,2%) с выявленным при КАГ ретромбозом инфаркт-связанной коронарной артерии. Всем пациентам выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) на инфаркт-связанной коронарной артерии с восстановлением венечного кровотока до уровня TIMI 2-3.

В группе 2 на развивающийся ретромбоз указывали эпизоды реэлевации сегмента ST на 1 мм и более от исходного, продолжительностью не менее 1 мин, выявленные при телеметрическом мониторинге ЭКГ. В среднем регистрировался 1 (1; 2) эпизод реэлевации сегмента ST продолжительностью 8,9 (5,5; 32,3) мин. В большинстве случаев (71,9%, p<0,01) реэлевация сегмента ST не сопровождалась клинической картиной типичного ангинозного приступа («острая безболевая ишемия миокарда»).

Группы не различались по наличию большинства факторов риска ишемической болезни сердца, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, инфаркт миокарда в анамнезе, и были сопоставимы по возрасту, локализации инфаркта миокарда, тяжести течения заболевания и характеру осложнений в первые сут наблюдения.

В группе 1 показатели ВСР оценивали в интервале между окончанием ТЛТ и проведением КАГ, а также после ЧКВ на равных по продолжительности эпизодах ЭКГ.

В группе 2 параметры ВСР анализировали на пятиминутных участках ЭКГ в период относительного благополучия, непосредственно до, во время и после преходящей реэлевации сегмента ST, а также после ЧКВ.

При анализе временных показателей ВСР в группе 1 выявлено увеличение стандартного отклонения средних значений NN-интервалов в среднем на 18,8% – SDANN 49,5(37,5; 74,5) до ЧКВ против 61 (49; 77) после ЧКВ (p=0,02). При анализе спектральных параметров ВСР достоверных различий до и после проведения ЧКВ не установлено.

В группе 2 SDANN, не рассчитывалось, так как анализ данного параметра применим только для дли-

*The Indicators of Coronary Reperfusion in STEMI*  
**Индикаторы коронарной реперфузии при ОИМпСТ**

**Table 1. Changes in temporal parameters of heart rate variability in coronary artery re-thrombosis (group 2; n=22)**

**Таблица 1. Динамика временных показателей ВСР при развитии ретромбоза КА (группа 2; n=22)**

Показатели	ЭКГ в период относительного благополучия	ЭКГ до реэлевации сегмента ST	ЭКГ во время реэлевации сегмента ST	ЭКГ после реэлевации сегмента ST	ЭКГ после ЧКВ
MeanNN, мс	756 (718; 998)	762 (682; 974)	836 (736; 1004)	796 (719,5; 1014)	838 (760; 902)
SDNN, мс	30,5 (21,5; 36)††	37,5 (26,5; 49)*††	43 (23; 50)††	41 (30; 57,5)*††	82,5 (64,5; 94)
SDNNi, мс	32 (23; 36)	29 (28; 40)	34 (22; 45,5)	33 (30; 36)	37,5 (31,5; 47,5)*
RMSSD, мс	12,5 (10; 17)††	18 (12,5; 24)*	18 (12; 29)	15,5 (11; 34,5)	21 (14; 27)
pNN50, %	8 (4; 12)	4 (1; 31)	25 (9,5; 40)	17 (4; 28)	13 (4; 41)

\*p<0,05 по сравнению с ЭКГ в период относительного благополучия; ††p<0,01 по сравнению с ЭКГ после ЧКВ

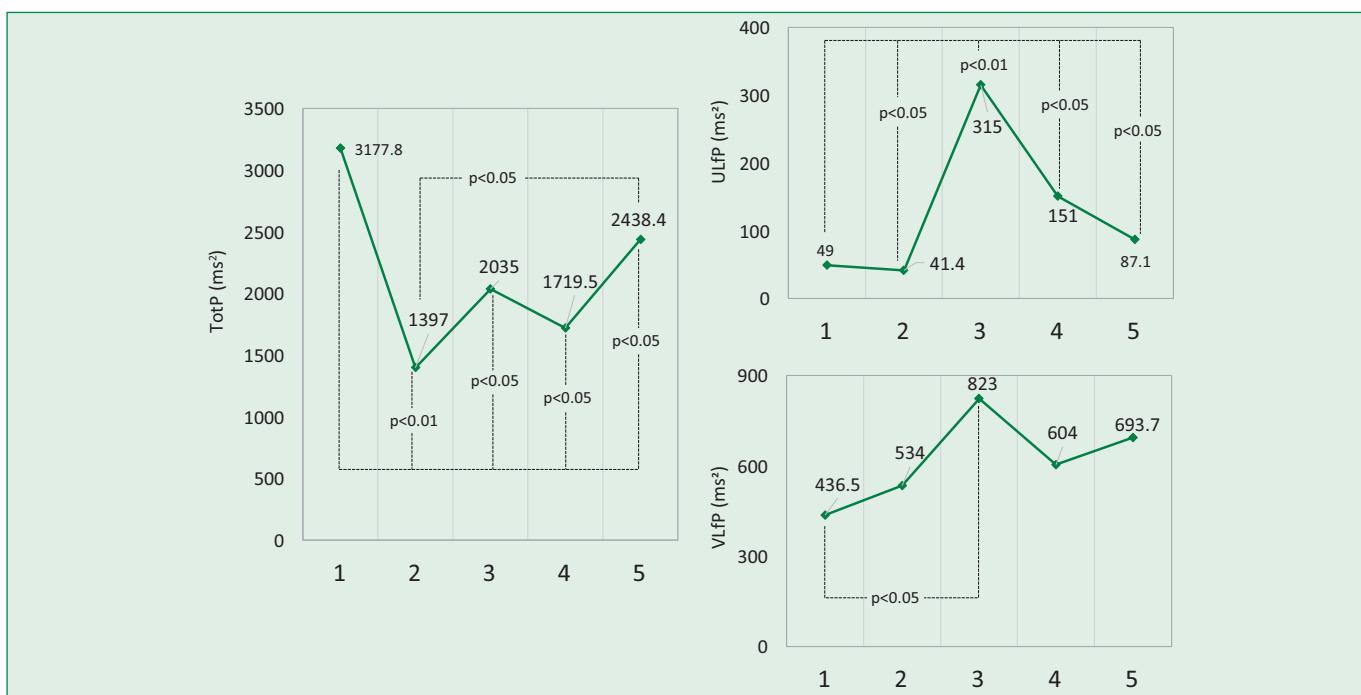
тельных записей [14]. Динамика временных характеристик ВСР в группе 2 по пяти эпизодам ЭКГ представлена в табл. 1. После проведения ЧКВ на инфаркт-связанной коронарной артерии значительно увеличился показатель среднего квадратичного отклонения NN-интервалов (SDNN) и среднего стандартного отклонения NN-интервалов (SDNNi) по сравнению с периодом относительного благополучия и с эпизодами нестабильности коронарного кровотока.

При анализе спектральных параметров ВСР в группе 2 (рис. 1), установлено, что по сравнению с исходными значениями в период, указывающий на развитие нестабильности коронарного кровотока, происходит снижение общей мощности спектра (TotP), наиболее выраженное непосредственно перед эпизодом реэлевации

сегмента ST ( $p<0,01$ ). Во время эпизода реэлевации сегмента ST происходит значительное увеличение мощности волн ультранизкой и очень низкой частоты, а также снижение коэффициента вагосимпатического баланса (ULfp,  $p=0,01$ ; VLfp,  $p=0,02$ ; L/H,  $p=0,02$ ).

После ЧКВ в группе 2 регистрируется обратная динамика спектральных показателей ВСР: повышение TotP и HfP, снижение ULfp. Следует отметить, что после интервенционного вмешательства значение TotP было значимо ниже, чем в период относительного благополучия ( $p=0,04$ ), а также значительно увеличилась мощность волн низкой частоты (LfP,  $p<0,01$ ) и ультранизкой частоты (ULfp,  $p=0,03$ ).

Для анализа ППЖ и TCP после ТЛТ и эффективного ЧКВ с учетом их взаимосвязи с развитием жизнеопас-



**Figure 1. Changes in the spectral indices of heart rate variability in group 2 (n=22)**

**Рисунок 1. Динамика спектральных показателей ВСР в группе 2 (n=22)**

On the abscissa axis: 1 - HRV in the period of relative well-being; 2 - HRV directly before ST segment re-elevation; 3 - HRV during the ST segment re-elevation; 4 - HRV after ST segment re-elevation; 5 - HRV after an effective PCI  
 По оси абсцисс: 1 – ВСР в период относительного благополучия; 2 – ВСР непосредственно до реэлевации сегмента ST; 3 – ВСР во время реэлевации сегмента ST; 4 – ВСР после реэлевации сегмента ST; 5 – ВСР после эффективного ЧКВ.

**Table 2. Heart rate turbulence in patients of Group 2A**

Таблица 2. Турбулентность сердечного ритма у пациентов группы 2А (n=17)

Показатель	После ТЛТ	После ЧКВ	p
Наличие TCP, n (%)	9 (52,9)	4 (23,5)	p=0,04
среди них отклонения от нормы:			
TO	7 (41,2)	4 (23,5)	p>0,05
TS	0	0	
TO+TS	2 (11,8)	0	
Отсутствие TCP, n (%)	8 (47)	13 (76,5)	p=0,04

TCP – турбулентность сердечного ритма, TO – начало турбулентности, TS – наклон турбулентности, ТЛТ – тромболитическая терапия, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

**Table 3. Late ventricular potentials in patients with ST segment elevation myocardial infarction**

Таблица 3. Поздние потенциалы желудочков у пациентов с ОИМпСТ

Показатель	После ТЛТ		После ЧКВ		p	
	Группа 1А (n=39)	Группа 2А (n=17)	Группа 1А (n=39)	Группа 2А (n=17)		
	1	2	3	4		
QRSf, мс	112 (108; 124)	128,7±34,5*	115 (109,5; 125)	122,8 ± 33,5	p <sub>1-2</sub> =0,04	
HFLA, мс	35,4±7	29,4±16,8	34,7±12	31 ± 17	p>0,05	
RMS, мкВ	33,9±19,4	29±12,3	22,4 (14,4; 44,3)†	49 ± 50,3†	p <sub>1-3,2-4</sub> =0,03	

Данные представлены в виде Me (25%;75%) или M±SD; \*p<0,05 по сравнению с группой 1А после ТЛТ; †p<0,05 по сравнению с аналогичным значением после ТЛТ

QRSf – ширина фильтрованного комплекса QRS; HFLA – продолжительность низкоамплитудных потенциалов (менее 40 мкВ) в конечной части; RMS – среднеквадратичное значение последних 40 мс комплекса QRS, ТЛТ – тромболитическая терапия, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ных желудочковых аритмий отобрано 54 пациента с записями надлежащего качества: 39 – из группы 1, и 17 – из группы 2, которые составили группы 1А и 2А, соответственно. У всех исследуемых, включенных в анализ, регистрировались желудочковые нарушения ритма различных градаций, в т.ч. фибрилляция желудочков – у 2-х пациентов (5,1%) в группе 1А и у 2-х (11,8%) – в группе 2А, а также пароксизмы желудочковой тахикардии и желудочковая экстрасистолия.

При анализе показателей TCP в группе 1А после эффективной ТЛТ у 6-ти пациентов (15,4%) регистрировались патологические значения начала турбулентности (TO), тогда как отклонений от нормы наклона турбулентности (TS) не выявлено.

Сводный анализ частоты выявления отклонений от нормы показателей TCP в группе 2А представлен в табл. 2.

По сравнению с пациентами со стабильным течением коронарной реперфузии, в группе 2А после ТЛТ патологические значения TCP регистрировались значительно чаще (52,9% против 15,4%; p=0,04). При этом в группе 2А выявлены не только аномальные значения TO (в среднем 1,5±2,3 %). У 2-х больных (11,8 %) зарегистрированы отклонения от нормы обоих показателей TCP, что косвенно свидетельствует о большей аритмической готовности миокарда и о тяжести поражения сердечной мышцы.

Следует подчеркнуть, что в группе 2А после ЧКВ достоверно снизилась не только доля пациентов с патологической TCP (p=0,04), но и значение TO – 0,4±0,3% (p=0,02). TS после ЧКВ в обеих группах оставался в пре-

делах референсных значений, несколько уменьшилась частота отклонений от нормы TO.

Количественный анализ TO и TS не выявил значимых различий между изучаемыми группами 1А и 2А.

При оценке ППЖ в группе 1А установлено, что доля пациентов с достоверным наличием ППЖ до и после ЧКВ осталась прежней (12,8%), однако возросло число лиц с возможным наличием ППЖ (12,8% после ТЛТ против 33,3% после ЧКВ, p=0,02). В группе 2А после проведения стентирования отмечено незначимое увеличение числа больных как с безусловным, так и с возможным наличием ППЖ. При сравнении групп по частоте выявления ППЖ значимых различий не выявлено. Анализ значений ППЖ в группах выявил увеличение продолжительности показателя QRSf после проведения ТЛТ в группе 2А.

После эффективного ЧКВ в группе 1А отмечается снижение RMS, что свидетельствует о закономерном снижении аритмической готовности у больных с эффективным и своевременным восстановлением коронарного кровотока. В группе 2А среднее значение RMS, наоборот, возрастает, что указывает на высокий риск развития жизнеопасных аритмий (табл. 3).

## Обсуждение

Согласно рекомендациям ACCF/AHA (2013) и ESC (2012), а также рекомендациям ESC по реваскуляризации миокарда восстановление коронарного кровотока при ОИМпСТ в минимальные сроки является ключевым вмешательством, определяющим дальнейший про-

гноз пациентов. Доказано, что предпочтительным методом достижения реперфузии является первичное ЧКВ при условии своевременной доставки (менее 120 мин от начала ангинозного приступа) больных в центры, имеющие возможность его проведения опытными операторами в круглосуточном режиме [16-18]. Следует отметить, что, несмотря на преимущества первичного ЧКВ, в большинстве европейских стран в связи с задержкой доставки пациентов в центры, осуществляющие коронарные интервенции, крайне актуальной остается фармакоинвазивная реваскуляризация с проведением ТЛТ на догоспитальном этапе [19]. В 2015 г. в Российской Федерации ТЛТ получили 22,7% больных ОИМпST, при этом частота ее использования существенно варьирует в регионах – от 4% до 56,3%; в 36,7% случаев пациентам проводилась ангиопластика, преимущественно, в рамках фармакоинвазивного подхода обеспечения миокардиальной реперфузии. В развивающихся странах ТЛТ остается единственным доступным методом восстановления коронарного кровотока. Так, в Индии выполнение ЧКВ возможно только у 10% пациентов, в остальных случаях проводится ТЛТ, которая может дополняться ЧКВ [20].

Проблеме нейрогуморальных взаимодействий при развитии инфаркта миокарда посвящено ограниченное число научных работ. Большинство исследований проведено в 90-х годах XX века у пациентов на 10-28 сут ОИМ, что не позволяет экстраполировать их результаты на больных, получающих кардинально иную терапию, в первую очередь – лечение, направленное на восстановление коронарного кровотока.

Проведенное изучение перестройки симпато-вагальных взаимодействий у больных в острейший период ОИМпST при фармакоинвазивной реваскуляризации в настоящее время не имеет аналогов в России и за ее пределами. Актуальность данной работы очевидна и обусловлена несколькими причинами. С одной стороны, основной причиной досуготочной летальности при ОИМпST является развитие жизнеопасных аритмий (в первую очередь – желудочковых тахикардий и фибрилляций желудочек), предпосылкой для возникновения которых является, в том числе, и нарушение вегетативной регуляции с гиперсимпатикотонией, свое временное выявление и медикаментозная коррекция которой позволит улучшить исходы у данной категории больных. С другой стороны – при тщательном мониторинге и анализе показателей ВСР, ППЖ и ТСР возможно выявление признаков, указывающих на возможное развитие ретромбоза инфаркт-связанной коронарной артерии.

Одним из основных результатов предпринятого нами исследования является доказательство связи между эпизодами реэлевации сегмента ST, регистрирующимися при мониторинге ЭКГ после эффективной

ТЛТ, и развитием ретромбоза инфаркт-связанной венечной артерии, что имеет определяющее клиническое и тактическое значение для данной группы больных. Проблема ретромбоза после ТЛТ у пациентов с ОИМпST в настоящее время изучена недостаточно, более того, это осложнение при рутинном подходе к оценке эффективности реперфузии может не диагностироваться более чем в 28% случаев в связи с его бессимптомным течением [21].

Казалось бы, восстановление коронарного кровотока при ОИМпST должно во всех случаях оказывать благоприятное влияние на электрическую стабильность миокарда и ритмическую деятельность сердца. Однако, как показывают полученные нами данные, это утверждение можно считать верным лишь отчасти.

Сравнительный анализ динамики симпато-вагальных взаимодействий у пациентов со стабильным восстановлением коронарного кровотока и развитием ретромбоза после фармакологического этапа реваскуляризации выявил ряд интересных закономерностей.

Так, полученные результаты (увеличение SDANN и отсутствие достоверной динамики других показателей ВСР) позволяют косвенно судить о том, что, несмотря на наличие резидуального стеноза коронарной артерии, эффективная ТЛТ при стабильном течении реваскуляризации обеспечивает адекватную миокардиальную перфузию, и ЧКВ не вносит дополнительного вклада в восстановление вагосимпатического баланса.

При анализе показателей ВСР у пациентов с импульсирующей реперфузией установлено, что в эпизодах нестабильности коронарного кровотока происходит срыв вегетативной регуляции сердечного ритма, децентрализация управления сердечной деятельностью и повышение уровня автономной регуляции. В этой группе больных можно с уверенностью говорить о значительном вкладе последующего ЧКВ в стабилизацию вегетативного баланса, о чем свидетельствует увеличение подавляющего большинства временных параметров ВСР. Следует отметить, что, несмотря на положительную динамику, отмеченную по большинству показателей ВСР, у пациентов, перенесших ретромбоз коронарной артерии, длительно сохраняется гиперсимпатикотония, и восстановление вагосимпатического баланса проходит медленно.

ППЖ и ТСР остаются относительно малоизученными показателями электрической нестабильности миокарда. Их динамика на этапах фармакоинвазивной реваскуляризации ранее не исследовалась. При анализе ППЖ установлено, что продолжительность QRSf после ТЛТ и RMS после ЧКВ увеличивалась в группе больных с развившимся ретромбозом коронарной артерии. Это, вероятно, отражает выраженность фрагментированной активности миокарда и высокий риск развития аритмических событий у данной категории

больных. Патологические отклонения показателей TCP, особенно ТО, независимо от абсолютных значений достоверно чаще встречались у пациентов с ретромбозом коронарной артерии, а аномальные значения обоих показателей TCP отмечались только у больных с эпизодами нестабильности коронарного кровотока.

## **Заключение**

Результаты, полученные в ходе настоящего исследования, косвенно свидетельствуют о срыве вегетативной регуляции сердечной деятельности и повышении аритмической готовности миокарда при развивающемся ретромбозе коронарной артерии. Немаловажную роль в этом процессе, очевидно, играет выраженное реперфузионное повреждение миокарда, которое связано с эмболизацией сосудов микроциркуляторного русла, высвобождением свободных ра-

дикалов и альтерацией кардиомиоцитов, особенно – вследствие пролонгированной ишемии.

**Финансирование:** Работа выполнена в рамках проектной части государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации, задание № 18.1983.2014/К, № 18.1369.2017/ПЧ

**Financing:** The work was performed as part of the project of the state order of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, the task № 18.1983.2014/К, № 18.1369.2017 / PC

**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. Florea V.G., Cohn J.N. The Autonomic Nervous System and Heart Failure. *Circulation Research*. 2014;114:1815-26.
2. Perkiömaa J.S. Heart rate variability and non-linear dynamics in risk stratification. *Front Physiol*. 2011; 2:1-8.
3. Bokeria L.A., Bokeria O.L., Volkovskaya I.V. Cardiac rhythm variability: methods of measurement, interpretation, clinical use. *Annal Aritmologii*. 2009;4:21-32. (In Russ.) [Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Волковская И.В. Вариабельность сердечного ритма: методы измерения, интерпретация, клиническое использование. *Анналы Аритмологии*. 2009;4:21-32].
4. Billman G.E., Huikuri H.V., Sacha J., Trimmel K. An introduction to heart rate variability: methodological considerations and clinical applications. *Front Physiol*. 2015;6:55.
5. Sim D.S., Jeong M.H., Ahn Y., et al. Pharmacoinvasive Strategy Versus Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: A Propensity Score-Matched Analysis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(9): pii: e003508.
6. Rashid M.K., Guron N., Bernick J., et al. Safety and Efficacy of a Pharmacoinvasive Strategy in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Patient Population Study Comparing a Pharmacoinvasive Strategy With a Primary Percutaneous Coronary Intervention Strategy Within a Regional System. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016; 9(19):2014-20.
7. Sontius K.C., Barsness G.W., Lennon R.J., et al. Pharmacoinvasive and Primary Percutaneous Coronary Intervention Strategies in ST-Elevation Myocardial Infarction (from the Mayo Clinic STEMI Network). *Am J Cardiol*. 2016;117(12):1904-10.
8. Fushtej I.M., Goldovskij B.M., Mohamed Fedi, et al. Prospects for the evaluation of cardiac rhythm turbulence as a predictor of fatal arrhythmias in patients after acute myocardial infarction. *Medicina Neotlozhnyh Sostojanij*. 2016;3(74):121-5. (In Russ.) [Фуштей И.М., Гольдовский Б.М., Мухамед Феди, и др. Перспективы оценки турбулентности сердечного ритма как предиктора фатальных аритмий у пациентов после острого инфаркта миокарда. *Медицина Неотложных Состояний*. 2016;3(74):121-5].
9. Huikuri H.V., Exner D.V. CARISMA and REFINE Investigators. Attenuated recovery of heart rate turbulence early after myocardial infarction identifies patients at high risk for fatal or near fatal arrhythmic events. *Heart Rhythm*. 2010;2:229-35.
10. Huikuri H.V., Stein P.K. Clinical application of heart rate variability after acute myocardial infarction. *Front Physiol*. 2012;27:3-41.
11. Gomes J.A., ed. *Signal Averaged Electrocardiography - Concepts, Methods and Applications*. New York, USA: Kluwer Academic Publishers; 1993.
12. Bauer A., Guzik P., Barthel P., et al. Reduced prognostic power of ventricular late potentials in post-infarction patients of the reperfusion era. *Eur Heart J*. 2005; 26(8):755-61.
13. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569-619.
14. National Russian guidelines on application of the methods of holter monitoring in clinical practice. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal*. 2014;2(106):6-71. (In Russ.) [Национальные рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. *Российский Кардиологический Журнал*. 2014;2(106):6-71].
15. Billman G.E. Heart rate variability - a historical perspective. *Front Physiol*. 2011;2:86.
16. O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D., et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127:529-55.
17. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569-619.
18. Kolh P., Windecker S. ESC/EACTS myocardial revascularization guidelines 2014. *Eur Heart J*. 2014;35(46):3235-6.
19. Kristensen S.D., Laut K.G., Fajadet J. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *Eur Heart J*. 2014;35(38):2697.
20. Chopra H.K. Challenges of STEMI care in India & the real world. *Indian Heart Journal*. 2015;67(1): 15-7.
21. Oleynikov V., Kulyutsin A., Shigotarova E. Assessment of the ST dynamics by telemetry ECG method to determine the indications for emergency angioplasty after thrombosis. *Eur Heart J*. 2014;35(Abstract Suppl):461.

### *About the Authors:*

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

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

**Vera A. Galimskaya** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy, Medical Institute, Penza State University

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

### *Сведения об авторах:*

**Шиготарова Екатерина Андреевна** – к.м.н., ассистент, кафедра терапии, Медицинский институт, Пензенский государственный университет; врач-кардиолог, кардиологическое отделение с палатой реанимации и интенсивной терапии, Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко

**Душкина Елена Владимировна** – ассистент, кафедра терапии, Медицинский институт, Пензенский государственный университет

**Галимская Вера Александровна** – доцент, кафедра терапии,

Медицинский институт, Пензенский государственный университет  
**Олейников Валентин Элиевич** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, Медицинский институт, Пензенский государственный университет

# Субфракционный спектр апо В-содержащих липопротеинов в зависимости от достижения целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности при приеме статинов у пациентов с коронарным атеросклерозом

Ирина Николаевна Озерова\*, Виктория Алексеевна Метельская,  
Наталья Евгеньевна Гаврилова

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины  
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

**Цель.** Изучить, имеются ли различия в субфракционном распределении апо В-содержащих липопротеинов в зависимости от достижения целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у мужчин и женщин с коронарным атеросклерозом.

**Материал и методы.** В исследование включено 133 пациента 33-85 лет с коронарным атеросклерозом, подтвержденным методом коронарографии: 97 мужчин (средний возраст  $61 \pm 9,0$  лет) и 36 женщин в постменопаузе (средний возраст  $65 \pm 9,3$  лет). Пациенты в течение 6 мес до начала исследования принимали разные препараты статинов: аторвастатин (10-40 мг/д), симвастатин (20-40 мг/д), розувастатин (10-40 мг/д) и правастатин (20 мг/д). Субфракционный спектр липопротеинов сыворотки крови определяли, используя систему электрофореза в 3% поликарбамидном геле.

**Результаты.** При достижении целевого уровня ХС ЛПНП ( $<2,5$  ммоль/л) у мужчин по сравнению с теми, у кого уровень ХС ЛПНП оставался выше, выявлены более низкие липид-белковые показатели, а также более низкие доли частиц апо В-содержащих липопротеинов: ЛПНП 2 ( $7,3 \pm 3,4$  и  $9,9 \pm 3,9\%$ ,  $p < 0,01$ ); мелких ЛПНП 3 ( $1,3 \pm 1,2$  и  $2,2 \pm 2,2\%$ ,  $p < 0,05$ ) и ЛПНП 4 ( $0,2 \pm 0,2$  и  $0,3 \pm 0,5\%$ ,  $p < 0,05$ ); сниженной оказалась и концентрация ХС в этих липопротеинах. Эти отличия были ассоциированы с большим средним размером частиц ЛПНП ( $270,8 \pm 3,0$  и  $268,8 \pm 3,9$  Å,  $p < 0,01$ ). В совокупности эти данные свидетельствуют о менее атерогенном профиле ЛПНП у мужчин, достигших целевого уровня ХС ЛПНП. У женщин, несмотря на достижение целевых значений уровня ХС ЛПНП, сохранились повышенная концентрация апо В и апо В/AI без значимых изменений в относительном содержании мелких плотных частиц и содержания ХС в них, а также в среднем размере ЛПНП частиц.

**Заключение.** При терапии статинами пациентов с коронарным атеросклерозом положительные сдвиги в субфракционном спектре апо В-содержащих липопротеинов, концентрации ХС в субфракциях ЛПНП, сопряженные с увеличением среднего размера частиц, были обнаружены только у мужчин, достигших целевого уровня ХС ЛПНП.

**Ключевые слова:** коронарный атеросклероз, статины, субфракционный спектр апо В-содержащих липопротеинов, электрофорез в поликарбамидном геле.

**Для цитирования:** Озерова И.Н., Метельская В.А., Гаврилова Н.Е. Субфракционный спектр апо В-содержащих липопротеинов в зависимости от достижения целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности при приеме статинов у пациентов с коронарным атеросклерозом. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(6):794-799. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-794-799

## Subfraction Distribution of apo B-Containing Lipoproteins Depending on the Achievement of the Target Level of Low Density Lipoproteins under Statins Therapy in Patients with Coronary Atherosclerosis

Irina N. Ozerova\*, Victoria A. Metelskaya, Natalia E. Gavrilova  
National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

**Aim.** To reveal whether there are differences in subfractional distribution of apo B-containing lipoproteins in men and women with coronary atherosclerosis treated with statins depending on low density lipoprotein (LDL) cholesterol level.

**Material and methods.** Patients aged 33-85 years with angiography documented coronary atherosclerosis were included into the study (n=133): 97 men (mean age  $61 \pm 9.0$  years) and 36 postmenopausal women (mean age  $65 \pm 9.3$  years). Patients were on statin therapy at least 6 months before admission: atorvastatin (10-40 mg/day), simvastatin (20-40 mg/day), rosuvastatin (10-40 mg/day) and pravastatin (20 mg/day). Subfractional apo B-containing lipoproteins distribution was analyzed by electrophoresis in a 3% polyacrylamide gel.

**Results.** Men achieving target LDL cholesterol level ( $<2.5$  mmol/l) as compared with those with higher LDL cholesterol level alongside with decreased proatherogenic lipids and apolipoproteins, had less atherogenic LDL subfractional profile: lower portion of LDL 2 ( $7.3 \pm 3.4$  и  $9.9 \pm 3.9\%$ ,  $p < 0.01$ ), small dense LDL 3 ( $1.3 \pm 1.2$  и  $2.2 \pm 2.2\%$ ,  $p < 0.05$ ), LDL 4 ( $0.2 \pm 0.2$  и  $0.3 \pm 0.5\%$ ,  $p < 0.05$ ), and concentration of cholesterol in this subfractions. These differences were associated with elevated mean size of LDL particles ( $270.8 \pm 3.0$  vs  $268.8 \pm 3.9$  Å,  $p < 0.01$ ). On the other hand, women, despite achieving target LDL cholesterol level, had elevated apo B level and apo B/AI ratio without any differences in subfractional profile of low densities lipoproteins.

**Conclusion.** In patients with coronary atherosclerosis treated with statins, antiatherogenic shifts in apo B-containing lipoproteins, decrease of cholesterol concentration subfractions coupled by elevation of mean LDL particle size were found only in men who reached target LDL cholesterol level.

**Keywords:** coronary atherosclerosis, statins, subfractional profile of apo B-containing lipoproteins, electrophoresis in polyacrylamide gel.

**For citation:** Ozerova I.N., Metelskaya V.A., Gavrilova N.E. Subfraction Distribution of apo B-Containing Lipoproteins Depending on the Achievement of the Target Level of Low Density Lipoproteins under Statins Therapy in Patients with Coronary Atherosclerosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(6):794-799. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-794-799

Received / Поступила: 12.07.2017

Accepted / Принята в печать: 29.08.2017

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):

iozerova@gnicpm.ru

Одной из главных задач профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с атеросклерозом, является снижение уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), повышенный уровень которого в крови сопряжен с высоким риском развития этих заболеваний и их осложнений.

В настоящее время наиболее часто используемыми липид-снижающими препаратами являются статины. Однако, несмотря на мощную доказательную базу эффективности статинотерапии, достичь целевого уровня ХС ЛПНП удается не всегда [1-2]. Показано, что среди лиц, достигших целевых значений ХС ЛПНП, часто развиваются коронарные события [3-4].

Известно, что с развитием и прогрессированием атеросклероза, кроме традиционной дислипидемии, ассоциированы и другие нарушения в системе липопротеинов, включая проатерогенные сдвиги в субфракционном спектре апо В-содержащих липопротеинов плазмы крови. Эти липопротеины представляют собой гетерогенный класс частиц, различающихся по плотности, размеру, электрическому заряду, химическому составу и функциональной активности [5-6]. Согласно имеющимся данным нарушения в системе транспорта липидов сопряжены с отклонениями в субфракционном профиле липопротеинов плазмы крови – увеличением числа крупных частиц липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеинов промежуточной плотности (ЛПП), снижением крупных физиологически активных липопротеинов (ЛПНП 1) и накоплением мелких плотных ЛПНП, что сопряжено с уменьшением среднего размера частиц ЛПНП [7-8]. Независимо от уровня ХС ЛПНП повышенная концентрация ХС мелких плотных ЛПНП, увеличение числа этих частиц и сниженный их размер обусловливает повышенную атерогенность липопротеинового спектра [9]. Мелкие плотные частицы ЛПНП более атерогенны из-за их сниженного сродства к ЛПНП-рецепторам тканей и печени, пролонгированного присутствия в кровотоке, повышенной способности к окислению и высокой способности (в силу малого размера) проникать в субэндотелиальное пространство и захватываться макрофагами.

Обнаружены особенности статинотерапии, в частности, выявлены гендерные различия во влиянии статинов на уровень ХС ЛПНП. По данным одних исследователей статины более эффективны у мужчин, по данным других – у женщин [10-12]. Разный эффект статинов у мужчин и женщин объясняют гормональным статусом, меньшей приверженностью женщин к лечению этими препаратами, разными дозами [13-14].

Неоднозначны и данные исследований субфракционного спектра ЛПНП при терапии статинами. Одни

авторы показывают, что статины вызывают снижение концентрации ХС во всех субфракциях ЛПНП, но их влияние на размер частиц ЛПНП часто отсутствует или выражено слабо, другие обнаруживают изменения только в крупных и промежуточных частицах ЛПНП; имеются данные, демонстрирующие сдвиг профиля мелких плотных частиц в сторону менее плотных и, соответственно, менее атерогенных частиц, и работы, в которых показаны различия липид-снижающего эффекта в зависимости от конкретного статина, а также от типа дислипидемии; в некоторых исследованиях эффект статинов на концентрации мелких плотных частиц ЛПНП не обнаруживаются вовсе [15-20].

Ранее нами были обнаружены гендерные различия в субфракционном распределении ЛПНП у лиц с коронарным атеросклерозом [21]. Мужчины по сравнению с женщинами характеризовались более выраженным сочетанием традиционных факторов риска (липид-белковые показатели) со сдвигами в субфракционном распределении апо В-содержащих липопротеинов, которые выражались в виде накопления потенциально более атерогенных мелких плотных частиц. Было высказано предположение, что эти различия могут быть обусловлены приемом статинов, эффект которых, как показано, проявляется в разной степени у мужчин и женщин.

Целью настоящей работы было выяснить, имеются ли различия в субфракционном распределении апо В-содержащих липопротеинов у мужчин и женщин с коронарным атеросклерозом при терапии статинами в зависимости от достижения целевого уровня ХС ЛПНП.

## Материал и методы

В исследование включены пациенты, поступившие на обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦПМ» Минздрава России. Всем пациентам по показаниям была выполнена диагностическая коронароангиография (КАГ), которую проводили по методике Judkins с использованием, как правило, трансфеморального доступа в условиях рентгеноперационной с помощью ангиографической установки «Philips Integrity Allura» и компьютерной программы установки «General Electric Innova 4100». Поражение коронарных артерий оценивали в баллах по шкале Gensini Score (GS) [22].

Критерии исключения: перенесенное менее 6 мес назад острое клиническое осложнение атеросклероза; любое острое воспалительное заболевание; хроническая болезнь почек III и более стадии [скорость клубочковой фильтрации (СКФ)<60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>]; сахарный диабет II типа в стадии декомпенсации (уровень гликированного гемоглобина >7,5%); фракция выброса левого желудочка <40%; онкологические заболевания; заболевания системы крови, в том числе,

тромбоцитопатии и коагулопатии, заболевания иммунной системы, беременность и период лактации.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Забор крови осуществляли из локтевой вены утром натощак после 12-14 час голодания. В сыворотке крови определяли концентрацию общего ХС, триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП; после осаждения липопротеинов низких плотностей фосфорновольфраматом натрия в присутствии хлористого магния) ферментными методами с использованием диагностических наборов фирмы «Human» (Германия) на автоанализаторе «Konelab 20i» (Финляндия). Концентрацию ХС ЛПНП рассчитывали по формуле Фридваньда. Концентрацию основных белков ЛПНП и ЛПВП – апо В и апо АI – определяли с помощью диагностических наборов «DiagSys» на автоанализаторе «Sapphire-400» (Япония).

Субфракционный спектр липопротеинов сыворотки крови определяли с помощью «Липопринт системы» (Quantimetrix Lipoprint System, США), которая включает электрофорез в готовых трубочках с 3% полиакриламидным гелем, сканирование гелей и компьютерную обработку данных. Метод позволяет выделить из сыворотки без предварительной обработки до 7 подфракций липопротеинов в зависимости от их размера и электрического заряда: ЛПОНП, ЛПП (С, В, А), ЛПНП1, ЛПНП2 и мелкие плотные ЛПНП3-ЛПНП7. Результаты представлены как площадь под кривой каждой подфракции липопротеинов от общей площади в % (процентное содержание –

доля) и концентрации ХС в каждой субфракции [23].

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета статистических программ Statis-tica 7.0. Полученные результаты представлены как среднее арифметическое значение ( $M \pm$ стандартное отклонение (SD)). Для сравнения параметров между группами был использован непараметрический критерий Манна-Уитни. Статистически достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В исследование включено 133 пациента с верифицированным коронарным атеросклерозом ( $GS > 0$ ): мужчины ( $n=97$ ) были в возрасте 33-80 лет (средний возраст  $61 \pm 9,0$  лет), и женщины ( $n=36$ ) в постменопаузе в возрасте 47-85 лет (средний возраст  $65 \pm 9,3$  лет).

Пациенты в течение 6 мес до начала исследования принимали разные препараты статинов: аторвастатин (10-40 мг/д), симвастатин (20-40 мг/д), розувастатин (10-40 мг/д) и правостатин (20 мг/д).

В зависимости от достигнутого уровня ХС ЛПНП пациенты были разделены на группы: достигшие целевого уровня ХС ЛПНП, принятого в качестве целевого для лиц умеренного и высокого риска ( $< 2,5$  ммоль/л) и те, у которых уровень ХС ЛПНП оставался выше этого значения, несмотря на прием статинов [24].

Среди мужчин, принимавших статины, целевого уровня ХС ЛПНП достиг 41 человек (42,3%), которые составили 1-ю группу, а лица, не достигшие значений ХС ЛПНП  $< 2,5$  ммоль/л (57,7%,  $n=56$ ), составили группу 2 (табл. 1). Мужчины 1-й группы имели более низкий, чем мужчины 2-й группы, уровень ХС и ТГ, аполипопротеина (апо) В и более низкое значение отношения апо В/апо АI. При этом у них были выявлены и более низкие доли ЛПНП 2 и мелких ЛПНП 3 и

**Table 1. Lipid-protein indices in patients with coronary atherosclerosis when taking statins depending on the achieved level of low density cholesterol**

**Таблица 1. Липид-белковые показатели у больных с коронарным атеросклерозом при приеме статинов в зависимости от достигнутого уровня ХС ЛПНП**

Показатели	Мужчины		Женщины	
	Группа 1 (ХС ЛПНП $< 2,5$ ммоль/л)	Группа 2 (ХС ЛПНП $\geq 2,5$ ммоль/л)	Группа 3 (ХС ЛПНП $< 2,5$ ммоль/л)	Группа 4 (ХС ЛПНП $\geq 2,5$ ммоль/л)
ХС, ммоль/л	3,7±0,5	5,4±0,9***	3,8±0,3	5,5±0,9##
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,0±0,3	3,6±0,8***	2,0±0,3	3,6±0,9##
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,91±0,21	0,97±0,25	1,16±0,20**	1,14±0,27††
ТГ, ммоль/л	1,6±0,7	2,1±1,0*	1,5±0,4	1,8±1,1
Апо АI, мг/дл	150±24,3	147±27,7	166±22,3	181±26,6†††
Апо В, мг/дл	74±18,0	95±25,9***	102±12,9***	93±19,5
Апо В/апо АI	0,51±0,12	0,66±0,21***	0,63±0,14*	0,53±0,14††

Данные представлены в виде  $M \pm SD$   
\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  по сравнению с группой 1; \* $p < 0,05$ , †† $p < 0,01$ , ††† $p < 0,001$  по сравнению с группой 2; \* $p < 0,05$ , # $p < 0,01$ , ## $p < 0,001$  по сравнению с группой 3  
Апо – аполипопротеины, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ТГ – триглицериды, ХС – холестерин

*Subfraction Distribution of apo B-Containing Lipoproteins*  
**Субфракционный спектр апо В-содержащих липопротеинов**

**Table 2. Subfraction spectrum of apo B-containing lipoproteins in patients with coronary atherosclerosis when taking statins depending on the achieved level of low density cholesterol**

**Таблица 2. Субфракционный спектр апо В-содержащих липопротеинов у больных с коронарным атеросклерозом при приеме статинов в зависимости от достигнутого уровня ХС ЛПНП**

Показатели	Мужчины		Женщины	
	Группа 1 (ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л)	Группа 2 (ХС ЛПНП ≥2,5 ммоль/л)	Группа 3 (ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л)	Группа 4 (ХС ЛПНП ≥2,5 ммоль/л)
<b>Доля субфракций липопротеинов, %</b>				
ЛПОНП	22,0±4,5	22,4±4,3	22,1±3,9	19,5±4,0 <sup>††</sup>
ЛПП С	11,6±3,6	11,1±3,4	12,2±3,2	10,7±3,9
ЛПП В	7,4±1,2	7,4±1,8	7,6±1,6	8,8±1,6 <sup>††</sup>
ЛПП А	7,9±2,4	7,7±1,8	7,5±1,7	9,9±3,1 <sup>††††</sup>
ЛПНП 1	15,6±3,4	16,3±4,1	17,6±5,4	16,6±4,6
ЛПНП 2	7,3±3,4	9,9±3,9**	8,1±3,8	6,0±2,9 <sup>††††</sup>
ЛПНП 3	1,3±1,2	2,2±2,2*	1,4±2,2	1,2±1,8 <sup>††</sup>
ЛПНП 4	0,2±0,2	0,3±0,5	0,2±0,4	0,3±0,6
<b>ХС субфракций липопротеинов, ммоль/л</b>				
ЛПОНП	0,81±0,22	1,17±0,31***	1,09±0,35*	1,00±0,25 <sup>†</sup>
ЛПП С	0,42±0,12	0,59±0,21***	0,59±0,26*	0,57±0,28
ЛПП В	0,27±0,04	0,39±0,13***	0,38±0,14*	0,46±0,14
ЛПП А	0,29±0,10	0,39±0,13***	0,37±0,16	0,53±0,18 <sup>†††</sup>
ЛПНП 1	0,58±0,18	0,83±0,25***	0,79±0,19**	0,86±0,28
ЛПНП 2	0,29±0,16	0,53±0,26***	0,41±0,26	0,30±0,18 <sup>†††</sup>
ЛПНП 3	0,05±0,06	0,13±0,15**	0,07±0,015	0,06±0,1 <sup>††</sup>
ЛПНП 4	0,004±0,012	0,012±0,025*	0,01±0,027	0,01±0,026
Размер частиц, Å	270,8±3,0	268,8±3,9**	270,7±3,4	271,2±4,1 <sup>††</sup>

Данные представлены в виде  $M \pm SD$

\* $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$ , \*\*\* $p<0,001$  по сравнению с группой 1; † $p<0,05$ , †† $p<0,01$ , ††† $p<0,001$  по сравнению с группой 2; \* $p<0,05$ , # $p<0,01$ , ## $p<0,001$  по сравнению с группой 3

ХС – холестерин, ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности, ЛПП – липопротеины

ЛПНП 4 (табл. 2). Кроме того, более низкой оказалась и концентрация ХС в каждой субфракции липопротеинов. Обнаруженные различия были сопряжены с большим средним размером ЛПНП частиц, т.е. с менее атерогенным профилем ЛПНП.

Женщины, которые на фоне терапии статинами достигли уровня ХС ЛПНП  $<2,5$  ммоль/л (22,2%; n=8), составили 3-ю группу, а не достигшие целевых значений ХС ЛПНП (77,7%; n=28) – группу 4 (табл. 1). У женщин, несмотря на достигнутое на фоне статинотерапии снижение уровня ХС ЛПНП ниже целевых значений, уровень апо В и величина отношения апо В/апо AI оставались более высокими, чем в группе женщин, не достигших целевого уровня ХС ЛПНП (табл. 1). В 3-й группе более высоким оказалось относительное содержание ЛПОНП, ЛППС, ЛПНП 2 и более низким – ЛППВ и ЛППА (табл. 2). Различий между группами 3 и 4 в относительном содержании более мелких частиц ЛПНП 3, ЛПНП 4 и концентрации ХС в них, равно как и среднем размере частиц ЛПНП, обнаружено не было.

При сравнении мужчин и женщин (группы 1 и 3), которые достигли целевого уровня ХС ЛПНП, и он оказался одинаковым (2,0±0,3 и 2,0±0,3 ммоль/л;

$p=0,654$ ), были обнаружены различия в липид-белковых показателях: у мужчин была ниже концентрация ХС ЛПВП, апо AI, апо В и отношение апо В/апо AI. Различий в относительном субфракционном распределении апо В-содержащих липопротеинов низких плотностей не обнаружено, хотя концентрация ХС в отдельных субфракциях (ЛПОНП и ЛПП С, ЛПП В и ЛПНП 1) у мужчин оказалась ниже, чем у женщин, за исключением фракций мелких плотных частиц. При этом средний размер частиц ЛПНП был одинаковый. У пациентов, не достигших целевых значений по ХС ЛПНП, при одном и том же уровне ХС ЛПНП (3,6±0,8 и 3,6±0,9 ммоль/л;  $p=0,827$ ) (группы 2 и 4) обнаружены гендерные различия как в липид-белковом спектре, так и в субфракционном спектре ЛПНП. Так, мужчины по сравнению с женщинами имели более низкие концентрации ХС ЛПВП, апо AI, более высокое отношение апо В/апо AI, выше доли ЛПОНП, ЛПНП 2, ЛПНП 3, и ниже – ЛПП В и ЛПП А, и различались по концентрации ХС в субфракциях, что было ассоциировано с меньшим средним размером частиц ЛПНП. Следует отметить, что в среднем по группам дозы статина у мужчин и у женщин, достигших целевого уровня ХС ЛПНП, были одинаковыми

( $28 \pm 14$  и  $26 \pm 10$  мг/д;  $p=0,714$ ), тогда как у мужчин, не достигших целевого уровня ХС ЛПНП, дозы препарата были выше, чем у женщин ( $34 \pm 16$  и  $24 \pm 14$  мг/д;  $p=0,017$ ).

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что у пациентов с коронарным атеросклерозом на фоне приема статинов в зависимости от достигнутого уровня ХС ЛПНП выявлены гендерные особенности: наряду с различиями в липид-белковых показателях имеются отличия и в субфракционном спектре апо В-содержащих липопротеинов как в относительном распределении, так и в концентрации ХС в этих субфракциях.

## Обсуждение

Настоящее исследование было проведено с целью выяснить, имеются ли различия в субфракционном спектре апо В-содержащих липопротеинов в зависимости от достигнутого целевого уровня ХС ЛПНП на фоне терапии статинами у пациентов с коронарным атеросклерозом.

В первую очередь следует отметить, что среди мужчин целевого уровня достигли почти половина обследованных (42,3%), тогда как среди женщин – менее четверти (22,2%). Полученные в данной работе результаты свидетельствуют о связи достигнутого в результате терапии статинами уровня ХС ЛПНП и субфракционного распределения липопротеинов плазмы у пациентов с коронарным атеросклерозом. Кроме того, были обнаружены гендерные различия в липид-белковых показателях и в субфракционном спектре ЛПНП в зависимости от достигнутого уровня ХС ЛПНП. Действительно, если у мужчин, достигших целевого уровня ХС ЛПНП, по сравнению с теми, у кого уровень ХС ЛПНП оставался выше, выявлены более низкие концентрации всех показателей липид-белкового профиля и сдвиг липопротeinового спектра в сторону менее атерогенного, то у женщин, несмотря на достижение целевых значений уровня ХС ЛПНП, сохранялся высокий атерогенный потенциал в виде повышенной концентрации апо В и отношения апо В/апо AI без значимых изменений в относительном содержании мелких плотных частиц ЛПНП и концентрации ХС, входящего в их состав. Возможно, это связано с тем, что дозы статинов при терапии у женщин с разным уровнем ХС ЛПНП оказались одинаковыми ( $26 \pm 10$  и  $24 \pm 14$  мг/д;  $p=0,469$ ). По данным литературы эффект статинов проявляется у женщин в меньшей степени, чем у мужчин, и для проявления эффекта женщинам, по-видимому, требуются более высокие дозы препаратов [9-11].

Механизм изменений субфракционного распределения ЛПНП в ответ на терапию статинами еще полностью не выяснен. Имеются данные о том, что в

образовании мелких плотных частиц ЛПНП участвует белок-переносчик эфиров холестерина, участвующий в транспорте эфиров ХС от ЛПВП к крупным ЛПОНП, которые рассматриваются как предшественники мелких плотных частиц ЛПНП. Показано, что статины снижают в плазме массу белков-переносчиков эфиров холестерина и перенос эфиров ХС от ЛПВП, что вызывает сдвиг спектра в сторону накопления более крупных ЛПНП и увеличению размера частиц [25-26]. Повышенная концентрация в крови ТГ сопряжена с продукцией мелких плотных частиц ЛПНП. В нашем исследовании у мужчин, которые не достигли при терапии статинами уровня ХС ЛПНП  $<2,5$  ммоль/л, дозы статинов были, в среднем, выше, чем у лиц, достигших целевых значений ХС ЛПНП ( $34 \pm 16$  и  $28 \pm 14$  мг/д;  $p=0,017$ , соответственно). При этом у мужчин, не достигших целевого уровня ХС ЛПНП, более высокая концентрация ТГ была ассоциирована с более высоким относительным содержанием мелких плотных частицах ЛПНП и концентрацией ХС в них.

Согласно полученным в настоящей работе результатам у женщин, находившихся на аналогичной с мужчинами лекарственной терапии, взаимосвязь терапии статинами с субфракционным спектром ЛПНП менее выражена. Возможно, различия между мужчинами и женщинами в действии статинов на субфракционный спектр ЛПНП связаны с гормональным статусом. Действительно, было показано, что половые гормоны влияют на субфракционный спектр ЛПНП [13-14]. Разный эффект статинов может быть обусловлен не только гормональным статусом, но и меньшей приверженностью женщин к лечению статинами.

В нашем исследовании пациенты принимали в качестве липидснижающих препаратов разные статины, в основном, аторвастатин (88%). По данным литературы [15-20] влияние статинов на субфракционный спектр ЛПНП неоднозначно, поскольку показано, что в зависимости от типа дислипидемии, доз препарата и длительности приема они вызывают снижение некоторых, либо всех субфракций ЛПНП и концентрацию ХС в них, и при этом размер частиц не изменяется или незначительно увеличивается. Полученные нами данные по изменению субфракционного спектра ЛПНП на фоне терапии статинами у больных коронарным атеросклерозом согласуются с данными литературы.

Вместе с тем нами впервые получены данные о связи изменений субфракционного спектра ЛПНП в зависимости от достижения целевого уровня ХС ЛПНП на статинотерапии у пациентов с коронарным атеросклерозом.

## Заключение

Таким образом, у больных с коронарным атеросклерозом на фоне терапии статинами обнаружены

гендерные различия в субфракционном распределении апо В-содержащих липопротеинов в зависимости от достигнутого уровня ХС ЛПНП. У мужчин, в отличие от женщин, при достижении целевого уровня ХС ЛПНП выявлены положительные сдвиги в субфракционном спектре липопротеинов низких плотностей – снижение доли мелких плотных частиц и концентрации ХС в субфракциях ЛПНП с увеличением размера частиц.

**Ограничения исследования.** В настоящем исследовании имеется ряд ограничений, которые следует принимать во внимание. Количество пациентов в сравниваемых группах оказалось разным, некоторые

группы были довольно малочисленны. Именно по этой причине анализ полученных данных в зависимости от дозы и типа статинов, а также от типа дислипидемий не проводился. Возможно также, что поэтому при статистической обработке выявленные различия в некоторых определяемых показателях были только на уровне тенденции.

**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. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(5):485-94. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.615.
2. Reiner Z, De Backer G, Fras Z, et al. EUROASPIRE Investigators. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries - Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis.* 2016;246:243-50. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018.
3. Dallmeier D, Koenig W. Strategies for vascular disease prevention: the role of lipids and related markers including apolipoproteins, low-density lipoproteins (LDL)-particle size, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>) and lipoprotein(a) (Lp(a)). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28(3):281-94. doi: 10.1016/j.beem.2014.01.003.
4. Mora S, Caulfield MP, Wohlgemuth J, et al. Atherogenic Lipoprotein Subfractions Determined by Ion Mobility and First Cardiovascular Events After Random Allocation to High-Intensity Statin or Placebo: The Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) Trial. *Circulation.* 2015;132(23):2220-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016857.
5. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res.* 2002;43(9):1363-79. doi: 10.1194/jlr.R200004-JLR200.
6. Diffenderfer MJ, Schaefer EJ. The composition and metabolism of large and small LDL. *Curr Opin Lipidol.* 2014;25(3):221-6. doi: 10.1097/MOL.0000000000000067.
7. Sriswasdi P, Vanavanant S, Rochanawutanon M, et al. Heterogeneous properties of intermediate- and low-density lipoprotein subpopulations. *Clin Biochem.* 2013;46(15):1509-15. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.06.021.
8. Hirayama S, Miida T. Small dense LDL: An emerging risk factor for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta.* 2012;424(414):215-24. doi: 10.1016/j.cca.2012.09.010.
9. Carmena R, Duriez P, Fruchart J-C. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation.* 2004;109 (Suppl 1):III2-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000131511.50734.44.
10. Chen CY, Chuang SY, Fang CC, et al. Gender disparities in optimal lipid control among patients with coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb.* 2014;21 Suppl 1:S20-8. doi: 10.5551/jat.21\_Sup.1-S20.
11. Mombelli G, Bosisio R, Calabresi L, et al. Gender-related lipid and/or lipoprotein responses to statins in subjects in primary and secondary prevention. *J Clin Lipidol.* 2015; 9(2):226-33. doi: 10.1016/j.jacl.2014.12.003.
12. Victor BM, Teal V, Ahedor L, Karalis DG. Gender differences in achieving optimal lipid goals in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2014;113(10):1611-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.02.018.
13. Vaidya D, Dobs A, Gapstur SM, et al. The association of endogenous sex hormones with lipoprotein subfraction profile in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Metabolism.* 2008;57(6):782-90. doi: 10.1016/j.metabol.2008.01.019.
14. El Khoudary SR, Brooks MM, Thurston RC, Matthews KA. Lipoprotein subclasses and endogenous sex hormones in women at midlife. *J Lipid Res.* 2014; 55(7):1498-504. doi: 10.1194/jlr.P049064.
15. O'Keefe JH Jr, Captain BK, Jones PG, Harris WS. Atorvastatin reduces remnant lipoproteins and small, dense low-density lipoproteins regardless of the baseline lipid pattern. *Prev Cardiol.* 2004;7(4):154-60. DOI: 10.1111/j.1520-037X.2004.03594.x.
16. Tsimihodimos V, Karabina SA, Tambaki A, et al. Effect of atorvastatin on the concentration, relative distribution, and chemical composition of lipoprotein subfractions in patients with dyslipidemias of type IIa and IIb. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003;42(2):304-10.
17. Rizzo M, Rini GB, Berneis K. Effects of statins, fibrates, rosuvastatin, and ezetimibe beyond cholesterol: the modulation of LDL size and subclasses in high-risk patients. *Adv Ther.* 2007;24(3):575-82.
18. Kucera M, Oravec S, Hirnerova E, Huckova N, et al. Effect of atorvastatin on low-density lipoprotein subpopulations and comparison between indicators of plasma atherogenicity: a pilot study. *Angiology.* 2014;65(9):794-9. doi: 10.1177/0003319713507476.
19. Xu RX, Guo YL, Li XL, Li S, et al. Impact of short-term low-dose atorvastatin on low-density lipoprotein and high-density lipoprotein subfraction phenotype. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2014;41(7):475-81. doi: 10.1111/1440-1681.12243.
20. Choi CU, Seo HS, Lee EM, et al. Statins do not decrease small, dense low-density lipoprotein. *Tex Heart Inst J.* 2010;37(4):421-8.
21. Ozerova I.N., Metelskaya V.A., Gavrilova N.E. Gender specifics of subfractional plasma lipoproteins distribution. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016;15(4):70-4. (In Russ.) [Озерова И.Н., Метельская В.А., Гаврилова Н.Е. Гендерные особенности субфракционного распределения липопротеинов плазмы крови. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2016;15(4):70-4]. doi: 10.15829/1728-8800-2016-4-70-74.
22. Gavrilova NE, Metelskaya VA, Pervova NV, et al. Selection for the quantitative evaluation method of coronary arteries based upon comparative analysis of angiographic scales. *Russian Journal of Cardiology.* 2014; 6(110):24-9. (In Russ.) [Гаврилова Н.Е., Метельская В.А., Перова Н.В. и др. Выбор метода количественной оценки поражения коронарных артерий на основе сравнительного анализа ангиографических шкал. Российский Кардиологический Журнал. 2014;6(110):24-9]. doi: 10.15829/1560-4071-2014-6-24-29.
23. Hoefner DM, Hodel SD, O'Brien JF, et al. Development of a rapid, quantitative method for LDL subfractionation with use of the Quantimetrix Lipoprint LDL System. *Clin Chem.* 2001;47(2):266-74.
24. Diagnostics and correction of a lipid metabolism with the purpose of prevention and atherosclerosis treatment. Russian guidelines (5th ed.). Committee of experts. *Russian Journal of Cardiology.* 2012; 4 (96):1-64. (In Russ.) [Диагностика и коррекция нарушенного липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). Российский Кардиологический Журнал. 2012;4(96) Приложение 1:1-64].
25. Guerin M, Lassel TS, Le Goff W, et al. Action of atorvastatin in combined hyperlipidemia: preferential reduction of cholesteryl ester transfer from HDL to VLDL1 particles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(1):189-97. doi: 10.1161/01.ATV.20.1.189.
26. Krauss R.M., Pinto C.A., Liu Y, et al. Changes in LDL particle concentrations after treatment with the cholesteryl ester transfer protein inhibitor anacetrapib alone or in combination with atorvastatin. *J Clin Lipidol.* 2015;9(1):93-102. doi: 10.1016/j.jacl.2014.09.013.

### About the Authors:

**Irina N. Ozerova** – PhD (in Biology), Leading Researcher, Department of Biochemical Markers of Chronic Non-Communicable Diseases Risk, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Victoria A. Metelskaya** – PhD (in Biology), Professor, Scientific Secretary, Head of Department of Biochemical Markers of Chronic Non-Communicable Diseases Risk, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Natalia E. Gavrilova** – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Medical Research Center for Preventive Medicine

### Сведение об авторах:

**Озерова Ирина Николаевна** – к.б.н., в.н.с., отдел изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний

**Метельская Виктория Алексеевна** – д.б.н., профессор, ученый секретарь, руководитель отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний

**Гаврилова Наталья Евгеньевна** – к.м.н., с.н.с., отдел клинической кардиологии и молекулярной генетики

# Факторы риска развития артериальной гипертонии в организованной когорте мужчин машиностроительного завода

Анатолий Николаевич Бритов<sup>1</sup>, Светлана Анатольевна Тюпаева<sup>2</sup>,  
Нина Андреевна Елисеева<sup>1\*</sup>, Алексей Николаевич Мешков<sup>1</sup>,  
Александр Дмитриевич Деев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины  
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

<sup>2</sup> Медико-санитарная часть № 170, Федеральное медико-биологическое агентство России  
Россия, 141070, Королев, ул. Ленина, 2

**Цель.** Изучить заболеваемость артериальной гипертонией (АГ) и распространенность среди лиц с АГ факторов риска и производственно-профессиональных факторов (ППФ) на базе машиностроительного завода в рамках «Программы формирования здорового образа жизни и профилактики хронических неинфекционных заболеваний среди контингента, прикрепленного для медицинского обеспечения на период 2012-2016 гг.».

**Материал и методы.** В исследование включены мужчины (n=586) в возрасте 20-65 лет, работники машиностроительного завода, непосредственно занятые на работах, выполняемых в условиях производственных профессиональных вредностей. Указанные работы занимали не менее 50% рабочего времени, а стаж работы на предприятии составлял у обследуемых не менее 5 лет.

**Результаты.** Все обследуемые были разделены на 2 группы по данным офисного измерения артериального давления (АД): не имели АГ 380 человек (64,8%), с АГ – 206 человек (35,2%). АГ наблюдалась чаще среди лиц без высшего образования (39,2% против 28,3%; p<0,07). Значимые различия в распространенности для лиц с АГ и без таковой были получены в отношении морфологических изменений на глазном дне (30,6% против 21,3%, соответственно; p<0,04). ППФ чаще встречались в группе работников с повышенным офисным АД (31,9% против 23,2%; p<0,04). Метаболический синдром (МС) у лиц с АГ был выявлен у 44,8% против 22,4% у лиц без АГ (p<0,001). Из обследованной когорты для анализа были выделены лица, не имеющие компонентов МС, кроме АГ. У данной группы обследованных лиц с АГ высшее образование также наблюдалось существенно реже (24% против 57,6%; p<0,001). Наличие ППФ (без учета работы на компьютере) в этой группе чаще встречается у лиц с АГ (87,3% против 80,2%; p<0,06).

**Заключение.** На развитие АГ у работников машиностроительного производства влияют, в первую очередь, «традиционные» факторы риска – возраст и компоненты метаболического синдрома, а высшее образование является своеобразным «фактором антириска» АГ. ППФ достоверно чаще встречаются в группе работников с повышенным офисным АД. Периодические профилактические осмотры должны стать рутинным методом выявления хронических неинфекционных заболеваний среди лиц трудоспособного возраста.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, периодический медицинский осмотр, производственные профессиональные факторы, метаболический синдром.

**Для цитирования:** Бритов А.Н., Тюпаева С.А., Елисеева Н.А., Мешков А.Н., Деев А.Д. Факторы риска развития артериальной гипертонии в организованной когорте мужчин машиностроительного завода. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(6):800-805. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-800-805

## Risk Factors of Arterial Hypertension in Organized Cohort of Male Employees of the Machine Building Plant

Anatoly N. Britov<sup>1</sup>, Svetlana A. Tjupaeva<sup>2</sup>, Nina A. Eliseeva<sup>1\*</sup>, Alexey N. Meshkov<sup>1</sup>, Alexandr D. Deev<sup>1</sup>

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

Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

<sup>2</sup> Plant Medical- Sanitation Unit №170, Federal Medical-Biological Agency of Russia  
Lenina ul. 2, Korolev, Moscow Region, 141070 Russia

**Aim.** To study the incidence of arterial hypertension (HT) and prevalence of risk factors and occupational factors (OF) among people with HT on the base of engineering plant within "The program of formation of healthy lifestyle and prevention of chronic non-communicable diseases among the contingent, attached for the medical assistance for the period 2012-2016".

**Material and methods.** The study included men (n=586), aged 20-65 years – the workers of the engineering plant directly involved in the works in conditions of industrial occupational exposures. These specified works occupied not less than 50% of the general time, and work experience at the enterprise in examined workers was at least 5 years.

**Results.** All examined people were divided into 2 groups according to the office blood pressure (BP) levels: without HT – 380 people (64.8%) and with HT – 206 patients (35.2%). HT was observed more often among people without higher education (39.2 vs 28.3%; p<0.07). The prevalence of morphological changes on the fundus of eyes was significantly different in hypertensive patients and people without HT (30.6% vs 21.3%, respectively; p<0.04), that appears to be evidence of early organ disorders. OF were found more often in the group of workers with elevated office BP (31.9% vs 23.2%; p<0.04). Metabolic syndrome were detected in 44.8% of hypertensive patients vs 22.4% in people without HT (p<0.001). The people with HT but without other components of metabolic syndrome were taken for particular analysis. In this group the higher education was also much less often (24.0% vs 57.6%; p<0.001), and OF (excluding work at the computer) were revealed more often (87.3% vs 80.2%; p <0.06).

**Conclusion.** The development of HT in workers of engineering plant is influenced, firstly, by "traditional" risk factors – age and components of metabolic syndrome, and higher education is a kind of HT "anti-risk factor". OF were significantly more common in the group of workers with elevated office BP. Periodic checkups should be the routine method to identify chronic non-communicable diseases among people of working age.

**Keywords:** arterial hypertension, periodic medical examination, industrial and professional factors, metabolic syndrome.

**For citation:** Britov A.N., Tjupaeva S.A., Eliseeva N.A., Meshkov A.N., Deev A.D. Risk Factors of Arterial Hypertension in Organized Cohort of Male Employees of the Machine Building Plant. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(6):800-805. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-800-805

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

Received / Поступила: 07.06.2017

Accepted / Принята в печать: 02.10.2017

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной проблемой государственных, медицинских и общественных организаций в индустриально развитых странах в связи с высокой заболеваемостью и смертностью среди населения [1]. Эпидемиологическая ситуация в России наряду с высокой смертностью характеризуется еще и «омоложением» этой патологии среди населения. В настоящее время в России на долю ССЗ в структуре общей смертности приходится 53-55%. Ежегодно от ССЗ погибает более 1,1 млн. жителей страны. Среди всех умерших 30% составляют лица трудоспособного возраста, из них 80% – мужчины, смертность среди которых в 4,6-5 раз превышает таковую среди женщин. Ожидаемая продолжительность жизни мужчин на 10,6-15,1 лет ниже, чем продолжительность жизни женщин, что свидетельствует о «сверхсмертности» мужчин трудоспособного возраста. Показатели ожидаемой продолжительности жизни населения, особенно мужчин, в России значительно ниже, чем в большинстве экономически развитых стран [2]. Артериальная гипертония (АГ) является одним из самых распространенных хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения большинства стран мира, в том числе и России, а также основным фактором риска (ФР), определяющим прогноз заболеваемости и смертности от ССЗ среди населения России. В нашей стране 39% мужчин и 41% женщин в возрасте 18 лет и старше страдают АГ [2]. В многочисленных работах было продемонстрировано, что наличие АГ существенно ухудшает прогноз жизни, в первую очередь, за счет увеличения развития инфаркта миокарда и острых нарушений мозгового кровообращения. У лиц с АГ в 3-4 раза чаще развивается ишемическая болезнь сердца, в 7 раз чаще – острое нарушение мозгового кровообращения по сравнению с теми, кто имеет нормальные цифры артериального давления (АД) [3]. Анализ причин развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, проведенный в США, показал, что у 69% больных, впервые перенесших инфаркт миокарда, и у 77% пациентов с инсультом в анамнезе присутствовала неконтролируемая артериальная гипертония [4]. В настоящее время актуальным является необходимость коррекции ФР, участвующих в развитии АГ и усугубляющих тяжесть ее течения [5]. Многофакторность инициирования АГ к настоящему

времени не вызывает сомнений. Влияние биологических факторов, таких как возраст, пол, социально-экономических факторов (образование, доход и др.), показателей образа жизни (курение, низкая физическая активность) подтверждено многочисленными исследованиями. В сочетании с дислипидемией, нарушенной толерантностью к глюкозе, гиперурикемией, абдоминальным ожирением артериальная гипертония составляет метаболический синдром (МС) [6-8]. Очевидно, что МС представляет наибольшую опасность в развитии различных органных поражений [7-9]. Анализ более двадцати эпидемиологических исследований на 5 континентах позволил оценить распространение МС во всем мире. В популяции взрослого населения (30-69 лет) МС выявляется в 15-25% случаев. Авторы данного анализа, оценивая ситуацию с МС, обоснованно называют его новой пандемией XXI века, охватывающей преимущественно индустриально развитые страны [10]. Это может оказаться демографической катастрофой и для развивающихся стран. Распространенность МС в 2 раза превышает распространенность сахарного диабета, и в ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов его роста на 50% [10]. По данным НМИЦПМ при МС суммарный риск сердечно-сосудистых осложнений на 40% выше, чем у лиц с АГ и наличием гиперхолестеринемии [11,12]. Особую роль среди трудоспособного населения играют производственно-профессиональные факторы (ППФ), которые также могут оказывать неблагоприятное влияние на состояние здоровья и определять прогноз в отношении заболеваемости АГ [13, 14]. Это такие факторы, как наличие шума, вибрации, физических нагрузок, длительной гиподинамики, психоэмоционального напряжения, напряжения зрения. Повреждающие профессиональные факторы могут приводить не только к развитию профессиональных заболеваний, но и к прогрессированию широко распространенных ССЗ и в этих случаях можно говорить о профессионально обусловленной патологии. О наличии вклада производственных профессиональных факторов (ППФ) в развитие и течение АГ свидетельствует более высокий уровень заболеваемости, трудопотеря и смертности от ССЗ среди лиц трудоспособного возраста и жителей крупных промышленных городов. На организм работника, связанного с производственным ритмом в ходе научно-

производственного прогресса, наращиванием производственного потенциала, внедрением новых технологий влияет многофакторность воздействия повреждающих агентов [14, 15]. Обращает на себя внимание комбинированное воздействие ППФ в сочетании с непрофессиональными факторами, такими как умственно-эмоциональное напряжение, стрессовые ситуации, избыточная масса тела. Снижение заболеваемости АГ и ССЗ возможно только в результате проведения активных профилактических мероприятий, основанных на знании распространенности ФР этих заболеваний среди рабочих и служащих, работающих в постоянном контакте с ППФ [13-15].

С целью анализа заболеваемости АГ на базе машиностроительного завода выполнялась «Программа формирования здорового образа жизни и профилактики хронических неинфекционных заболеваний среди контингента, прикрепленного для медицинского обеспечения на период 2012-2016 гг». В программе анализировалась связь АГ с факторами риска и ППФ.

## Материал и методы

В исследование включались мужчины, работники машиностроительного завода, непосредственно занятые на работах, выполняемых на механическом оборудовании, в условиях производственного шума, общей вибрации, локальной вибрации, работы на высоте, с химическими реагентами, а также в условиях электромагнитного поля широкополосного спектра частот от персональных компьютеров. Указанные работы занимают в сумме не менее 50% рабочего времени. Стаж работы на предприятии составлял у обследуемых не менее 5 лет. Критериями исключения из исследования было наличие в анамнезе в течение предшествующего исследованию года (по данным амбулаторных карт) инфаркта миокарда, инсульта, сахарного диабета 2 типа, симптоматической гипертензии. Сведения о наличии тех или иных производственных факторов и работ представлялись начальниками цехов по официальному запросу медико-санитарной части на основании «карт аттестации рабочих мест по условиям труда к вредным условиям» цехов [16], где непосредственно трудились обследуемые лица. Дополнительное анкетирование о сопутствующих факторах риска (ФР) и обследование проводилось во время периодического медицинского осмотра согласно приказу Минздравсоцразвития РФ от 12 апреля 2011 г. № 302Н «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследова-

ний) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда». Каждый участник прошел скрининг по специально созданному опроснику для выяснения семейного анамнеза АГ, анкете «HADS» (Госпитальный опросник на выявление тревоги и депрессии). Также проводилось физикальное обследование с измерением роста, массы тела, окружности талии, офисного артериального давления. Уровень АД 140/90 мм рт.ст. и выше, а также указание в амбулаторной карте на прием любого антигипертензивного лекарственного препарата считали за АГ. Проводился забор венозной крови для генетического и биохимического исследования. Определение биохимических показателей крови: уровень глюкозы, холестерина (ХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) производилось на автоматическом анализаторе KonelabPrime 60ICLSB. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась в системе SAS, версия 6.12. При оценке статистической значимости различий качественных показателей строились таблицы со-пряженности с последующим расчетом критерия  $\chi^2$  Пирсона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Всего в исследование было включено 586 человек. Все обследуемые по данным офисного измерения АД распределились на 2 группы: 1 группа – лица без АГ – 380 человек (64,8%), 2 группа – лица с АГ – 206 человек (35,2%). Как показано в табл. 1, среди лиц с АГ значимо чаще наблюдались другие факторы риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), такие как возраст, повышение концентрации сывороточного ХС, ХС ЛПНП, ТГ, а также глюкозы. Указанные метаболические нарушения наряду с абдоминальным ожирением, а также самой АГ демонстрируют высокое значение метаболического синдрома как важнейшего фактора риска ССЗ.

Для данной когорты обследованных мужчин нами была применена оценка психологического статуса с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии, значимых различий выявлено не было. Полученный результат противоречит нашим предыдущим исследованиям [17, 18]. По-видимому, здесь сыграло роль различное качество жизни обследованных в разное время и в разных ситуациях популяций.

Для оценки влияния ППФ мы применили статистический метод различий распространенности факторов на основании стандартного критерия  $\chi^2$  с одной степенью свободы (табл. 2). В очередной раз показано, что высокий уровень образования в отношении АГ, как и большинства других хронических неинфекционных

*The Prevalence of Hypertension Risk Factors among Plant Workers*  
*Распространенность факторов риска АГ среди работников завода*

**Table 1. Clinical and demographic characteristics of the examined persons**

**Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика обследованных лиц**

Показатель	Без АГ (n=380)	АГ (n=206)	p
Возраст, лет	39,5±0,5	46,4±0,7	<0,0001
Шкала HADS (тревога), баллы	3,6±0,1	3,3±0,2	0,2
Шкала HADS (депрессия), баллы	3,8±0,1	3,8±0,2	0,9
Вес, кг	84,0±0,8	91,7±1,1	<0,0001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	21±0,04	23±0,06	<0,06
Окружность талии, см	88,4±0,6	95,0±0,8	<0,0001
ХС, ммоль/л	5,4±0,06	5,7±0,08	<0,006
ЛПНП, ммоль/л	3,5±0,05	3,7±0,07	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,02	1,3±0,03	0,7
ТГ, ммоль/л	1,5±0,08	2,0±0,11	<0,0008
Глюкоза, ммоль/л	5,3±0,06	5,8±0,08	<0,0001
САД, мм рт.ст.	119,8±0,6	136,0±0,8	<0,0001
ДАД, мм рт.ст.	76,8±0,4	85,3±0,5	<0,0001
ЧСС, уд/мин	69,7±1,3	72,7±1,8	0,2

Данные представлены в виде M±m

АГ – артериальная гипертония, ИМТ – индекс массы тела, ТГ – триглицериды, ХС – холестерин, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности,

САД – системическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений

**Table 2. Prevalence of studied factors among the surveyed persons**

**Таблица 2. Распространенность изучаемых факторов среди обследованных лиц**

Факторы	Без АГ (n=380)	АГ (n=206)	p
Высшее образование, n (%)	223 (58,7)	62 (30,1)	<0,007
Работа в шуме, n (%)	148 (38,9)	81 (39,3)	0,9
Работа с вибрацией, n (%)	79 (20,8)	46 (22,3)	0,6
Снижение слуха, n (%)	27 (9,9)	20 (14,0)	0,2
Работа на компьютере, n (%)	132 (34,8)	63 (30,6)	0,3
Работа на станке, n (%)	107 (28,3)	68 (33,0)	0,2
Работа на высоте, n (%)	149 (39,3)	87 (42,2)	0,5
Работа с химическим фактором, n (%)	114 (30,0)	67 (32,5)	0,5
Курение, n (%)	158 (41,6)	98 (47,6)	0,2
Ангиопатия сетчатки, n (%)	81(21,3)	63 (30,6)	<0,04
Наличие ППФ (без учета работы на компьютере), n (%)	309 (81,3)	178 (86,4)	0,1
Наличие не более 3 ППФ (без учета работы на компьютере), n (%)	93 (24,5)	55 (26,7)	0,5
Наличие не более 2 ППФ (без учета работы на компьютере), n (%)	148 (39,0)	89 (43,2)	0,3
МС (3компоненты), n (%)	10 (2,63)	19 (9,22)	<0,001
МС (2 компонента), n (%)	52 (13,7)	64 (31,0)	<0,001

АГ – артериальная гипертония, ППФ – профессиональные производственные факторы, МС – метаболический синдром, ФР – факторы риска

заболеваний, является своеобразным фактором «антириска». АГ наблюдалась значимо чаще среди лиц без высшего образования (39,2% против 28,3% при p<0,007). По данным литературы [19] у лиц с высшим образованием распространенность АГ достоверно ниже, чем у лиц со средним и начальным образованием. Видимо, это связано с тем, что лица с высшим образованием больше заботятся о своем здоровье: лучше и эффективнее лечатся, занимаются спортом, посещают тренажерные залы, меньше злоупотребляют алкоголем, стараются меньше курить. Эти данные представляют интерес для профилактической медицины и требуют более детального изучения. Значимые различия для лиц с АГ и без таковой были получены в

отношении морфологических изменений на глазном дне (30,6% против 21,3% при p<0,04), что, по-видимому, свидетельствует о ранних органных нарушениях (табл. 2).

ППФ чаще встречались в группе работников с повышенным офисным АД (31,9% против 23,2% при p<0,04). При анализе их влияния на показатели здоровья следует иметь ввиду, что само по себе наличие ППФ являлось критерием направления работника на периодический медицинский осмотр. Кроме того, показана значимо большая распространенность при наличии АГ других (трех и даже двух) компонентов МС (44,8% против 22,4% у лиц без АГ при p<0,001). Эти наши данные вполне согласуются с наблюдениями

**Table 3. Prevalence of studied factors among surveyed persons without metabolic syndrome**

**Таблица 3. Распространенность изучаемых факторов среди обследованных лиц без МС**

Факторы	Без АГ (n=328)	АГ (n=142)	p
Высшее образование, n (%)	189 (57,6)	34 (24,0)	<0,001
Работа в шуме, n (%)	127 (38,7)	58 (40,8)	0,6
Работа с вибрацией, n (%)	67 (20,5)	35 (24,6)	0,3
Снижение слуха, n (%)	21 (8,9)	15 (14,0)	0,1
Работа на компьютере, n (%)	118 (36,1)	38 (26,8)	<0,05
Работа на станке, n (%)	92 (28,1)	50 (35,2)	0,1
Работа на высоте, n (%)	132 (40,4)	62 (43,7)	0,5
Работа с химическим фактором, n (%)	99 (30,2)	43 (30,3)	0,9
Курение, n (%)	133 (40,5)	68 (47,9)	0,1
Ангиопатия сетчатки, n (%)	71 (21,5)	46 (32,4)	<0,04
Наличие ППФ (без учета работы на компьютере), n (%)	263 (80,2)	124 (87,3)	<0,06
Наличие не более 3 ПФ (без учета работы на компьютере), n (%)	82 (25,0)	42 (29,6)	0,3
Наличие не более 2 ПФ (без учета работы на компьютере), n (%)	126 (38,4)	65 (45,8)	0,1

АГ – артериальная гипертония, ППФ – профессиональные производственные факторы, МС – метаболический синдром, ПФ – факторы риска

других авторов, изучавших МС в различных популяциях, где данная патология расценивается как пандемия XXI века [10].

Таким образом, компоненты метаболического синдрома перевешивают по значимости другие ФР, ассоциированные с АГ. Это относится и к ППФ. В связи с вышесказанным мы выделили для анализа из обследованной когорты мужчин лиц, не имеющих компонентов МС, кроме АГ. Таких оказалось 470 человек, из которых у 142 имела место АГ, а у 328 – нет (табл. 3). У данной группы обследованных лиц высшее образование также является «антириском» АГ (24% против 57,6% при  $p<0,001$ ). Это обстоятельство отразилось на группе лиц, работающих более половины рабочего времени на персональных компьютерах (ПЭВМ), где значимо чаще встречались лица без АГ (36,1% против 26,8% при  $p < 0,05$ ). Наличие ППФ (без учета работы на компьютере) чаще встречалось у лиц с АГ (87,3% против 80,2% при  $p<0,06$ ).

Современное производство характеризуется сочетанием различных ППФ, которые могут оказывать негативное влияние на работника при соответствующих условиях [20]. В ходе внедрения новых технологий появляются новые виды деятельности (например, работа на ПВЭМ), усложняются требования к общепризнанным ППФ. Значительная часть современных видов работ требует межличностного общения и многочисленных контактов в условиях сжатого времени для принятия решений и ограниченного пространства, а порой – противоречащих личностным психологическим установкам [21].

Обращает на себя внимание роль производственных факторов в формировании сердечно-сосудистых заболеваний в условиях компьютеризации технологических процессов [22]. Наше исследование касалось когорты лиц, работающих в условиях высокооргани-

зованного современного бесконвейерного производства, что само по себе уменьшает риск развития ССЗ.

Ранние проявления поражения органов-мишеней можно видеть на примере ангиопатии сетчатки глаза, которая в нашем исследовании значимо чаще выявлялась у лиц с АГ, чем без таковой (30,6% против 21,3%;  $p<0,04$ ).

Итак, анализ данных у лиц без компонентов МС показал влияние на АГ внешних средовых факторов риска, в первую очередь, ППФ.

Таким образом, выделение МС имеет большое клиническое значение, поскольку, с одной стороны, это состояние является еще обратимым при адекватном лечении, с другой – лежит в основе патогенеза таких грозных заболеваний, как АГ, сахарный диабет типа 2, атеросклероз, а эти заболевания являются основными причинами развития сердечно-сосудистых осложнений и повышенной смертности. Для дислипидемии при МС характерно увеличение уровня ТГ, общего ХС, ЛПНП и снижения ЛПВП. Именно этому типу дислипидемии в последнее время придают большое значение в связи с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, так как в 2-4 раза повышается риск развития ИБС и в 6-10 раз – острого инфаркта миокарда по сравнению с общей популяцией.

## Заключение

На развитие АГ у работников машиностроительного производства влияют, в первую очередь, «традиционные» факторы риска: возраст и компоненты метаболического синдрома, а высшее образование является «антириском» наличия АГ. Производственно-профессиональные факторы достоверно чаще встречаются в группе работников с повышенным офисным АД. Повреждающие профессиональные факторы

могут приводить не только к развитию профессиональных заболеваний, но и к прогрессированию широко распространенных ССЗ, и в этих случаях можно говорить о профессионально обусловленной патологии. Это будет иметь практическое значение для дальнейшей организации профилактической деятельности цеховых терапевтов. Периодические профилактические осмотры должны стать рутинным методом вы-

явления хронических неинфекционных заболеваний трудоспособного населения.

**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. Global strategy for prevention and control of non-communicable diseases. Geneva: World Health Organization; 2014.
2. Kontcevaja A.V., Shalnova S.A., Balanova Ju.V., Deev A.D. The quality of life of Russian population as data of ESSE-RF study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(5):84-90. (In Russ.) [Концевая А.В., Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Деев А.Д. Качество жизни российской популяции по данным исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и Профилактика. 2016;15(5):84-90] doi: 10.15829/1728-8800-2016-5-84-90.]
3. Sidorenko B.A., Preobrazhenskiy D.V., Romanova N.E. et al. Hypertensive disease in elderly age patients: prevalence, clinical significance and drug therapy. Kardiologiya. 1999;12:71-84 (In Russ.) [Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Романова Н.Е. и др. Гипертоническая болезнь в пожилом возрасте: распространенность, клиническое значение и медикаментозная терапия// Кардиология. 1999;12:71-84].
4. Heart disease and Stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association// Circulation 2012;125(1):2-220. doi: 10.1161/CIR.0b013e31823ac046.
5. Cook J.R., Glick H.A., Gerth W., et al. The cost and cardioprotective effects of enalapril in hypertensive patients with left ventricular dysfunction. Am J Hypertens. 1998;11(12):1433-41. doi: 10.1016/S0895-7061(98)00180-0.
6. Doshchitsin V.L., Drapkina O.M. Arterial hypertension in metabolic syndrome. Russian Journal of Cardiology. 2006;5(61):64-7 (In Russ.) [Дощицин В.Л., Драпкина О.М. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме. Российский Кардиологический Журнал. 2006;5(61):64-7] doi: 10.15829/1560-4071-2006-5-64-67.
7. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37:1595-607.
8. Chazova I.E., Mychka V.B. Metabolic syndrome. Moscow: Media Medica; 2004. (In Russ.) [Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Media Medica; 2004].
9. Melnicchenko G.A. Obesity in practice of endocrinologist. Russkij Medicinskij Zhurnal. 2001;2(9):82-7. (In Russ.) [Мельниченко Г.А. Ожирение в практике эндокринолога. Русский Медицинский Журнал. 2001;2(9):82-7].
10. Magliano D.J., Shaw J.E., Zimmet P.Z. How to best define the metabolic syndrome. Ann Med. 2006;38(1):34-41; doi: 10.1080/07853890500300311.
11. Mamedov M.N. Metabolic syndrome is more than risk factor combination: the principles of diagnosis and treatment. Moscow: Verlagpharma; 2006 (In Russ.) [Мамедов М.Н. Метаболический синдром - больше, чем сочетание факторов риска: принципы диагностики и лечения. М.: Верлагфарма; 2006].
12. Oganov R., Mamedov M., Koltunov I. Metabolic syndrome: the way from science concept to clinical diagnosis. Vrach. 2007;3:3-7 (In Russ.) [Оганов Р., Мамедов М., Колтунов И. Метаболический синдром: путь от научной концепции до клинического диагноза. Врач 2007;3:3-7].
13. Tsfasman A.Z. Professional Cardiology. Moscow: Reprocentr M; 2007. (In Russ.) [Цфасман А.З. Профессиональная кардиология. М.: Репроцентр М; 2007].
14. Izmerov N.F., Skvirskaja G.P. The work environment as risk factor of cardiovascular morbidity and mortality. Bulletin of the East Siberian Scientific Center SB RAS. 2005;2(40):14-20 (In Russ.) [Измеров Н.Ф., Сквирская Г.П. Условия труда как фактор риска развития заболеваний и смертности от сердечно-сосудистой патологии. Бюллетень ВПНЦ СО РАМН. 2005;2(40):14-20].
15. Gaynulin Sh.M., Lazebnik L.B., Drozdov V.N. Compatibility modifiable risk factors in patients with arterial hypertension identified during the target examination. Russian Journal of Cardiology. 2006;4(60):51-3 (In Russ.) [Гайнулин Ш.М., Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н. Сочетаемость корректируемых факторов риска у больных с артериальной гипертонией, выявленной при целевой диспансеризации. Российский Кардиологический Журнал. 2006;4(60):51-3].
16. 2.2.2006-05 Occupational health. Guidance on hygienic assessment of working environment factors of the work process. Criteria and classification of working conditions. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/1200040973>. Checked by 12/10/2017 (In Russ.) [2.2.2006-05 Гигиена труда. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. Доступно на: <http://docs.cntd.ru/document/1200040973>. Проверено 10.12.2017].
17. Britov A.N., Eliseeva N.A., Deev A.D., et al. Psycho-social factors in assessment of public health as the results of multicentre population study. Preventive Medicine. 2012;15(1):4-9. (In Russ.) [Бритов А.Н., Елисеева Н.А., Деев А.Д. и др. Психосоциальные факторы в оценке общественного здоровья по результатам популяционного многоцентрового исследования. Профилактическая Медицина. 2012;15(1):4-9].
18. Britov A.N., Eliseeva N.A., Deev A.D. et al. «Impact of psychological factors on integral characteristic of health. Prospective population study data». Klin Med. 2015;93(1):56-2 (In Russ.) [Бритов А.Н., Елисеева Н.А., Деев А.Д. с др. Влияние психологических факторов на интегральную характеристику здоровья. Данные проспективного популяционного исследования. Клиническая Медицина. 2015;93(1):56-2].
19. Erina A.M., Rotar O.P., Orlov A.V., et al. Prehypertension and cardiometabolic risk factors (data of the ESSE-RF study). Arterial Hypertension. 2017;23(3):243-52 (In Russ.) [Ерина А.М., Ротарь О.П., Орлов А.В., и др. Предгипертензия и кардиометаболические факторы риска (по материалам исследования ЭССЕ-РФ). Артериальная Гипертензия. 2017;23(3):243-52]. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-3-243-252.
20. Izmerov N.F. Modern problems of occupational medicine. Vestnik RAMN 2006; 9 (10): 50-56 (In Russ.) [Измеров Н.Ф. Современные проблемы медицины труда. Вестник РАМН. 2006; 9(10):50-6]
21. Velichkovskiy B. T. Social stress, labor motivation and health. Vestnik Smolenskoj Gosudarstvennoj Medicinskoy Akademii. 2006; 6:8-14. (In Russ.) [Величковский Б.Т. Социальный стресс, трудовая мотивация и здоровье. Вестник Смоленской Государственной Медицинской Академии. 2006;6:8-14].
22. Folkov B. Mental stress and its importance for the development of cardiovascular diseases. Kardiologija. 2007;10:4-11. (In Russ.) [Фолков Б. Эмоциональный стресс и его значение для развития сердечнососудистых заболеваний. Кардиология. 2007;10:4-11].

### About the Authors:

**Anatoly N. Britov** – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Arterial Hypertension Prevention, Department of Primary Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Healthcare System, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Svetlana A. Tjurayeva** – MD, Head Therapeutic Department, Plant Medical- Sanitation Unit №170, Federal Medical-Biological Agency of Russia

**Nina A. Eliseeva** – MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Arterial Hypertension Prevention, Department of Primary Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Healthcare System, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Alexey N. Meshkov** – MD, PhD, Head of Laboratory of Molecular Genetics, National Medical Research Center for Preventive Medicine Alexander D. Deev – PhD (in Physics and Mathematics), Head of Laboratory of Biostatistics, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

### Сведения об авторах:

**Бритов Анатолий Николаевич** – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории профилактики артериальной гипертонии, отдел первичной профилактики неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, НМИЦ ПМ

**Тюраева Светлана Анатольевна** – зав. терапевтическим отделением, МСЧ №170 ФМБА России

**Елисеева Нина Андреевна** – к.м.н., с.н.с. лаборатории профилактики артериальной гипертонии, отдел первичной профилактики неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, НМИЦ ПМ

**Мешков Алексей Николаевич** – к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, НМИЦ ПМ

**Деев Александр Дмитриевич** – к.ф.-м.н., руководитель лаборатории биостатистики, отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

## Кистозный медионекроз ствола легочной артерии как вероятная причина тромбоза ее ветвей

Светлана Афанасьевна Болдуева\*, Виктория Борисовна Петрова,  
Ирина Анатольевна Данилова

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова  
Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кирилловская ул., 14

В статье представлен редкий клинический случай тромбоза крупных и мелких ветвей легочной артерии, вероятной причиной которого явилась дегенерация мышечных волокон стенки ствола легочной артерии по типу кистозного медионекроза, возможно, имевшего вирусную этиологию. Заболевание протекало на фоне опухоли тела поджелудочной железы, вялотекущего гнойного панкреатита с развитием на этом фоне синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

**Ключевые слова:** кистозный медионекроз, тромбоз ветвей легочной артерии, тромбоэмболия.

**Для цитирования:** Болдуева С.А., Петрова В.Б., Данилова И.А. Кистозный медионекроз ствола легочной артерии как вероятная причина тромбоза ее ветвей. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(6):806-812. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-806-812

### Cystic Medionecrosis of Pulmonary Arterial Trunk as a Probable Cause of Thrombosis of its Branches

Svetlana A. Boldueva\*, Victoria B. Petrova, Irina A. Danilova

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov. Kirillovskaya ul. 14, St. Petersburg, 191015 Russia

The article presents a rare clinical case of thrombosis of large and small branches of the pulmonary artery, the probable cause of which was the degeneration of the muscle fibers of the wall of the pulmonary artery trunk by type of the cystic medionecrosis, possibly having a viral etiology. The disease was associated with the tumor of the pancreas body, smoldering purulent pancreatitis complicated by the syndrome of disseminated intravascular coagulation.

**Keywords:** cystic medionecrosis, pulmonary artery thrombosis, thromboembolism.

**For citation:** Boldueva S.A., Petrova V.B., Danilova I.A. Cystic Medionecrosis of Pulmonary Arterial Trunk as a Probable Cause of Thrombosis of its Branches. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(6):806-812. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-806-812

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

Кистозный медионекроз характеризуется своеобразной дегенерацией эластических и мышечных волокон медиального слоя артерии с формированием очагов некроза, кист, расслоением, аневризматическим расширением и спонтанным разрывом сосудистой стенки [1]. Локализация кистозного медионекроза типична для аорты и крайне редка для сосудов иной (подвздошных, подключичных, коронарных, сонных) анатомической локализации [1-5]. Первое клиническое описание кистозного медионекроза (1928) принадлежит швейцарскому терапевту Gsell O. [6], морфологическое (1929) – австрийскому патологу Erdheim J. [7]. Последним были выявлены патогномоничные проявления идиопатического кистозного медионекроза: очаги некроза, утрата типового строения tunica media в сочетании с незначительным воспалением, отсутствие в пораженном сегменте аорты vasavasorum, минимальное рубцевание. Позднее эти

диагностические признаки пополнились секционной находкой Erdheim J. – наличием кист, выполненных полутвердым мукоидоподобным веществом [7].

Дальнейшие исследования установили патогенетическую связь идиопатического невоспалительного кистозного медионекроза аорты, известного как синдром Гзеля- Эрдгейма, с артериальной гипертензией (АГ) и пожилым возрастом [8]. В последующем был морфологически детализирован характер нарушения гистоархитектоники средней оболочки аорты в виде очагового некроза, замещения гладкомышечных структур полостями с мукоидным содержимым, атрофией наружного эластического каркаса, разрывом vasavasorum, истончением и патологическим расширением стенки [8, 9].

Кистозный медионекроз легочной артерии впервые описан в 1958 г. Rawson A. [10], и к настоящему времени в литературе представлен единичными случаями [11, 12]. Выделены два основных типа кистозного медионекроза: приобретенный, связанный с легочной гипертензией, и врожденный, ассоцииро-

Received / Поступила: 26.07.2017

Accepted / Принята в печать: 04.09.2017

**Table 1. Results of the clinical analysis of the patient's blood at admission to the hospital**

**Таблица 1. Результаты клинического анализа крови пациентки при поступлении в стационар (30.11.2011)**

Параметр	Значение
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	5,19
Гемоглобин, г/л	155
Гематокрит, %	46,9
Средний объем эритроцитов, фл	90,4
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	75
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	13,2
Лимфоциты, %	15,2
Нейтрофилы, %	79,7
Сегментоядерные нейтрофилы, %	71
Палочкоядерные нейтрофилы, %	9
Моноциты, %	2,7
Базофилы, %	1,2
Эозинофилы, %	1,2
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	2

ванный с синдромом Марфана и сходными генетическими нарушениями [10-12].

В связи с отсутствием четких представлений об этиологических, патогенетических, клинико-морфологических особенностях и крайней редкости процесса представляем собственное наблюдение кистозного медионекроза ствола легочной артерии как вероятной причины массивного тромбоза ее ветвей.

### Описание клинического случая

Пациентка 81 года экстренно госпитализирована 30.11.2011 г. в отделение кардиологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова в связи с подозрением на тромбоэмболию ветвей легочной артерии (ТЭЛА). Более 15 лет пациентка страдала АГ, пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП), по поводу которой антикоагулянты никогда не принимала. За 3 мес до настоящей госпитализации обследовалась в городском стационаре по поводу болей в животе и лихорадки, расцененных как «обострение хронического панкреатита». После выписки отмечалось постепенное ухуд-

шение состояния: появилась и стала нарастать желтушность кожных покровов, присоединились слабость, тошнота, периодически – рвота, анорексия. Последние 3 нед перед госпитализацией предъявляла жалобы на упорный кашель, кровохарканье, выраженную одышку при минимальной физической нагрузке, что первоначально расценивалось как внебольничная пневмония, по поводу чего амбулаторно была назначена антибиотикотерапия (левофлоксацин), однако состояние не улучшилось. В связи с учащением пароксизмов ФП, появлением одышки в покое, приступов удушья была госпитализирована в наш стационар. На момент госпитализации пациентка постоянно принимала антигипертезивную (лозартан 100 мг/сут) и антиаритмическую терапию (сotalол 80 мг/сут), антикоагулянты и дезагреганты в схеме терапии отсутствовали.

При поступлении общее состояние тяжелое, сознание сохранено. Кожные покровы чистые, иктеричны, губы цианотичны. Отеков нет. ЧСС – 68 ударов/мин., цифры артериального давления – 180/100 мм рт. ст. При аусcultации тоны сердца ритмичные, приглушенны, акцент II тона над легочной артерией, sistолический шум регургитации в проекции митрального и триkuspidального клапанов. Частота дыхательных движений в покое – 18/мин, при малейшем движении появляется одышка. Над легкими при аускультации: дыхание жесткое, в нижних отделах – влажные мелкопузырчатые хрипы. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см, край ее плотный, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Поколачивание по поясничной области безболезненное, почки не пальпируются.

В анализах крови при поступлении выявлялись нейтрофильный лейкоцитоз и тромбоцитопения, а также повышение уровня D-димера, высокие значения МНО и АПТВ, снижение протромбина и альбумина (табл. 1 и 2), повышение активности трансамина, билирубина, креатинина.

На электрокардиограмме (ЭКГ) от 30.11.2011 г. – ритм синусовый с частотой сердечных сокращений 73 уд/мин, признаки межпредсердной блокады, непол-

**Table 2. Results of coagulogram in the patient at admission to hospital (30.11.2011)**

**Таблица 2. Результаты коагулограммы пациентки при поступлении (30.11.2011)**

Параметр	Значение	Референсные значения
АПТВ, сек	46	25-33
Протромбиновое время, сек	33,6	11-16 секунд
Протромбин по Квику, %	25	>70
МНО	3,2	0,85-1,35
Д-димер, мкг/мл	0,7	0,00-0,50

АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время, МНО – Международное нормализованное отношение

ной блокады правой ножки пучка Гиса, нагрузки на оба предсердия, гипертрофии правого желудочка (ПЖ), диффузные нарушения процессов реполяризации.

По результатам эхокардиографии от 01.12.2011 г. определялись дилатация правых отделов (размер полости правого желудочка 37-49-74 мм, размер полости правого предсердия 47-59 мм; размер левого предсердия 38 мм), глобальная сократимость миокарда левого желудочка нормальная, признаки диастолической дисфункции, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, гипокинезия передней стенки ПЖ, аорта не расширена, стенки утолщены, аортальный поток нормальный, кальциноз аортального кольца, фиброз полууний, аортальная (I ст.), митральная (I-II ст.), триkuspidальная (III ст.) регургитация, расчетное систолическое давление в легочной артерии 110 мм рт. ст., косвенные признаки высокой легочной гипертензии, в верхушке правого желудочка – организованный тромб диаметром 1,0 x 1,0 см.

По данным ультразвукового исследования от 01.12.2011 г. органов брюшной полости: печень диффузно изменена, не увеличена в размерах, киста задне-верхних отделов правой доли диаметром до 25 мм неправильной овоидной формы, внутрипеченочные и внепеченочные протоки, воротная вена не расширены, желчный пузырь с перегибом в средней трети, стенки не изменены, конкрементов нет, поджелудочная железа не визуализировалась вследствие выраженной пневматизации кишечника, киста средней трети левой почки диаметром до 20 мм, камней не выявлено, селезенка не увеличена, без особенностей, свободной жидкости не выявлено.

С учетом плохой выраженности периферических вен, невозможностью проведения инфузионной терапии была выполнена катетеризация центральной вены. Учитывая продолжительное кровотечение из катетера, было принято решение об удалении подключичного катетера. 01.12.2011 г. выполнена венесекция медиальной лодыжечной вены левой нижней конечности, установлен периферический катетер, начата инфузионная, мочегонная, антиоагулянтная и антибактериальная терапия.

Учитывая имеющиеся клинические данные (одышка при минимальной физической нагрузке, кашель, эпизоды кровохарканья в анамнезе, ФП, акцент 2 тона над легочной артерией, шум триkuspidальной регургитации, данные эхокардиографии (высокая легочная гипертензия, перегрузка правых отделов, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, тромб в верхушке ПЖ) и повышенные значения Д-димера, сложилось впечатление о высокой вероятности ТЭЛА. Большой было назначено проведение компьютерной томографии (КТ) грудной

клетки для подтверждения диагноза ТЭЛА, а также, для исключения неопластического процесса в поджелудочной железе – КТ органов брюшной полости. В связи с отсутствием показаний к проведению экстренной КТ грудной клетки (не наблюдалось гипотензии), и высокого риска контраст-индексированной нефропатии (пожилой возраст, сниженная функция почек – скорость клубочковой фильтрации по MDRD 24 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), КТ-исследования было решено провести после соответствующей подготовки. В связи с отсутствием положительной динамики на подготовительном этапе (креатинин оставался на уровне 190-200 ммоль/л) на фоне гидратации (инфузионная терапия 0,9% раствором хлорида натрия и раствором бикарбоната натрия) от контрастирования было решено воздержаться.

По данным исследования (04.12.2011 г.) выявлены: КТ-признаки множественных инфарктов легких, скопление жидкости в полости перикарда до 15 мм, легочный ствол, правая и левая легочная артерии неоднородной структуры за счет обширных гиподенсных зон максимальной шириной до 28 мм, гепатомегалия, жировой гепатоз, кисты печени, липоматоз поджелудочной железы, возможно, кисты поджелудочной железы, перипанкреатическая киста, киста левой почки. Таким образом, диагноз рецидивирующей ТЭЛА был подтвержден, однако, желтушность кожных покровов, слабость, тошнота, рвота, анорексия, синдромы цитолиза, холестаза, печеночно-клеточной недостаточности (табл. 3), данные о хроническом панкреатите в анамнезе, несмотря на отсутствие соответствующих результатов ультразвукового исследования и КТ органов брюшной полости – не исключали наличие онкологического процесса органов брюшной полости неуточненной анатомической локализации, наиболее вероятно, со стороны поджелудочной железы.

Состояние пациентки, несмотря на проводимую терапию, оставалось тяжелым. С первых суток пребывания, несмотря на значения МНО, АЧТВ, протромбина и тромбоцитов, начата антикоагулянтная терапия (внутривенные инфузии нефракционированного гепарина 18 ед/кг/ч) под контролем гемостаза, диуретическая терапия (фуросемид 120-160 мг через инфузомат со скоростью 5 мл/час), антиаритмическая (сotalол 40мг/сут), гепатопротекторная (адеметонин 800 мг/сут внутривенно) и антибактериальная терапия (цефтриаксон 1 г/сут инфузционно). В связи с подозрением на развитие ДВС-синдрома (тромбоцитопения, показатели коагулограммы, длительное кровотечение из катетера) неоднократно переливалась свежезамороженная плазма. На 5 день госпитализации было отмечено резкое ухудшение состояния: гипотония с нарастанием дыхательной, почечной (резкое

**Table 3. Results of biochemical analysis of the patient's blood**

**Таблица 3. Результаты биохимического анализа крови пациентки**

Параметр	01.12.2011 г.	05.12.2011 г.	Референсные значения
Белок общий, г/л	67,0	61,0	65-85
Альбумин, г/л	31,0	28,0	34-48
АСТ, Ед/л	242,0	718,0	5-42
АЛТ, Ед/л	142,0	503,0	5-42
Билирубин общий, мкмоль/л	99,9	91,0	3,4-19,0
КФК общая, Ед/л	113,0	363,0	26-174
Глюкоза, ммоль/л	5,5	6,9	3,4-6,2
Креатинин, мкмоль/л	187,0	387,0	44-106
Калий, ммоль/л	4,06	5,0	3,4-5,6
Натрий, ммоль/л	134,9	140,0	135-145
КФК МВ,	44,0	69,0	0-25 Е/л
Мочевина, ммоль/л	20,2	25,1	1,3-8,3
Холестерин, ммоль/л	3,1	3,2	<4,5
Триглицериды, ммоль/л	-	1,55	<2
Мочевая кислота, мкмоль/л	-	1199,0	140-340
ГПП, Ед/л	-	66,0	5-39
Щелочная фосфатаза, Ед/л	-	142,0	70-270
Амилаза, Ед/л	-	88,0	10-100

АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ГПП – гамма-глютамилтранспептидаза; КФК – креатинфосфокиназа; КФК МВ – креатинфосфокиназа изофермент МВ

снижение диуреза до анурии) и печеночной недостаточности, усугубление признаков ДВС (снижение количества тромбоцитов до 42-44-53×10<sup>9</sup>/л, повышение уровня МНО до 4,1). Пациентка переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии, где через сутки на фоне нарастания полиорганной недостаточности развилась асистolia. Реанимационные мероприятия неэффективны, констатирована биологическая смерть.

**Основной клинический диагноз:** Гипертоническая болезнь III стадия, III степень, риск ССО -4. **Конкурирующий:** Опухоль брюшной полости неуточненной локализации (поджелудочная железа?). **Осложнения основного заболевания:** Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Рецидивирующая тромбоэмболия легочной артерии. Инфаркты правого и левого легкого. Сердечная недостаточность IIб стадии, III ф. кл. Легочная гипертензия III ст. ДВС-синдром, стадия коагулопатии потребления. Острые ишемические некрозы печени. Печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия. Острая почечная недостаточность от 05.12.2011. Отек головного мозга. Асистolia от 06.12.2011 г. **Сопутствующий диагноз:** Хронический панкреатит, обострение. Хроническая болезнь почек IV ст.

**Результаты посмертного морфологического исследования** органов (сердце, магистральные сосуды, легкие, поджелудочная железа):

Аорта, коронарные, почечные, церебральные артерии – множественные липидные пятна, фиброзные

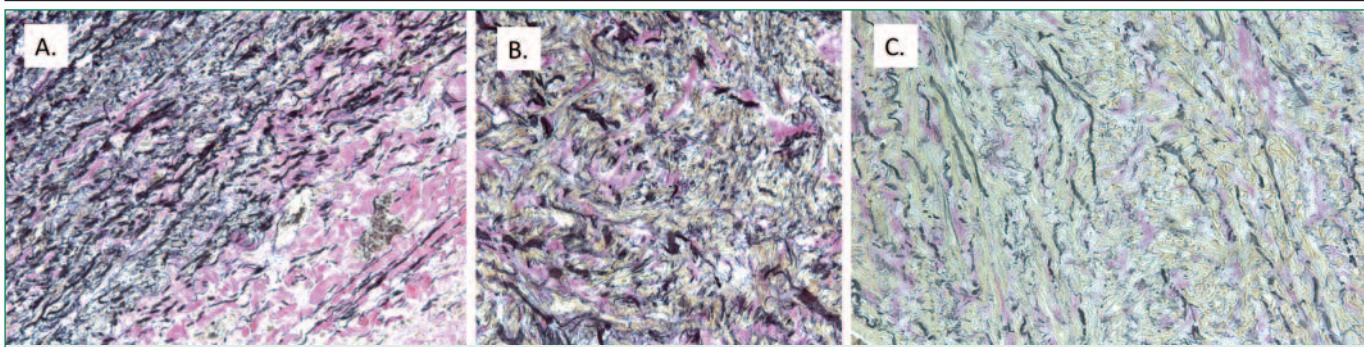
петрифицированные, местами распадающиеся бляшки, занимающие до 50% площади интимы.

Сердце – 12×11×6 см, массой 400 гр., на разрезе – толщина стенки левого желудочка – 1,4 см, миокард – красно-коричневый, волокнистый, с мелкоочаговыми соединительнотканными прослойками, диффузно дряблый; эндокард (клапанный, хордальный, пристеночный) и клапаны крупных сосудов – тонкие полупрозрачные гладкие блестящие. Тромбы в полостях не обнаружены.

Легочная артерия – клапан в проксимальном отделе типового строения; на 0,7 см выше створок – субобтурирующий просвет (50-60% объема), рыхло связанный с интимой красный седловидный тромб протяженностью 9,5×7 см, нисходящий в левую и правую ветви, в глубоких отделах – с умеренным количеством мутноватого серовато-красного сливкообразного содержимого. Интима стенки ствола неравномерно утолщена до 0,4 см, резко отечна, с мелкоточечными и пятнистыми кровоизлияниями; адвенция – тусклая, гиперемирована, со сливными кровоизлияниями на участке протяженностью до 9 см. Просвет сегментарнодольковых ветвей легочной артерии с множественными, суб- и обтурирующими продолговатыми, массивными, суховатыми, с шероховатой поверхностью, смешанными тромбами и тромбоэмболами. Интима остальных отделов – гладкая, блестящая, желтоватая.

Легкие – паренхима содержит двусторонние множественные сливающиеся сухие, частично инкапсулированные геморрагические инфаркты.

*Cystic Medionecrosis and Thrombosis of the Pulmonary Artery Branches*  
 Кистозный медионекроз и тромбоз ветвей легочной артерии



A. general view,  $\times 100$ ; B.  $\times 200$ ; C. Subtotal degeneration of elastic fibers,  $\times 100$   
 А. общий вид,  $\times 100$ ; В.  $\times 200$ ; С. субтотальная дегенерация эластических волокон,  $\times 100$

Figure 1. The trunk of the pulmonary artery. Van Gieson's with fuxeline stain  
 Рисунок 1. Ствол легочной артерии. Окраска по методу Ван Гизона с фукселином

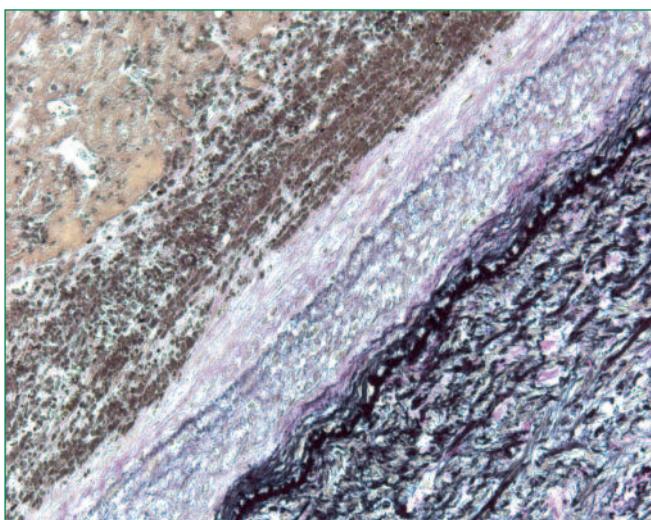


Figure 2. Border of the vessel wall with an adjacent thrombus (upper left),  $\times 40$

Рисунок 2. Граница стенки сосуда с прилегающим тромбом (слева вверху),  $\times 40$

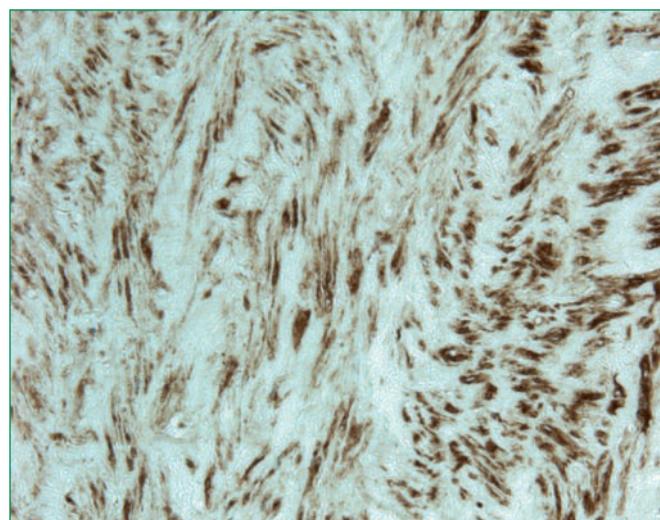
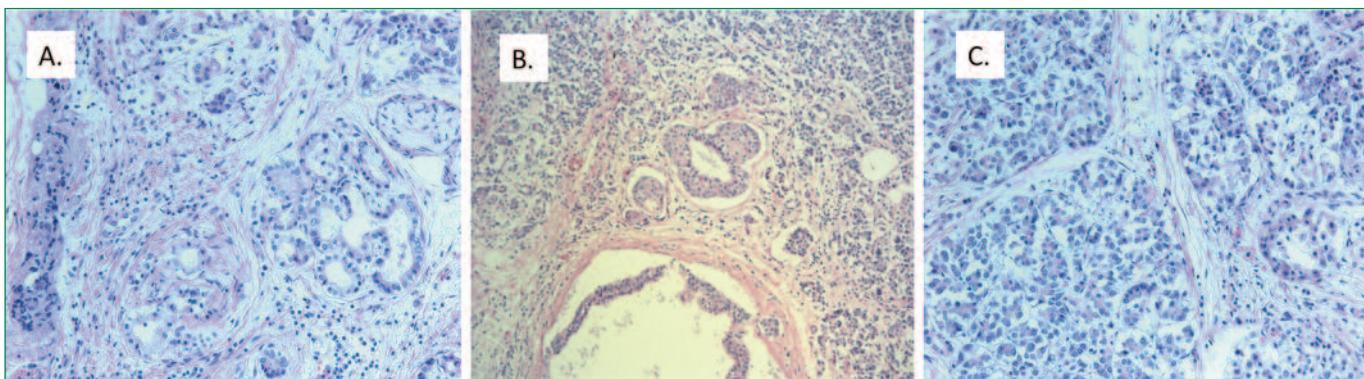


Figure 3. Expression of the herpes simplex virus-1 antigen (immunohistochemistry, DAKO); general view,  $\times 200$

Рисунок 3. Экспрессия антигена вируса простого герпеса-1 типа (иммуногистохимия, DAKO); общий вид,  $\times 200$



A - microinvasive tumor structures, perifocal inflammatory infiltration,  $\times 100$ ; B - invasive structures, cancer emboli,  $\times 40$ ; C - interlobular sclerosis, inflammatory infiltration,  $\times 200$

А - микрораковые структуры, перифокальная воспалительная инфильтрация,  $\times 100$ ; В - инвазивные структуры, раковые эмболы,  $\times 40$ ; С - междольковый склероз, воспалительная инфильтрация,  $\times 200$

Figure 4. Invasive pancreatic cancer. Staining with hematoxylin and eosin

Рисунок 4. Инвазивный рак поджелудочной железы. Окраска гематоксилином и эозином

Поджелудочная железа – 25×3,5×3 см, массой 110 гр, на разрезе – плотная, сероватая, с очаговым нарушением долькового строения за счет очагово-диффузного замещения жировой и белесовато-волокнистой, плотноватой тканью, с формированием множественных округлых полостей диаметром 0,5-1 см с полуупрозрачным слизистым содержимым. В паренхиме и перипанкреатической клетчатке – множественные желтовато-белесоватые, слегка возвышающиеся над поверхностью разреза крошковатые и мышловидные очажки диаметром 0,4-0,8 см и темно-красные кровоизлияния диаметром 0,2-0,5 см.

**Результаты гистологического посмертного исследования** (парафиновые срезы, окраска гематоксилином и эозином):

Стенка легочного ствола (элективная окраска пикрофуксином по методам Van Гизона, Р. Лилли) – нарушение равномерно слоистой архитектоники t. media за счет выраженного отека, множественных дефектов эластических волокон, участков мелко- и крупноочагового лизиса, распространяющихся на адвентициальный слой, формирования кистозных полостей с обильным гомогенным базофильным содержимым, перифокального бесклеточного фиброза. В средней и адвентициальной оболочках – дегенеративно изменившиеся и разобщенные эластические волокна с хаотично расположеными гладкомышечными клетками, диффузно-очаговыми мононуклеарными инфильтратами (рис. 1а-в). В участках, прилежащих к интиме – слоистые тромботические массы, обильные нити фибрлина с перифокальной умеренной диффузной лимфо-гистиоцитарной и очаговой нейтрофильно-лейкоцитарной инфильтрацией, гемосидерофагами, депозитами свободного гемосидерина (рис. 2).

По данным имmunогистохимического исследования (рис. 3) ткани ствола легочной артерии – в фибробластах и гладкомышечных клетках – умеренная ядерно-цитоплазматическая экспрессия антигенов вируса простого герпеса I типа (HSV-1).

Легкие – множественные крупные участки геморрагического инфарцирования с очаговым обрастием зрелой соединительной тканью, по периферии, в просветах альвеол – гомогенное эозинофильное содержимое, межальвеолярные перегородки утолщены, с умеренным угольным запылением, очаговыми депозитами гемосидерина, стенки бронхов и сосудов склерозированы.

Поджелудочная железа (рис. 4 а,б,в) – атрофия паренхимы, множественные сливающиеся очаги некробиоза и стеатонекроза с перифокальной диффузной мононуклеарной и преобладающей очаговой нейтрофильно-лейкоцитарной инфильтрацией различной степени выраженности, распространением на окружающую жировую клетчатку. На этом фоне – мно-

жественные очаги внутрипротоковой высокодифференцированной, местами сосочковой adenocarcinoma в сочетании с микроинвазивными и инвазивными опухолевыми структурами смешанного (железисто-плоскоклеточного) строения; многофокусные лимфогенные раковые эмболы.

Костный мозг (окраска по методу Романовского-Гимзы) – гиперплазия миелоцитарного ростка и угнетением эритоцитарного и мегакариоцитарного ростков кроветворения.

**Заключительные данные патологоанатомического диагноза:**

1. HSV-1-ассоциированный кистозный медионекроз ствола легочной артерии с формированием массивных субобтурирующих неорганизованных смешанных тромбов;

2. Геморрагические инфаркты обоих легких различной степени давности, фон – межальвеолярный, периваскулярный, перибронхиальный склероз; смешанные свежие тромбы мелких ветвей легочной артерии с началом развития септического аутолиза.

3. Инвазивный (p-T1N0M0, клиническая стадия 1А) высокодифференцированный рак тела поджелудочной железы сложного гистологического строения (железисто-сосочковый, плоскоклеточный) с многочисленными внутриорганными раковыми эмболами; фон – хронический индуративный панкреатит в фазе абсцедирующего гнойно-некротического обострения, гнойный перипанкреатит.

С учетом полученных клинических и морфологических данных непосредственной причиной смерти пожилой больной явилась полиорганская, в том числе, легочно-сердечная недостаточность, вызванная двусторонними множественными геморрагическими инфарктами легких различных сроков давности при нарастающем субобтурирующем тромбозе ствола и мелких ветвей легочной артерии, а также печеночная и почечная недостаточность вследствие развившегося ДВС-синдрома.

## Обсуждение

Таким образом, тромбоз ствола и крупных ветвей легочной артерии, сопровождавшийся тромбоэмболиями в мелкие сосуды легких с развитием инфаркт-пневмоний, на наш взгляд, в первую очередь, может быть связан с редким нарушением – кистозным медионекрозом ствола легочной артерии, который привел к формированию субобтурирующего тромба ствола легочной артерии. Представленное наблюдение кистозного медионекроза отличают следующие клинико-морфологические особенности: необычная анатомическая локализация в стволе легочной артерии; HSV-1-ассоциированный морфогенез; сочетание с опухолью поджелудочной железы с вовлечением

тела (что, в отличие от рака головки, встречается только в 10% случаев); агрессивным биологическим поведением внутрипротокового рака с начальной инвазией (p-T1N0M0, клиническая стадия 1A) в виде обширной внутриорганной лимфогенной прогрессии; отчетливое наличие фонового заболевания – хронического панкреатита с гнойно-некротическим обострением и перипанкреатитом, объективно затруднявшего как клиническую, так и посмертную диагностику онкопатологического процесса.

Однако помимо местных факторов активации процессов тромбообразования (дегенерация стенки ствола легочной артерии вследствие кистозного медионекроза), в данном клиническом случае, по-видимому, имелись и системные причины – коагулопатия в рамках паранеопластического синдрома при инвазивном раке тела поджелудочной железы. Дополнительным фактором риска ТЭЛА могла быть ФП, по поводу которой больная не получала антикоагулянтной терапии, а также тромб в полости ПЖ. Однако при аутопсии тромбы в полостях сердца не обнаружены, но это может объясняться развивающимся ДВС-синдромом.

Так, на момент исследования преобладал механизм коагулопатии потребления, характерной для наблюдавшегося у больной ДВС-синдрома,

обусловленного сочетанной патологией, в том числе – и вялотекущим гнойным панкреатитом.

В данном клиническом случае прижизненная диагностика кистозного медионекроза у больной в тяжелом состоянии с текущим ДВС-синдромом была маловероятна, чем и обусловлено формальное различие клинического и патологоанатомического диагнозов.

Тяжесть состояния больной, поздние сроки госпитализации, крайне редкая, нетипичная локализация кистозного медионекроза и его необычное сочетание с гистологически подтвержденным ранним (не формирующим опухолевый узел) инвазивным раком поджелудочной железы расценены как объективные причины прижизненной гиподиагностики и медионекроза, и опухоли поджелудочной железы. В ходе лечения пациентки также возникли большие трудности, так как нарастающие процессы тромбообразования вызывали коагулопатию потребления и состояние гипокоагуляции.

**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. Dermengiu S., Ceausu M., Hostiuc S., et al. Spontaneous aortic dissection due to cystic medial degeneration. Report of a sudden death case and literature review. Rom J Leg Med. 2009;17(2):89-96. doi: 10.4323/rjlm.2009.89
2. Schievink W.J., Parisi J.E., Piepgras D.G., Michels V.V. Intracranial aneurysms in Marfan syndrome: an autopsy study. Neurosurgery. 1997;41:866-870. doi:10.1097/00006123-199710000-00019
3. Crivello M.S., Porter D.H., Kim D., et al. Isolated external iliac artery aneurysm secondary to cystic medial necrosis. Cardiovasc Interv Radiol. 1986;9(3):139-41. doi: 10.1007/BF02577923
4. Fee H.J., Gewirtz H.S., O'Connell T.X., Grollman J.H. Bilateral subclavian artery aneurysm associated with idiopathic cystic medial necrosis. Ann Thorac Surg. 1978;26(4):387-90. doi: 10.1016/S0003-4975(10)62908-6
5. Marsalese D.L., Moodie D.S., Lytle B.W., et al. Cystic medial necrosis of the aorta in patients with Marfan's syndrome: surgical outcome and long-term follow-up. J Am Coll Cardiol. 1990;16(1):68-73. doi: 10.1016/0735-1097(90)90458-2
6. Gsell O. Wandnekrosen der Aorta als selbstKndige Erkrankung und ihre Beziehung zur Spontanruptur. Virchows Arch F Path Anat. 1928;270:1.1-36. doi: 10.1007/BF01892241
7. Erdheim J. Medionecrosis aortae idiopathica. Virchows Arch F Path Anat. 1929;273:454-79. doi: 10.1007/BF02158989
8. Hirst A.E., Gore I. Is cystic medionecrosis the cause of dissecting aortic aneurysm? Circulation. 1976;53(6):915-6. doi: 10.1161/01.CIR.53.6.915
9. Yuan S.M., Jing H. Cystic medial necrosis: pathological findings and clinical implications. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2011;26:107-15. doi: 10.1590/S0102-76382011000100019
10. Rawson A.J. Incomplete rupture of the pulmonary artery based on cystic medionecrosis. Am Heart J. 1958;55(5):766-71. doi: 10.1016/0002-8703(58)90017-6
11. Levy H. Partial rupture of pulmonary artery with lesions of medionecrosis in a case of mitral stenosis. Am Heart J. 1961;62:31-42. doi: 10.1016/0002-8703(61)90483-5
12. Natelson E.A., Watts H.D., Fred H.L. Cystic medionecrosis of the pulmonary arteries. Chest. 1970 Apr;57(4):333-5. doi: 10.1378/chest.57.4.333

## About the Authors:

**Svetlana A. Boldueva** – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov  
**Victoria B. Petrova** – MD, PhD, Cardiologist, Department of Cardiosurgery with Surgical Treatment of Complex Heart Rhythm Disorders, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov  
**Irina A. Danilova** – MD, PhD, Professor, Chair of Pathological Anatomy, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov

## Сведения об авторах:

**Болдуева Светлана Афанасьевна** – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии СЗГМУ им. И. И. Мечникова  
**Петрова Виктория Борисовна** – к.м.н., врач-кардиолог, отделение кардиохирургии с хирургическим лечением сложных нарушений ритма сердца, СЗГМУ им. И. И. Мечникова  
**Данилова Ирина Анатольевна** – д.м.н., профессор, кафедра патологической анатомии, СЗГМУ им. И. И. Мечникова

# Острый инфаркт миокарда в отсутствии обструкции коронарных артерий – осложнение противоопухолевой терапии капецитабином

Елена Анатольевна Коломиец\*, Илдар Анварович Курмуков,  
Шалва Робертович Кашия, Наталия Сергеевна Бесова,  
Светлана Владимировна Лимарева, Анна Павловна Сандомирская  
Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина  
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

В представленной статье рассматривается клинический случай возникновения острого инфаркта миокарда на фоне терапии капецитабином. До начала противоопухолевого лечения признаков сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития не обнаружено. Через неделю после начала приема фторпиримидина была проведена плановая электрокардиография, при которой были выявлены изменения, соответствующие острой фазе инфаркта миокарда нижней локализации. Диагноз был подтвержден биохимически. Прием капецитабина был прекращен. По результатам экстренно проведенной коронарографии обструкции коронарных артерий выявлено не было. Таким образом, по результатам стандартного терапевтического обследования пациента перед началом проведения противоопухолевой терапии предвидеть развитие капецитабин-индукционной кардиоваскулярной токсичностиказалось невозможным, также как и диагностировать ее по клиническим признакам.

**Ключевые слова:** противоопухолевая терапия, фторпиримидины, капецитабин, острый инфаркт миокарда, кардиотоксичность.

**Для цитирования:** Коломиец Е.А., Курмуков И.А., Кашия Ш.Р., Бесова Н.С., Лимарева С.В., Сандомирская А.П. Острый инфаркт миокарда в отсутствии обструкции коронарных артерий – осложнение противоопухолевой терапии капецитабином. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(6):813-818. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-813-818

## Acute Myocardial Infarction in the Absence of Coronary Artery Obstruction – a Complication of Anticancer Therapy with Capecitabine

Elena A. Kolomiets\*, Ildar A. Kurmukov, Shalva R. Kashiya, Natalia S. Besova, Svetlana V. Limareva, Anna P. Sandomirskaya  
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center  
Kashirskoe shosse 24, Moscow, 115478 Russia

The clinical case of acute myocardial infarction during a therapy with capecitabine is considered. Cardiovascular diseases and cardiovascular risk factors were not detected before the anticancer treatment. In a week after start of the fluoropyrimidine therapy, a routine electrocardiography revealed the acute phase of myocardial infarction of the lower localization. The diagnosis was confirmed by biochemical blood tests. The administration of capecitabine was discontinued. An urgent coronary angiography did not find obstruction of the coronary arteries. Thus, according to the results of a standard therapeutic examination of the patient, it was impossible to predict the development of capecitabine-induced cardiovascular toxicity before the start of anticancer therapy, as well as diagnose it clinically.

**Keywords:** anticancer therapy, fторпиримидины, capecitabine, acute myocardial infarction, cardiotoxicity.

**For citation:** Kolomiets E.A., Kurmukov I.A., Kashiya S.R., Besova N.S., Limareva S.V., Anna P. Sandomirskaya A.P. Acute Myocardial Infarction in the Absence of Coronary Artery Obstruction – a Complication of Anticancer Therapy with Capecitabine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(6):813-818. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-813-818

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

## Введение

Фторпиримидины, в том числе, в формах для приема внутрь (капецитабин, тегафур), широко применяются в лечении злокачественных опухолей. Терапия фторпиримидинами может осложняться кардиоваскулярными нарушениями. Поздняя диагностика и неблагоприятные последствия кардиоваскулярной токсичности пероральных форм

фторпиримидинов являются следствием, по меньшей мере, четырех обстоятельств: 1) низкой информированности как медицинских работников, так и пациентов о возможности таких осложнений лечения фторпиримидинами, как острый коронарный синдром, внезапная сердечная смерть или тяжелые нарушения ритма сердца; 2) осложнения развиваются через несколько дней после начала курсового приема, уже на амбулаторном этапе лечения; 3) частым отсутствием у пациента анамнеза ишемической болезни сердца и специфических «кардиологических» жалоб

Received / Поступила: 21.07.2017

Accepted / Принята в печать: 08.11.2017

на начальных этапах развития осложнений; 4) усугублением тяжести осложнений при продолжении курсового приема фторпириимидинов.

## Клинический случай

Пациент 46 лет поступил в нашу клинику для химиотерапии по поводу неоперабельного рака желудка (умеренно-дифференцированная тубулярная аденокарцинома желудка, стадия опухолевого процесса IV, TxNxM1). Пациента беспокоили диспепсия, общая слабость и потеря веса (7 кг за 6 мес); общее состояние по шкале ECOG (ВОЗ) было оценено в 1 балл. Планировалось несколько 28-дневных курсов противоопухолевого лечения, включавших внутривенное введение цисплатины 80 мг/м<sup>2</sup> (в первый день курса) и прием капецитабина по 2000 мг/м<sup>2</sup>/сут (в течение первых 14 дней курса, амбулаторно). В связи с участием пациента в международном исследовании эффективности комбинированного противоопухолевого лечения обследование было более подробным, чем это обычно принято в онкологической практике. Несмотря на отсутствие жалоб, пациент был осмотрен кардиологом; были выполнены электрокардиография (ЭКГ), эхокардиографическое исследование, дуплексное исследование сосудов, мультиспиральная компьютерная томография грудной

клетки и живота. На момент осмотра патологических изменений сердечно-сосудистой системы выявлено не было. При ретроспективном анализе первичной документации был обнаружен один фактор риска из группы модифицируемых, а именно - курение. Артериальной гипертонии, сахарного диабета, хронического заболевания почек не было; данные о липидограмме, а также данные о семейном анамнезе коронарной болезни сердца отсутствовали. Уровень тропонина I, а также других кардиоспецифических ферментов до начала химиотерапии не определялся. Лечение было начато на фоне умеренной анемии (гемоглобин 107 г/л). В течение первых 7 дней курса пациент отмечал нарастание общей слабости; никаких новых, необычных для него симптомов, не появлялось. Через неделю после начала приема капецитабина была проведена плановая ЭКГ, при которой были выявлены изменения, соответствующие острой фазе инфаркта миокарда нижней локализации (рис. 1). Проявления иной (кроме кардиоваскулярной) токсичности проведенного противоопухолевого лечения не превышали 1 степени. Прием капецитабина был прекращен, а пациент госпитализирован в отделение интенсивной терапии, где получал эноксапарин натрия, клопидогрел и дилтиазем. При коронароангиографии, выполненной на следующий день, был

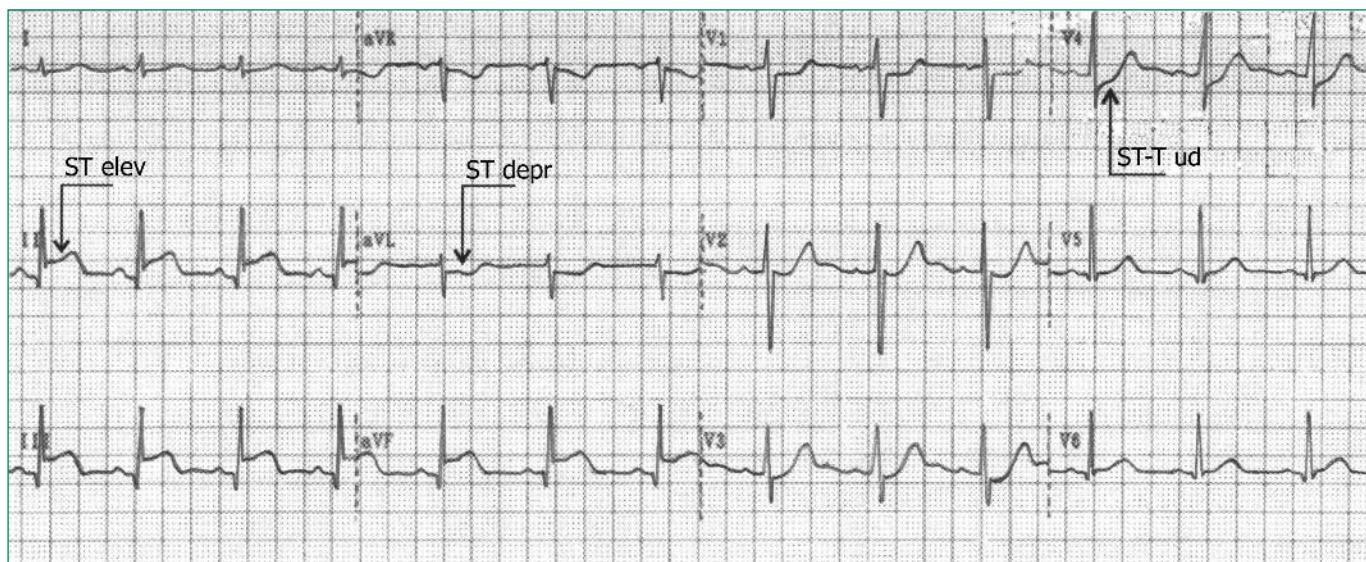
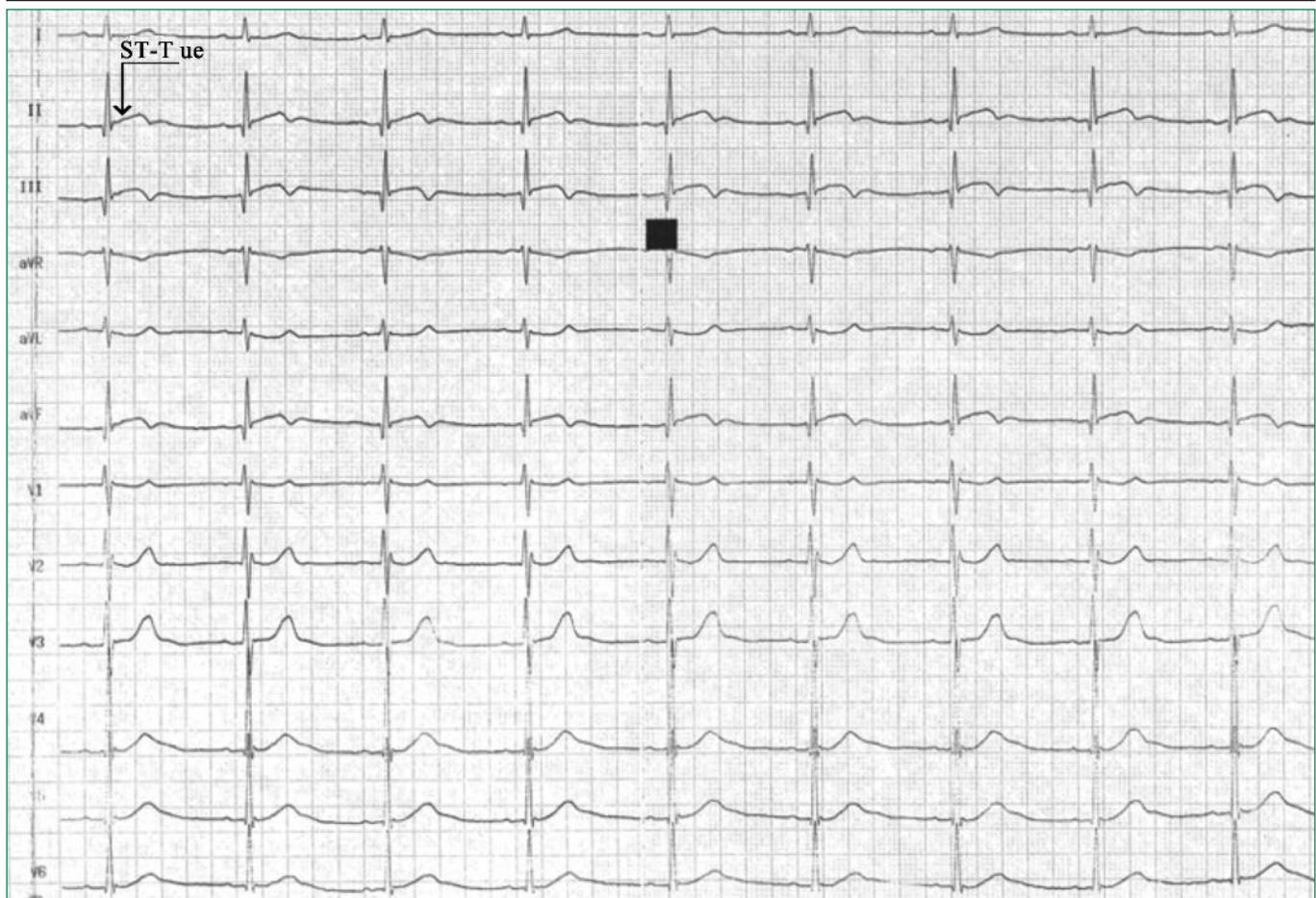


Fig. 1. ECG on the 8th day from the start of capecitabine. The rhythm is sinusoidal, regular with a heart rate of 78 beats per minute. Vertical position of EOS. PQ 0.16 ms, QRS 0.08 ms, QTc 425 ms. Elevation of the segment ST-T in II, III, aVF - 3 mm («ST elev»). ST-T segment depression in aVL is up to 2 mm, aVR is 1 mm, V1 is a ST-T segment depression of up to 1 mm («ST depr»). In V4, the upsloping ST-T depression is 2 mm («ST-T ud»). Deflections T are negative in aVR, aVL, biphasic in V1

Рисунок 1. ЭКГ на 8-е сут от начала приема капецитабина. Ритм синусовый, регулярный с ЧСС 78 уд/мин. Вертикальное положение ЭОС. PQ 0,16 мс, QRS 0,08 мс, QTc 425 мс. Элевация сегмента ST-T во II, III, aVF – 3 мм («ST elev»). Депрессия сегмента ST-T в aVL до 2 мм, aVR – 1 мм, V1 – депрессия сегмента ST-T до 1 мм («ST depr»). В V4 косовосходящая депрессия ST-T 2 мм («ST-T ud»). Зубцы Т отрицательные в aVR, aVL, двухфазные в V1



**Fig. 2. ECG on the 13th day from the start of capecitabine.** Recording speed 25 is mm/s. Rhythm is atrial, regular, with a heart rate of 55 beats per minute. Vertical position of EOS. PQ 0.20 ms, QRS 0.08 ms, QTc 383 ms. Upsloping elevation of ST-T segment in II, III, aVF up to 1 mm («ST-T ue»). Segment ST-T with V1-V6 on the isoline. The maximum amplitude of deflection T is 6 mm. Conduction defect is by right branch of His bundle

**Рисунок 2. ЭКГ на 13 сут от начала приема капецитабина.** Скорость записи 25 мм/с. Ритм предсердный, регулярный с ЧСС 55 уд/мин. Вертикальное положение ЭОС. PQ 0,20 мс, QRS 0,08 мс, QTc 383 мс. Косовосходящая элевация сегмента ST-T во II, III, aVF до 1 мм («ST-T ue»). Сегмент ST-T с V1-V6 на изолинии. Максимальная амплитуда зубца Т 6 мм. Нарушение проводимости по ПНПГ

выявлен правый тип кровоснабжения миокарда, типичный вариант отхождения и ветвления левой коронарной артерии и ее ветвей, широкий просвет левой коронарной артерии и ее ветвей без признаков стеноэза. В дистальном сегменте правой коронарной артерии было зарегистрировано ее сужение (менее чем на 30% диаметра) с адекватным заполнением дистального русла. При эхокардиографии была отмечена сохранность функций миокарда левого желудочка: насосной (фракция выброса левого желудочка 58%), глобальной сократительной (фракция укорочения левого желудочка 40%) и локальной сократительной (не было выявлено зон гипокинеза, акинеза и дискинеза), однако была выявлена диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка 1 типа (отсутствовавшая при первичном исследовании). В последующие несколько дней регистрировалась ЭКГ (рис. 2) и биохи-

мическая динамика острого инфаркта миокарда (ОИМ); максимальный уровень тропонина-I был зафиксирован на 10 день от начала курса химиотерапии и составил 8,13 нг/мл. Течение ОИМ было неосложненным; дилтиазем и эноксапарин были отменены через 6 сут. Пациент был выписан через 6 дней с рекомендацией приема бисопролола (2,5 мг/сут) и продолжения антиагрегантной терапии. Через мес, в течение которого пациент продолжал прием клопидогrella и бисопролола, на ЭКГ сохранялись неспецифические изменения реполяризации, патологические зубцы Q отсутствовали (рис. 3). Тогда же была возобновлена химиотерапия. Ввиду отсутствия других химиотерапевтических возможностей эффективного контроля опухоли пациент продолжил получать препараты платины и фторпиримидин, однако пероральный прием капецитабина был заменен на

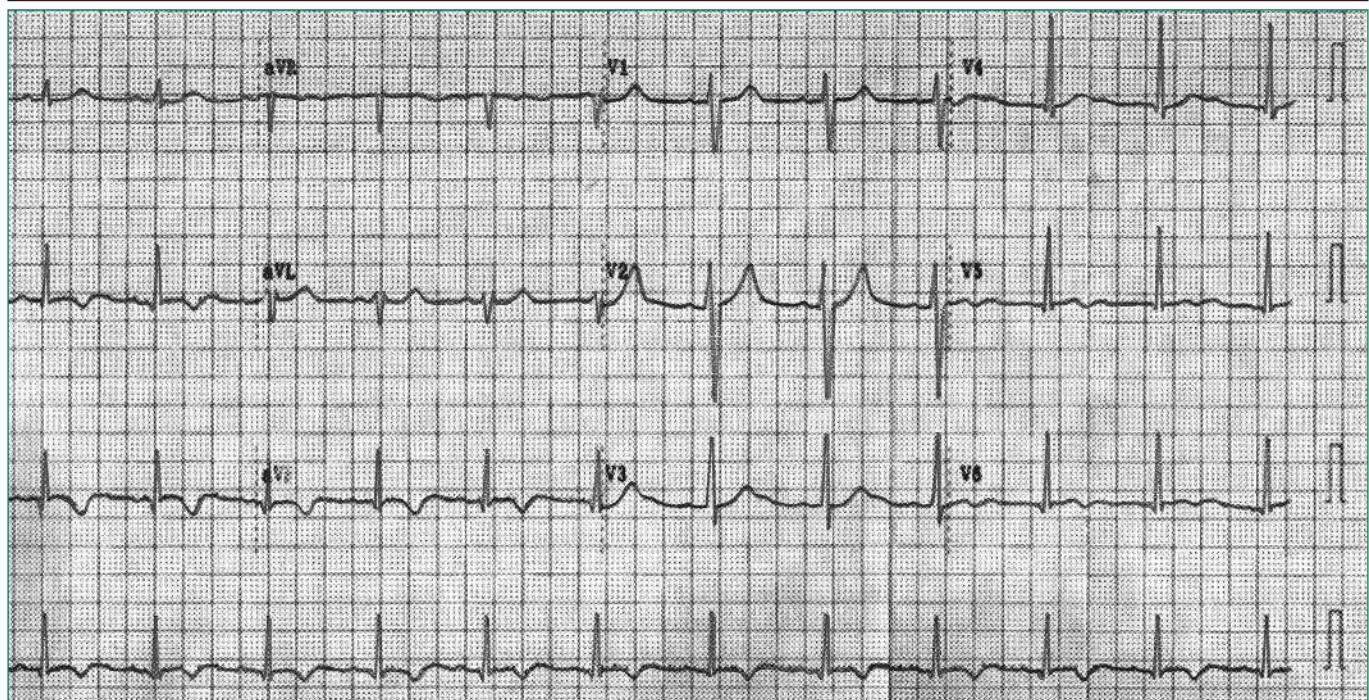


Fig. 3. ECG in a month from the start of capecitabine. Recording speed is 25 mm/s. Rhythm is atrial, regular with a heart rate of 75 beats per minute. Vertical position of EOS. PQ 0.16 ms, QRS 0.08 ms, QTc 432 ms. Segment ST-T in II, III, aVF, with V1-V6 on the isoline. Deflection T is negative in II, III, aVF. Two-phase deflection T in V5-V6

Рисунок 3. ЭКГ через мес от начала приема капецитабина. Скорость записи 25 мм/с. Ритм предсердный, регулярный с ЧСС 75 уд/мин. Вертикальное положение ЭОС. PQ 0,16мс, QRS 0,08 мс, QTc 432 мс. Сегмент ST-T во II, III, aVF, с V1-V6 на изолинии. Зубец Т отрицательный во II, III, aVF. Двухфазный зубец Т в V5-V6

внутривенное инфузционное длительное введение 5-фторурацила в условиях стационара, на фоне приема дилтиазема и регулярного ЭКГ-контроля. В течение последующего года наблюдения и лечения клинико-инструментальных данных, которые можно было бы расценить как повторное ишемическое повреждение миокарда или иное сердечно-сосудистое осложнение противоопухолевой терапии, у пациента получено не было.

## Обсуждение

Несмотря на более чем полувековую историю противоопухолевого применения фторпиrimидинов и интерес, появившийся в последние два десятилетия к проблеме неблагоприятного воздействия противоопухолевой терапии на сердечно-сосудистую систему, многие практические вопросы, в том числе, возможность профилактики кардиоваскулярных событий, ранней клинической диагностики, безопасности продолжения противоопухолевого лечения фторпиrimидинами при явных проявлениях их кардиоваскулярной токсичности в анамнезе остаются малоизученными [1]. Вместе с тем фторпиrimидины (в особенности, капецитабин) стали в последние годы одними из наиболее назначаемых противоопухолевых препаратов в развитых странах. Реализация коронарогенного эффекта

фторпиrimидинов связана с поражением эндотелия сосудов, первичным спазмом, тромбозом коронарных сосудов, или комбинацией этих патофизиологических механизмов. Коронароспазм под действием фторпиrimидинов может быть следствием снижения активности эндотелиальной NO-синтазы (эндотелиальная дисфункция), но может происходить и по эндотелий-независимому, опосредованному протеинкиназой С механизму [2]. Фторпиrimидины могут вызывать бессимптомные изменения сегмента ST на ЭКГ, приступы стенокардии, ОИМ или внезапную смерть [3]; нарушением перфузии миокарда объясняют также увеличение частоты аритмий, нарушения проводимости и кратковременные эпизоды выраженного нарушения насосной функции сердца [4]. По результатам постмаркетинговых исследований частота симптомных кардиоваскулярных событий, связанных с приемом капецитабина, составляет от 3 до 9% [5-7], а нарушений, выявляемых при ЭКГ и эхокардиографии (включая случаи, не сопровождающиеся специфической симптоматикой) – до 20% [7]. Заболевания сердечно-сосудистой системы, возможно, увеличивают риск кардиоваскулярной токсичности; однако остается невыясненным, является ли коронарный атеросклероз основным фактором риска вызываемой фторпиrimидинами вазоспастической стенокардии, или

причины стенокардии у этих пациентов связаны с другими факторами (например, гиперкоагуляцией, электролитными нарушениями или системным воспалением) [8]. У пациентов без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии не удается выявить предикторы развития таких тяжелых кардиоваскулярных осложнений от применения фторпиrimидинов, как кардиомиопатия, острый коронарный синдром и внезапная сердечная смерть. Определено, что большая часть неблагоприятных кардиальных событий проходит либо во время длительного введения высоких доз 5-фторурацила, либо через несколько дней после начала курсового приема пероральных фторпиrimидинов. Вместе с тем отсутствие нарушений во время первого или даже нескольких предшествовавших курсов не позволяет предсказать отсутствие кардиоваскулярных осложнений при очередном курсе [8]. Развитие кардиоваскулярной токсичности в описываемом нами случае отражает типичную ситуацию при использовании пероральных фторпиrimидинов. Во-первых, кардиоваскулярное осложнение возникло у пациента без исходных признаков сердечно-сосудистого заболевания. Во-вторых, оно появилось после непродолжительного (в нашем случае – семидневного) приема капецитабина. В-третьих, у пациента отсутствовали очевидные, сколько-нибудь специфичные симптомы поражения сердца, которые можно было бы выявить при расспросе или физикальном обследовании. Такие симптомы, как общая слабость (в описанном наблюдении) или даже появление «болей за грудиной», являются не только возможными симптомами острого заболевания сердца, но и типичными побочными эффектами лечения фторпиrimидинами. Другими словами, ни предвидеть, ни диагностировать развитие капецитабин-индуцированной кардиоваскулярной токсичности по клиническим признакамказалось невозможным; диагноз ОИМ был заподозрен только благодаря плановой (по протоколу проводившегося исследования) регистрации ЭКГ. Другим важным вопросом, связанным с кардиоваскулярной токсичностью фторпиrimидинов, является возможность и безопасность их использования при последующем лечении. Вероятность повторных кардиоваскулярных событий, по-видимому, возрастает, однако, в настоящее время, оценивается по результатам отдельных на-

блюдений или серий наблюдений с противоречивыми результатами [9]. В отсутствии приемлемых альтернатив противоопухолового лечения и целесообразности продолжения терапии фторпиrimидинами такое лечение, конечно, проводится. Предпочтение при этом отдается либо режимам с кратковременным внутривенным введением 5-фторурацила или пероральных фторпиrimидинов с минимальными кардиоваскулярными побочными эффектами, либо проведению лечения длительной внутривенной инфузии 5-фторурацила на фоне приема нитратов или блокаторов кальциевых каналов с постоянным медицинским контролем [10, 11]. Наилучшие результаты профилактики рецидивов ишемии миокарда при продолжении лечения фторпиrimидинами были достигнуты при профилактическом назначении дилтиазема [12].

## Заключение

Капецитабин может вызывать кардиоваскулярные нарушения даже в отсутствии предшествующего анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому в рутинной практике у онкологических пациентов при подготовке к проведению химиотерапии для стратификации степени риска крайне важно идентифицировать факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и внезапной сердечно-сосудистой смерти. При появлении симптомов стенокардии или ее эквивалентов во время курсового приема следует немедленно прекратить дальнейший прием капецитабина. Учитывая высокую вероятность коронароспазма при стенокардии (или ее эквивалентов), связанной с приемом фторпиrimидинов, может быть рассмотрено лечение препаратами, разрешающими коронароспазм. В остальном тактика диагностики и лечения должна соответствовать принятой по отношению к пациентам с острым коронарным синдромом. Вопрос возможности и безопасности последующего использования фторпиrimидинов в каждом конкретном случае требует индивидуального решения [13].

**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

- Marwick T.H. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction. *Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction: Unresolved Issues.* Canadian Journal of Cardiology. 2016;32(7):842-6. doi: 10.1016/j.cjca.2016.05.001
- Soulati A., Mountzios G., Avgerinou C. et al. Endothelial vascular toxicity from chemotherapeutic agents: preclinical evidence and clinical implications. *Cancer Treat Rev.* 2012;38(5):473-83. doi: 10.1016/j.ctrv.2011.09.002
- Suter T.M., Ewer M.S. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J.* 2013;34(15):1102-11. doi: 10.1093/eurheartj/ehs181.
- Grunwald M.R., Howie L., Diaz L.A. Takotsubo Cardiomyopathy and Fluorouracil: Case Report and Review of the Literature. *Journal of Clinical Oncology.* 2012;30(2):e11-e14. doi: 10.1200/JCO.2011.38.5278
- Kwakman J.J., Simkens L.H., Mol L. et al. Incidence of capecitabine-related cardiotoxicity in different treatment schedules of metastatic colorectal cancer: A retrospective analysis of the CAIRO studies of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Eur J Cancer.* 2017;76:93-9. doi: 10.1016/j.ejca.2017.02.009
- Yeh E.T., Bickford C.L. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(24):2231-47. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.050
- Steingart R.M., Weinstein H., Sasso J. et al. Pretherapy Cardiology Evaluation. In: Herrmann J., ed. *Clinical Cardio-oncology.* Philadelphia, PA: Elsevier; 2017: 358-9. doi: 10.1016/B978-0-323-44227-5.01001-2
- Cameron A.C., Touyz R.M., Lang N.N. Vascular complications of cancer chemotherapy. *Canadian Journal of Cardiology.* 2016;32(7):852-62. doi: 10.1016/j.cjca.2015.12.023
- Saif M.W., Tomita M., Ledbetter L., Diasio R.B. Capecitabine-related cardiotoxicity: recognition and management. *J Support Oncol.* 2008;6:41-8.
- Cianci G., Morelli M.F., Cannita K. et al. Prophylactic options in patients with 5-fluorouracil-associated cardiotoxicity. *Br J Cancer.* 2003;88:1507-9. doi: 10.1038/sj.bjc.6600967
- Rateesh S., Luis S.A., Luis C.R. et al. Myocardial infarction secondary to 5-fluorouracil: not an absolute contraindication to rechallenge? *Int J Cardiol.* 2014;172:e331-3. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.274
- Ambrosy A.P., Kunz P.L., Fisher G.A., Witteles R.M. Capecitabine-induced chest pain relieved by diliazem. *Am J Cardiol.* 2012;110:1623-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.07.026
- Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D. et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J.* 2016;37(36):2768-801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211

### About the Authors:

**Elena A. Kolomiets** – MD, Cardiologist, Department of Functional Diagnostic Technologies, Intensive Care and Rehabilitation, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center  
**Ildar A. Kurmukov** – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Functional Diagnostic Technologies, Intensive Care and Rehabilitation, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center  
**Shalva R. Kashiya** – MD, PhD, Head of Department of Functional Diagnostic Technologies, Intensive Care and Rehabilitation, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center  
**Natalia S. Besova** – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Chemotherapy, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center  
**Svetlana V. Limareva** – MD, PhD, Researcher, Department of Chemotherapy, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center  
**Anna P. Sandomirskaya** – MD, PhD, Functional Diagnostician, Department of Functional Diagnostic Technologies, Intensive Care and Rehabilitation, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

### Сведения об авторах:

**Коломиц Елена Анатольевна** – врач-кардиолог, консультативная группа отделения госпитальной терапии и функциональной диагностики, отдел функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации, РОНЦ им. Н.Н. Блохина  
**Курмуков Илдар Анварович** – к.м.н., с.н.с., отдел функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации, РОНЦ им. Н.Н. Блохина  
**Кашия Шалва Робертович** – к.м.н., зав. отделом функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации, РОНЦ им. Н.Н. Блохина  
**Бесова Наталия Сергеевна** – к.м.н., с.н.с., отделение химиотерапии НИИ клинической онкологии, РОНЦ им. Н.Н. Блохина  
**Лимарева Светлана Владимировна** – к.м.н., н.с., отделение химиотерапии, НИИ клинической онкологии, РОНЦ им. Н.Н. Блохина  
**Сандомирская Анна Павловна** – к.м.н., врач функциональной диагностики, консультативная группа отделения госпитальной терапии и функциональной диагностики, отдел функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации, РОНЦ им. Н.Н. Блохина

# ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

## Частота сердечных сокращений и ее ассоциации с основными факторами риска в популяции мужчин и женщин трудоспособного возраста

Светлана Анатольевна Шальнова<sup>1\*</sup>, Александр Дмитриевич Деев<sup>1</sup>,  
Ольга Анатольевна Белова<sup>2</sup>, Юрий Исаевич Гринштейн<sup>3</sup>,  
Дмитрий Викторович Дупляков<sup>4</sup>, Алексей Юрьевич Ефанов<sup>5</sup>,  
Елена Владимировна Индукаева<sup>6</sup>, Наталья Валентиновна Кулакова<sup>7</sup>,  
Роман Аронович Либис<sup>8</sup>, Сергей Владимирович Недогода<sup>9</sup>, Оксана Петровна Ротарь<sup>10</sup>,  
Георгий Валерьевич Толпаров<sup>11</sup>, Ирина Анатольевна Трубачева<sup>12</sup>,  
Татьяна Михайловна Черных<sup>13</sup>, Александра Анатольевна Шабунова<sup>14</sup>,  
Сергей Анатольевич Бойцов<sup>15</sup> от имени участников исследования ЭССЕ-РФ

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины  
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

<sup>2</sup> Ивановский областной кардиологический диспансер  
Россия, 153012, Иваново, Шереметевский проспект, 22

<sup>3</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого  
Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

<sup>4</sup> Самарский областной клинический кардиологический диспансер  
Россия, 123456, Самара, ул. Аэродромная, 43

<sup>5</sup> Тюменский государственный медицинский университет  
Россия, 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54

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

<sup>7</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет  
Россия, 690002, Владивосток, пр. Острякова 2

<sup>8</sup> Оренбургский государственный медицинский университет  
Россия, 123457, Оренбург, ул. Советская, 6

<sup>9</sup> Волгоградский государственный медицинский университет  
Россия, 400131, Волгоград, площадь Павших Борцов, 1

<sup>10</sup> Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова  
Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

<sup>11</sup> Северо-Осетинская государственная медицинская академия  
Россия, 362019 Владикавказ, ул. Пушкинская, 40

<sup>12</sup> Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский  
медицинский центр РАН. Россия, 634012, Томск, Киевская ул., 111а

<sup>13</sup> Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко  
Россия, 394005, Воронеж, ул. Студенческая, 10

<sup>14</sup> Институт социально-экономического развития территорий РАН  
Россия, 160014, Вологда, ул. Горького, 56а.

<sup>15</sup> Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии  
Россия, 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

**Цель.** Изучить ассоциации частоты сердечных сокращений (ЧСС) с параметрами здоровья, полученными в исследовании ЭССЕ-РФ.

**Материал и методы.** В работе использованы данные многоцентрового эпидемиологического исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ). Обследовано 8343 мужчин и 13531 женщин в возрасте 25–64 лет. Отклик на обследование составил около 80%. Анализ проводился в зависимости от повышенного уровня ЧСС. В качестве факторов, возможно, связанных с повышенной ЧСС, анализировались образование, место жительства, регион, липидный профиль, уровень

С-реактивного белка (СРБ), глюкозы, сахарный диабет в анамнезе, наличие тревоги и депрессии, повышенное артериальное давление (АД). Эпидемиологический диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) устанавливался с помощью стандартной анкеты Всемирной организации здравоохранения (Rose) (стенокардия и инфаркт миокарда в анамнезе), анализа электрокардиограммы, с последующим кодированием по Миннесотскому коду.

**Результаты.** В России практически каждый пятый человек имеет частоту пульса более 80 уд./мин. Значимой разницы между полами не выявлено. У мужчин наблюдается увеличение ЧСС, начиная с возрастной группы 25-34 лет до 45-54, у женщин только до 35-44 лет с последующим ее снижением у лиц обоего пола. Распространенность повышенной ЧСС в разных регионах варьирует. Наибольшая ЧСС у мужчин отмечается в Оренбурге (33,1%), Осетии (Алании) и Волгограде (29,7 и 27,6%, соответственно), у женщин – во Владивостоке (37,4%), и наименьшая ЧСС в обеих гендерных группах – в Самаре (9,4% у мужчин и 8,1% у женщин). После коррекции на возраст, регион и все включенные в анализ показатели (многомерная модель) выявлено увеличение ЧСС у мужчин со средним образованием [отношение шансов (ОШ) 1,24; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,10-1,40], курящих и бросивших курить (ОШ 1,90; 95% ДИ 1,63-2,27), не употребляющих алкоголь в течение последнего года (ОШ 1,18; 95% ДИ 1,02-1,37), проживающих в сельской местности (ОШ 1,22; 95% ДИ 1,04-1,42), страдающих ожирением (ОШ 1,27; 95% ДИ 1,10-1,45), повышенным АД (ОШ 2,24; 95% ДИ 1,88-2,67), повышенными уровнями триглицеридов, глюкозы и СРБ. Примечательно, что у лиц с инфарктом миокарда в анамнезе значимо реже наблюдается ЧСС >80 уд./мин. У женщин несколько иная модель, включающая, как и у мужчин, проживание в селе, повышенный уровень АД, триглицеридов, глюкозы и СРБ, но не образование, курение и потребление алкоголя, ожирение. Дополнительно у женщин вошли в модель тревога, низкий уровень липопротеидов высокой плотности и сахарный диабет в анамнезе.

**Заключение.** Выявлены существенные ассоциации между повышенной ЧСС и метаболическими факторами риска, воспалением и проживанием в селе.

**Ключевые слова:** ЭССЕ-РФ, частота сердечных сокращений, распространенность, ассоциации, факторы риска.

**Для цитирования:** Шальнова С.А., Деев Д.А., Белова О.А., Гринштейн Ю.И., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Индукаева Е.В., Кулакова Н.В., Либис Р.А., Недогода С.В., Ротарь О.П., Толпаров Г.В., Трубачева И.А., Черных Т.М., Шабунова А.А., Бойцов С.А. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Частота сердечных сокращений и ее ассоциации с основными факторами риска в популяции мужчин и женщин трудоспособного возраста. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(6):819-826. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-819-826

#### **Heart Rate and its Association with the Main Risk Factors in the Population of Men and Women of Working Age**

Svetlana A. Shalnova<sup>1\*</sup>, Alexander D. Deev<sup>1</sup>, Olga A. Belova<sup>2</sup>, Yury I. Grinshtein<sup>3</sup>, Dmitry V. Duplyakov<sup>4</sup>, Alexey Yu. Efanova<sup>5</sup>, Elena V. Indukaeva<sup>6</sup>, Natalia V. Kulakova<sup>7</sup>, Roman A. Libis<sup>8</sup>, Sergey V. Nedogoda<sup>9</sup>, Oksana P. Rotar<sup>10</sup>, Georgiy V. Tolparov<sup>11</sup>, Irina A. Trubacheva<sup>12</sup>, Tatyana M. Chernykh<sup>13</sup>, Alexandra A. Shabunova<sup>14</sup>, Sergey A. Boytsov<sup>15</sup> on behalf of the participants of the ESSE-RF study

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

<sup>2</sup> Ivanovo Regional Cardiology Clinic. Sheremetevsky prospect 22, Ivanovo, 153012 Russia

<sup>3</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky. Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

<sup>4</sup> Samara Region Clinical Cardiology Hospital. Aerodromnaya ul. 43, Samara, 123456 Russia

<sup>5</sup> Tyumen State Medical University. Odesskaya ul. 54, Tyumen, 625023 Russia

<sup>6</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Sosnoviy bulvar 6, Kemerovo, 650002 Russia

<sup>7</sup> Pacific State Medical University. Ostryakova prospect 2, Vladivostok, 690002 Russia

<sup>8</sup> Orenburg State Medical University. Sovetskaya ul. 6, Orenburg, 123457 Russia

<sup>9</sup> Volgograd State Medical University. Pavshikh Bortsov pl. 1, Volgograd, 400131 Russia

<sup>10</sup> Almazov National Medical Research Centre. Akkuratova ul. 2, St. Petersburg, 197341 Russia

<sup>11</sup> North Ossetia State Medical Academy. Pushkinskaya ul. 40, Vladikavkaz, North Ossetia-Alania Republic, 362019 Russia

<sup>12</sup> Research Institute for Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. Kievskaya ul. 111a, Tomsk, 634012 Russia

<sup>13</sup> Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko. Studencheskaya ul. 10, Voronezh, 394005 Russia

<sup>14</sup> Institute of Socio-Economic Development of Territories, Russian Academy of Sciences. Gorkogo ul. 56a, Vologda, 160014 Russia

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

**Aim.** To study the association of heart rate (HR) with the health parameters obtained in the ESSE-RF study.

**Material and methods.** The data of the multicenter epidemiological study of ESSE-RF were used in the work. 8,343 men and 13,531 women aged 25-64 years were examined. The response to the survey was about 80%. The analysis is performed depending on the elevated heart rate. Education, place of residence, region, lipid profile, levels of C-reactive protein (CRP) and glucose, history of diabetes, anxiety and depression, elevated blood pressure were analyzed as factors possibly associated with increased heart rate. Epidemiological diagnosis of ischemic heart disease (IHD) was established using the Rose questionnaire, an electrocardiogram analysis, followed by the Minnesota code coding.

**Results.** Almost every fifth inhabitant had a pulse rate of more than 80 beats/min. No significant difference was found between the sexes. The increase in heart rate in men, starting in the age group 25-34 years to 45-54, and in women only up to 35-44 years with subsequent reduction in men and women was found. The prevalence of increased heart rate varies from region to region. The highest heart rate in men is recorded in Orenburg (33.1%), Osetia (Alania) and Volgograd (29.7% and 27.6%, respectively), in women – in Vladivostok (37.4%), and the lowest heart rate in both gender groups – in Samara (9.4% for men and 8.1% for women). Increase in heart rate in men with secondary education [odds ratio (OR) 1.24; 95% confidence interval (CI) 1.10-1.40], smokers and quitters (OR 1.90, 95% CI 1.63-2.27), who did not drink alcohol during the last year (OR 1.18, 95% CI 1.02-1.37), living in rural areas (OR 1.22, 95% CI 1.04-1.42), who are obese (OR 1.27, 95% CI 1.10-1.45), having elevated blood pressure (OR 2.24, 95% CI 1.88-2.67), elevated levels of triglycerides, glucose and CRP was found after correction for age, region and all indicators included in the analysis (multidimensional model). The heart rate >80 beats/min was found significantly less often in people with history of myocardial infarction. A different model was found in women, it included, like in men, living in the village, elevated levels of blood pressure, triglycerides, glucose and CRP, but not education, smoking and alcohol consumption, obesity. Anxiety, low level of high-density lipoproteins and history of diabetes mellitus were also in the model in women.

**Conclusion.** Significant associations between increased heart rate and metabolic risk factors, inflammation and residence in the village are found.

**Key words:** ESSE-RF study, heart rate, prevalence, associations, risk factors.

**For citation:** Shalnova S.A., Deev A.D., Belova O.A., Grinshtein Y.I., Duplyakov D.V., Efanov A.Y., Indukaeva E.V., Kulakova N.V., Libis R.A., Nedogoda S.V., Rotar O.P., Tolparov G.V., Trubacheva I.A., Chernykh T.M., Shabunova A.A., Boytsov S.A. on behalf of the participants of the ESSE-RF study. Heart Rate and its Association with the Main Risk Factors in the Population of Men and Women of Working Age. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(6):819-826. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-819-826

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

Received / Поступила: 20.10.2017

Accepted / Принята в печать: 15.11.2017

Частота сердечных сокращений (ЧСС) – важнейший показатель, характеризующий состояние человека. Весьма любопытную обратную связь между ЧСС и продолжительностью жизни у млекопитающих животных продемонстрировал Levine: чем реже ЧСС, тем длиннее жизнь [1].

В настоящее время на основании данных эпидемиологических и клинических исследований ЧСС из обычной клинической переменной превратилась в маркер риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Значение повышенной ЧСС в покое подтверждается в общей популяции, у пациентов с артериальной гипертонией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), и существует независимо от возраста, сердечно-сосудистых факторов риска, или сопутствующих заболеваний [2-7].

Континуум ССЗ начинается с факторов риска, инициирующих процесс повреждения ткани, и продолжается последующей цепочкой событий, приводящей к терминальной стадии ССЗ [8]. Сердечный ритм затрагивает в основном все стадии сердечно-сосудистого континуума, от сосудистых факторов риска до сердечно-сосудистых событий и сердечной недостаточности, и поэтому может рассматриваться как соответствующий маркер риска и цель терапии и профилактики при сердечно-сосудистой патологии [2,9].

Большинство эпидемиологических исследований показали сильную градиентную и независимую от других факторов риска связь с ССЗ. Следует отметить, что практически все исследования продемонстрировали значительное влияние ЧСС на мужское население. Взаимосвязь между смертностью от ССЗ и повышенным сердечным ритмом у женщин и пожилых людей была незначительной после множественной стандартизации. Риск внезапной смерти у мужчин также особенно связан с повышенной ЧСС [10]. Высокая ЧСС может быть чем-то большим, чем просто маркером риска, скорее, она на самом деле – фактор риска для неблагоприятных исходов в различных популяциях, в том числе, при ИБС, поскольку снижение сердечного ритма, по-видимому, благотворно действует на прогноз.

ЧСС является важным компонентом возникновения ишемии у больных ИБС. Экспериментальные данные и клинические наблюдения подтверждают роль сердечного ритма в патофизиологии атеросклероза. Результаты исследования BEAUTIFUL (morBidity-mortality EvAlUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction) подчеркивают важность снижения ЧСС в управлении стабильной ИБС. В частности, проспективный анализ данных группы плацебо этого исследования показал, что ЧСС  $\geq 70$  уд/мин – сильный независимый предиктор клинических исходов. В соответствии с этими данными ивабрадин значительно улучшал коронарные исходы у пациентов с частотой сердечных сокращений  $\geq 70$  уд/мин [11]. Таким образом, новые данные свидетельствуют о том, что повышенную ЧСС можно рассматривать в списке факторов риска развития ИБС, что существенно меняет стратегии ведения таких больных [12].

Целью настоящей работы является изучение ассоциаций ЧСС с параметрами здоровья, полученные в исследовании ЭССЕ-РФ.

## Материал и методы

Объектом многоцентрового эпидемиологического исследования (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации – ЭССЕ-РФ) были представительные выборки из неорганизованного мужского и женского населения в возрасте от 25-64 лет из 13 регионов РФ (Воронежская, Ивановская, Волгоградская, Вологодская, Кемеровская, Тюменская области, города Владивосток, Оренбург, Самара, Томск и Санкт-Петербург, республика Северная Осетия-Алания (СОА), Красноярский край). Исследование было одобрено НЭК ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России, ФГБУ «РКНПК» Минздрава России и ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России и центров-соисполнителей. Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в нем. Отклик на обследование в целом составил около 80%.

Опрос проводился по стандартной анкете, разработанной на основе адаптированных международных методик. Вопросник построен по модульному типу, и

содержит информацию о социально-демографических характеристиках, поведенческих привычках, анамнестических данных, экономических условиях жизни, и т.д.

Взятие крови из локтевой вены проводилось утром натощак после 12-14-часового голодания. В анализ включались С-реактивный белок (СРБ) и липидный профиль. Кроме того, анализировались возраст, пол, образование, поведенческие привычки (курение, алкоголь), а также сведения о наличии различных нозологий в анамнезе, в частности, инсульта, сахарного диабета (СД), инфаркта миокарда (ИМ). Для определения признаков тревоги и депрессии использовали известный вопросник «Госпитальная шкала тревоги и депрессии», согласно которому при сумме баллов  $>8$  регистрировали возможную тревогу и депрессию. Рост и вес измерялись по стандартным методикам, рассчитывался индекс массы тела [ $\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}^2)$ ]. За ожирение принимали значения ИМТ  $\geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ , за абдоминальное ожирение считали окружность талии  $\geq 102/88 \text{ см}$ , соответственно для мужчин и женщин. Артериальное давление (АД) измерялось на правой руке сидя по стандартной методике с помощью автоматического тонометра OMRON. Согласно уровню АД и приему антигипертензивных препаратов (АГП) все обследованные были разделены на четыре группы: нормальное АД, больные АГ, контролирующие АД, не принимающие АГП и принимающие, но не достигающие целевых уровней АД. ЧСС измерялась пальпаторно на лучевой артерии за 60 сек. Повышенный уровень ЧСС регистрировался при значениях  $>80 \text{ уд}/\text{мин}$ . Эпидемиологический диагноз ИБС устанавливался с помощью стандартной анкеты ВОЗ (Rose, стенокардия), также по результатам анализа электрокардиограммы (ЭКГ), выполненной по стандартной

методике в 12-ти отведениях, с последующим кодированием по Миннесотскому коду.

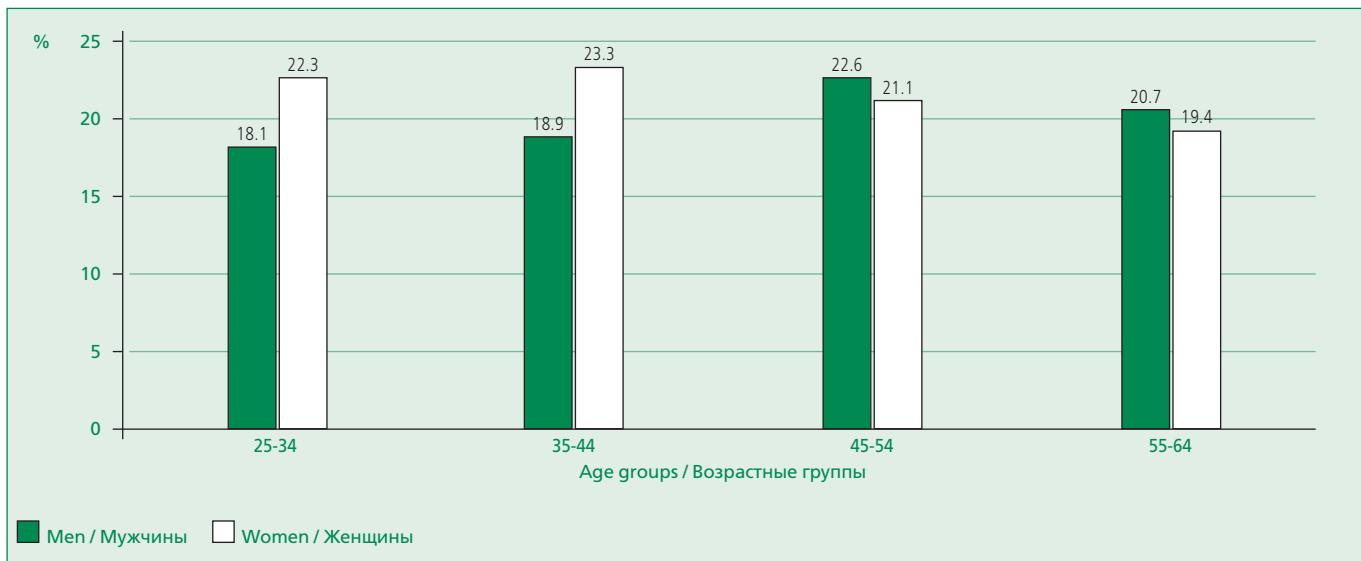
Статистический анализ данных был выполнен с помощью системы статистического анализа и извлечения информации – SAS (Statistical Analysis System, версия 6.12). Проводился расчет средних значений и ее стандартной ошибки ( $M \pm m$ ), квинтилей и ранговых статистик. Использовались методы аналитической статистики: дисперсионно-ковариационный анализ в версии процедур SAS PROC GLM (обобщенный линейный анализ), метод логистической регрессии (PROC LOGISTIC).

## Результаты

Всего обследовано 8343 мужчин и 13531 женщин возраста 25-64 лет; в России практически каждый пятый из представленной выборки имел частоту пульса более 80 уд/мин [1681 (20,1%) мужчин и 2859 (21,1%) женщин]. Значимой разницы между полами не выявлено. На рис. 1 представлена распространенность повышенной ЧСС в различных возрастных группах. У мужчин наблюдалось более выраженное увеличение ЧСС с возрастом от 18,1% в возрастной группе 25-34 лет до 22,6% в возрасте 45-54 лет, с понижением частоты до 20% в самой старшей возрастной группе. У женщин некоторое увеличение повышенной ЧСС отмечается только до 35-44 лет с последующим ее снижением до 19,4%.

Выявлено увеличение ЧСС у лиц с низким образовательным цензом (табл. 1). Реже всего повышенная ЧСС регистрируется у лиц с высшим образованием.

В сельской местности повышенная ЧСС наблюдается чаще, причем, у женщин этот показатель существенно выше (27,1% против 20,1% у мужчин). Курение также положительно ассоциируется с повы-



**Figure 1. Prevalence of increased heart rate as a function of age**

**Рисунок 1. Распространенность повышенной ЧСС в зависимости от возраста**

*Heart Rate and its Association with Risk Factors*  
**Частота сердечных сокращений и ее ассоциации с факторами риска**

**Table 1. The prevalence of increased heart rate, depending on the factors included in the analysis**

**Таблица 1. Частота повышенной ЧСС в зависимости от факторов, включенных в анализ**

Параметр	Мужчины	Женщины
Образование, n (%)		
Ниже среднего	102 (24,2)	126 (23,2)
Среднее	952 (22,6)	1566 (21,7)
Выше среднего	626 (16,9)	1161 (20,2)*
Житель города, n (%)	1344 (19,7)	2140 (19,7)
Житель села, n (%)	337 (20,1)	719 (27,1)*
Курение, n (%)		
Никогда не курил	487 (17,4)	2229 (21,2)
Бросил (a)	367 (15,8)	266 (18,4)
Курит сейчас	826 (22,7)	361 (22,6)*
Алкоголь, n (%)		
Нет в течение года	423 (23,2)	847 (24,2)
Редко	481 (29,1)	1296 (25,8)
Мало	208 (21,0)	239 (25,1)
Умеренно	136 (19,5)	118 (20,0)
Чрезмерно	105 (22,5)	63 (26,5)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	125 (19,3)	308 (21,6)
Тревога, n (%)	225 (23,2)	708 (22,1)*
Депрессия, n (%)	153 (27,2)	343 (23,0)*
Ожирение, n (%)	583 (26,3)	1142 (23,6)*
Абдоминальное ожирение, n (%)	558 (26,7)	1404 (23,1)*
Нормальное АД, n (%)	594 (14,1)	1260 (18,1)
Контроль АД, n (%)	85 (13,1)	316 (17,5)
Не принимают АГП, n (%)	638 (30,4)	557 (28,9)*
Не достигнуто целевое АД, n (%)	364 (26,4)	726 (25,6)*
ОХС >5 ммоль/л, n (%)	975 (21,3)	1813 (21,6)
Триглицериды ≥1,7 ммоль/л, n (%)	605 (25,2)	795 (25,0)*
ХС ЛПВП ≤1,0/1,2 ммоль/л, n (%)	322 (23,2)	706 (24,5)*
СРБ ≥3 ммоль/л, n (%)	198 (25,0)	552 (29,3)*
Глюкоза крови ≥7,0 ммоль/л, n (%)	174 (36,8)	247 (33,6)
ИМ в анамнезе, n (%)	31 (14,1)	24 (25,3)
ИБС, n (%)	230 (21,6)	562 (23,2)*
Инсульт в анамнезе, n (%)	38 (20,5)	68 (24,3)
Сахарный диабет, n (%)	102 (32,4)	216 (29,7)*

\* $p<0,05$  по сравнению с мужчинами

АД – артериальное давление, АГП – антигипертензивный препарат, ОХС – общий холестерин, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, СРБ – С-реактивный белок, ИМ – инфаркт миокарда, ИБС – ишемическая болезнь сердца

шенной ЧСС независимо от пола. Аналогичные данные получены при анализе ассоциаций с алкоголем, однако женщины, много употребляющие алкоголь, имеют повышенную ЧСС чаще, чем мужчины. И общее, и абдоминальное ожирение весьма способствует повышению ЧСС у обследованного населения. Все показатели липидного обмена ассоциировались с повышенным ЧСС. Наиболее выраженные ассоциации выявлены для триглицеридов (ТГ) и липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), особенно, у женщин. Обращает внимание,

**Table 2. Prevalence of increased heart rate in the regions of the ESSE-RF study**

**Таблица 2. Распространенность повышенной ЧСС в регионах ЭССЕ-РФ**

Регион	Мужчины	Женщины
Красноярск, n (%)	595 (20,3)	926 (17,6)
Владивосток, n (%)	853 (21,8)	1239 (37,4)
Волгоград, n (%)	452 (27,6)	996 (22,3)
Вологда, n (%)	757 (20,3)	860 (21,8)
Воронеж, n (%)	579 (20,6)	1004 (25,9)
Иваново, n (%)	686 (9,1)	1186 (911,6)
Кемерово, n (%)	695 (24,0)	916 (25,9)
Самара, n (%)	698 (9,4)	889 (8,1)
Санкт-Петербург, n (%)	563 (15,0)	1022 (12,5)
Оренбург, n (%)	653 (33,1)	925 (23,1)
Томск, n (%)	659 (18,6)	941 (20,4)
Тюмень, n (%)	489 (14,5)	1148 (23,8)
Северная Осетия, n (%)	664 (29,7)	1479 (27,0)

что уровень СРБ ≥3 мг/л значимо ассоциировался с повышенной ЧСС – 29,3% женщин и 25% мужчин с высоким СРБ имеют повышенную ЧСС, при 20%-ной популяционной распространенности.

Значимые ассоциации отмечены среди тех больных АГ, кто не лечится или лечится неэффективно, т. е., при повышенном АД, а также у больных, имеющих ИБС и СД, инсульт в анамнезе, страдающих депрессией и тревогой. Таким образом, ЧСС ассоциируется практически со всеми показателями,ключенными в анализ. Бета-адреноблокаторы (ББ) значимо не ассоциировались с ЧСС, хотя принимающие ББ мужчины несколько реже имеют повышенную ЧСС. Тем не менее, мужчины с ИМ в анамнезе имеют значительно меньшую частоту повышенной ЧСС и несколько чаще принимают ББ. У женщин ассоциации не значимы (данные предварительного анализа, не вошедшие в данную публикацию). Доля антагонистов кальция, которые также могут влиять на ЧСС, в популяции составляет всего 2,8%, что вряд ли существенно определяет уровень ЧСС. Следует подчеркнуть, что анализ популяционных данных не предполагает выявления значимых ассоциаций с лекарственной терапией ввиду ее незначительной частоты. Распространенность повышенной ЧСС в разных регионах варьирует – у мужчин наибольшая отмечается в Оренбурге, Осетии (Алании) и Волгограде, наименьшая – в Самаре. У женщин наибольшая ЧСС выявлена во Владивостоке, наименьшая – в Самаре (табл. 2).

Учитывая некоторую неспецифичность повышенной ЧСС, был проведен регрессионный анализ зависимости данного показателя от достоверно ассоциированных с ним переменных. В табл. 3 представлены результаты анализа отдельно для мужчин и женщин.

Поскольку с возрастом ЧСС значимо увеличивается, и в разных регионах выявлена различная частота повышенной ЧСС, анализ проводился при стандартизации на эти показатели и факторы риска. В многомерной модели повышенная ЧСС чаще выявлялась у населения в сельской местности, у курящих и никогда не куривших мужчин, и мужчин, не употреблявших алкоголь в течение последнего года.

Наиболее выраженные ассоциации отмечены у мужчин с повышенным уровнем АД и с ожирением, повышенным уровнем триглицеридов, глюкозы и СРБ, а также отрицательные ассоциации с ИМ в анамнезе.

Для женщин с повышенной ЧСС также характерны проживание в сельской местности, ассоциации с тревогой, повышенное АД и наличие СД. Отмечены положительные ассоциации с повышенным уровнем триглицеридов и СРБ, и низким уровнем ХС ЛПВП. Примечательно, что в многомерной модели ожирение у женщин не было значимо связано с повышенной ЧСС, а курение и потребление алкоголя вообще не вошло в модель (табл. 3).

## Обсуждение

Полученные нами ассоциации в основном подтверждаются предыдущими зарубежными исследованиями, однако, подобного анализа популяционных

данных в нашей стране представлено не было, при этом некоторые ассоциации представляются особенно интересными.

В исследовании выявлены значимые отрицательные ассоциации повышенной ЧСС и ИМ только у мужчин, что, возможно, связано с большей частотой приема ББ. Действительно, в промежуточном анализе было показано, что повышенная частота ЧСС у мужчин с ИМ выявлялась значимо реже при приеме ББ (анализ не вошел в публикацию). У женщин не обнаружено значимых ассоциаций с ИМ, но тенденции, в отличие от мужчин, положительные. Иными словами, у мужчин с ИМ реже встречается повышенная ЧСС, у женщин, напротив, наличие заболевания характеризуется увеличением распространенности повышенной ЧСС. Возможно, это наблюдалось потому, что, по данным российских исследований, женщинам, например, реже выполняются коронарное шунтирование и стентирование [13,14], хотя следует иметь в виду, что выраженность атеросклероза у женщин наступает примерно на 10 лет позднее, чем у мужчин.

Тем не менее, ассоциации между повышенной ЧСС и ИБС, в частности ИМ, как показывают результаты исследований, приводят к неблагоприятным исходам, что должно учитываться при назначении терапии.

**Table 3. Results of the analysis of associations between increased heart rate and risk factors separately for men and women (standardized by age, region of residence and other indicators selected in a multifactorial model)**

**Таблица 3. Результаты анализа ассоциаций между повышенной ЧСС и факторами риска отдельно для мужчин и женщин, стандартизованных по возрасту, региону проживания и другим показателям, отобранных в многофакторную модель**

Параметр	Мужчины			Женщины		
	ОШ	95% ДИ	р	ОШ	95% ДИ	р
Среднее образование	1,24	1,10; 1,40	0,0006			
Житель села	1,22	1,04; 1,42	0,0130	1,14	1,02; 1,28	0,0169
Никогда не курил	1,21	1,03; 1,42	0,0256			
Курит сейчас	1,90	1,63; 2,21	0,0001			
Не употреблял алкоголь в течение года	1,18	1,02; 1,37	0,0307			
ХС ЛПВП ≤1/1,2				1,22	1,09; 1,36	0,0003
Ожирение	1,27	1,10; 1,45	0,0005	1,05	0,95; 1,16	0,3832
Триглицериды ≥1,7 ммоль/л	1,26	1,11; 1,43	0,0004	1,15	1,03; 1,28	0,0106
СРБ ≥3 мг/л	1,27	1,04; 1,56	0,0215	1,45	1,27; 1,65	0,0001
Глюкоза крови ≥7 ммоль/л	1,96	1,58; 253	0,0001	1,61	1,32; 1,96	0,0001
Сахарный диабет в анамнезе				1,23	0,99; 1,51	0,0555
АГ без приема АГП	2,58	2,24; 2,97	0,0001	2,03	1,79; 2,30	0,0001
АГ без контроля АД	2,24	1,88; 2,67	0,0001	1,75	1,55; 1,98	0,0001
ИМ в анамнезе	0,54	0,35; 0,83	0,0050			
Тревога				1,16	1,06; 1,27	0,0016
Референсные переменные: образование ниже среднего, житель города, бросил(а) курить, употреблял алкоголь мало, нормальное АД, отсутствие ожирения и тревоги, триглицериды <1,7 ммоль/л, СРБ <3 мг/л, глюкоза крови <7,0 ммоль/л, отсутствие ИМ, сахарного диабета						
ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, СРБ – С-реактивный белок, АГ – артериальная гипертония, АД – артериальное давление, ИМ – инфаркт миокарда						

Основными причинами развития тахикардии являются, по мнению большинства исследователей, нарушения автономной нервной системы, в частности, повышение симпатической и снижение парасимпатической активности [15], которые в первую очередь способствуют развитию метаболических и гемодинамических нарушений. В представленном исследовании также наиболее существенные ассоциации были получены между ЧСС и АД. При этом повышение ЧСС при повышенном АД выявлялось более чем в 2 раза чаще, чем у лиц с нормальным АД и больных АГ, достигших целевых уровней. Так, Palatini (2011) показал, что частота ЧСС > 80 уд./мин. в популяции пациентов с АГ может достигать 30% [16]. В нашем исследовании найдены также ассоциации с повышенным уровнем глюкозы и повышенным уровнем ТГ ( $p=0,0001$ ). Авторы некоторых одномоментных исследований [17-20] также сообщили о связи между тахикардией и метаболическими факторами.

В последние годы получены новые данные проспективных исследований. Так, результаты польского проспективного исследования показали положительные ассоциации ЧСС с АГ, ожирением и СД, что рассматривается как непрямое подтверждение вклада автономной нервной системы в патогенез этих заболеваний. В этом же исследовании наблюдали положительные связи ЧСС с СРБ и курением [21]. Японские авторы в проспективном 20-летнем исследовании показали положительное влияние повышенной ЧСС на развитие ожирения и СД [22]. Нами также получена положительная зависимость между повышенным уровнем СРБ, курением мужчин и повышенной ЧСС, а также между повышенным уровнем СРБ и ЧСС > 80 уд./мин – у женщин.

## Ограничение исследования

Одномоментный характер исследования не позволяет оценить причинно-следственные отношения между повышенной ЧСС и развитием осложнений.

## Заключение

За последние два десятилетия были представлены доказательства того, что ЧСС в покое может быть мар-

кером риска или даже фактором риска ССЗ и смертности. Крупные эпидемиологические исследования подтвердили результаты ранее проведенных исследований о том, что ЧСС является независимым предиктором смертности от ССЗ и всех причин, при этом на каждые 20 уд/мин увеличения ЧСС смертность увеличивается от 30% до 50%. Эти ассоциации являются независимыми от других основных факторов риска развития атеросклероза, что дает основания полагать, что ЧСС не просто предсказывает результат, но что повышенная ЧСС может быть истинным сердечно-сосудистым фактором риска [23,24,25]. Полученные нами результаты свидетельствуют о широком диапазоне показателей, ассоциированных с повышенной ЧСС, что дает основание для более детального изучения этих взаимосвязей, и решения вопроса, является ли ЧСС фактором или маркером риска развития неблагоприятных исходов.

**Конфликт интересов.** Публикация статьи поддержана компанией Сервье, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

**Disclosures.** The publication of the article is supported by Servier, but it did not affect own opinion of the authors.

## Участники исследования ЭССЕ-РФ, соавторы статьи:

Москва – Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е., Имаева А.Э., Капустина А.В., Концевая А.В., Муромцева Г.А., Оганов Р.Г., Суворова Е.И., Худяков М.Б.; Владивосток – Мокшина М.В., Невзорова В.А., Родионова Л.В., Шестакова Н.В.; Волгоград – Ледяева А.А., Чумачек Е.В.; Вологда – Ильин В.А., Калашников К.Н., Калачикова О.Н., Попов А.В.; Воронеж – Бабенко Н.И., Бондарцов Л.В., Фурменко Г.И.; Иваново – Романчук С.В., Шутемова Е.А.; Красноярск – Данилова Л.К., Евсюков А.А., Косинова А.А., Петрова М.М., Руф Р.Р., Топольская Н.В., Шабалин В.В.; Оренбург – Басырова И.Р., Лопина Е.А.; Самара – Гудкова С.А., Черепанова Н.А.; Санкт-Петербург – Баранова Е.И. Конради А.О., Шляхто Е.В.; Томск – Карпов Р.С., Кавешников В.С., Серебрякова В.Н.; Тюмень – Медведева И.В., Сторожок М.А., Шалаев С.В.; Кемерово – Артамонова Г.В., Барбараши О.Л., Виниченко Т.А., Данильченко Я.В., Муллерова Т.А., Максимов С.А., Табакаев М.В.

## References / Литература

- Levine H. Rest heart rate and life expectancy. J Am Coll Cardiol. 1997;30:1104-06. DOI: 10.1016/S0735-1097(97)00246-5.
- Custodis F, Schirmer S.H., BaumhKkel M., et al. Vascular pathophysiology in response to increased heart rate. J Am Coll Cardiol. 2010;56:1973-83. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.014.
- Kannel W.B., Kannel C., Paffenbarger Jr R.S., Cupples L.A. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. Am Heart J. 1987;113:1489-94.
- Gillman M.W., Kannel W.B., Belanger A., D'Agostino R.B. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. Am Heart J. 1993;125:1148-54.
- Diaz A., Bourassa M.G., Guertin M.C., Tardif J.C. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. Eur Heart J. 2005;26:967-74. DOI: 10.1093/euroheartj/ehi190.
- Bohm M., Swedberg K., Komajda M., et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2010;376:886-94. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61259-7.
- Reil J.C., Custodis F., Swedberg K., et al. Heart rate reduction in cardiovascular disease and therapy. Clin Res Cardiol. 2011;100:11-9. DOI: 10.1007/s00392-010-0207-x.
- Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. Am Heart J. 1991;121:1244-63.
- Fox K., Borer J.S., Camm A.J., et al. Resting heart rate in cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol. 2007;50:823-30. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.04.079
- Shaper A., Wannamethee G., Macfarlane P., Walker M. Heart rate, ischaemic heart disease and sudden death in middle-aged British men. Br Heart J. 1993;70:49-55.

***Heart Rate and its Association with Risk Factors***  
***Частота сердечных сокращений и ее ассоциации с факторами риска***

11. Fox K., Ford I., Steg P.G., et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372:817-21. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61171-X.
12. Mareev V.Yu., Danielyan M.Yu., Belenkov Yu.N. Effect of therapy on prognosis and survival of patients with chronic heart failure. *Russkij Medicinskij Zhurnal.* 1999;2:9. (In Russ.) [Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. Влияние терапии на прогноз и выживаемость больных с хронической сердечной недостаточностью. *Русский Медицинский Журнал.* 1999;2:9.]
13. Karrov Yu.A., Deev AD. The program ALTERNATIVA - investigation of antianginal efficacy and tolerability of Coraxan (ivabradine) and assessment of quality of life in patients with stable angina: results of an epidemiology stage. *Kardiologija.* 2008;5:30-35. (In Russ.) [Карпов Ю.А., Деев А.Д. Программа АЛЬТЕРНАТИВА – исследование антиангиальной активности и переносимости кораксана (ивабрадина) и оценка качества жизни пациентов со стабильной стенокардией: результаты эпидемиологического этапа. *Кардиология.* 2008;5:30-35.]
14. Shalnova S.A., Oganov R.G., Steg Ph.G., Ford I. Participants of Clarify registry. Coronary artery disease in Russia. Today's reality evidenced by international Clarify registry. *Kardiologija.* 2013;8:53:28-33. (In Russ.) [Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Стэг Ф.Г., Форд И. От имени участников регистра CLARIFY. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY. *Кардиология.* 2013;8:53:28-33.]
15. Custodis F., Shirmer S.H., Baumhakel M. et al. Vascular pathophysiology in response to increased heart rate. *Am J Cardiol.* 2011;56:1983-93. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.014
16. Palatini P. Role of Elevated Heart Rate in the Development of Cardiovascular Disease in Hypertension. *Hypertension.* 2011;58:745-50. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173104
17. Julius S., Jamerson K. Sympathetics, insulin resistance and coronary risk in hypertension: the 'chicken-and-egg' question. *J Hypertens.* 1994;12: 495-502.
18. Brunner E.J., Hemingway H., Walker B.R., et al. Adrenocortical, autonomic, and inflammatory causes of the metabolic syndrome: nested case-control study. *Circulation.* 2002;106:2659-65. doi: 10.1161/01.CIR.0000038364.26310.BD
19. Mancia G., Bombelli M., Corrao G., et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) Study. *Hypertension.* 2007;49:40-7. DOI: 10.1161/01.HYP.0000251933.22091.24
20. Mancia G., Bousquet P., Elghozi J.L., et al. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens.* 2007;25:909-20. DOI: 10.1097/JHH.0b013e328048d004
21. Piwońska A., Piotrowski W., Broda G., et al. The relationship between resting heart rate and atherosclerosis risk factors. *Kardiol Pol.* 2008;66:10:1069-75.
22. Shigetoh Y., Adachi H., Yamagishi S., et al. Rate May Predispose to Obesity and Diabetes Mellitus: 20-Year Prospective Study in a General Population. *Am J Hypertens.* 2009;22:151-55. doi: 10.1038/ajh.2008.331.
23. Orso F., Baldasseroni S., Maggioni A.P. Heart rate in coronary syndromes and heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;52:38-45. doi: 10.1016/j.pcad.2009.05.006.
24. Palatini P., Julius S. Elevated heart rate: a major risk factor for cardiovascular disease. *Clin Exp Hypertens.* 2004;26:637-44.
25. Shalnova S.A., Deev A.D., Kapustina A.V., et al. Body weight and its contribution to mortality from cardiovascular diseases and all causes among the Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(1):44-8. (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д., Капустина А.В., и др. Масса тела и ее вклад в смертность от сердечнососудистых заболеваний и всех причин среди российского населения. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* 2014;13(1):44-8.]

**About the Authors:**

**Svetlana A. Shalnova** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Epidemiology 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

**Olga A. Belova** – Deputy Chief Doctor, Ivanovo Regional Cardiology Clinic

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

**Dmitry V. Duplyakov** – MD, PhD, Professor, Deputy Chief Doctor, Samara Region Clinical Cardiology Hospital

**Alexey Yu. Efanov** – MD, PhD, Assistant, Chair of Hospital Therapy, Tyumen State Medical University

**Elena V. Indukaeva** – MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

**Natalia V. Kulakova** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University

**Roman A. Libis** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy with Course of Clinical Pharmacology, Orenburg State Medical University

**Sergey V. Nedogoda** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy and Endocrinology, Vice-Chancellor for Clinical Programs, Volgograd State Medical University

**Oksana P. Rotar** – MD, PhD, Head of Laboratory of Epidemiology of Hypertension, Almazov National Medical Research Center

**Georgiy V. Tolparov** – MD, Post-Graduate Student, Chair of Internal Medicine, North Ossetia State Medical Academy

**Irina A. Trubacheva** – MD, PhD, Head of Department of Population Cardiology with Group of Scientific and Medical Information, Patenting and International Relations, Research Institute for Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences

**Tatyana M. Chernykh** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy and Endocrinology, Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko

**Alexandra A. Shabunova** – PhD (in Economics), Professor, Deputy Director, Institute of Socio-Economic Development of Territories, Russian Academy of Sciences

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

**Сведения об авторах:**

**Шальнова Светлана Анатольевна** – д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦПМ

**Деев Александр Дмитриевич** – к.ф.-м.н., руководитель лаборатории биостатистики, НМИЦПМ

**Белова Ольга Анатольевна** – зам. главного врача Ивановского областного кардиодиспансера

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

**Дупляков Дмитрий Викторович** – д.м.н., профессор, зам. главного врача Самарского областного клинического кардиологического диспансера, профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии ИПО Самарского ГМУ

**Ефанов Алексей Юрьевич** – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии, ТюмГМА

**Индукава Елена Владимировна** – к.м.н., с.н.с., лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

**Кулакова Наталья Валентиновна** – к.м.н., доцент, кафедра терапии и инструментальной диагностики, Тихоокеанский государственный медицинский университет

**Либис Роман Аронович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом клинической фармакологии, Оренбургский ГМУ

**Недогода Сергей Владимирович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и эндокринологии, факультет усовершенствования врачей, проректор по лечебной работе, Волгоградский ГМУ

**Ротарь Оксана Петровна** – к.м.н., зав. лабораторией эпидемиологии артериальной гипертензии НМИЦ им. В.А. Алмазова

**Толпаров Георгий Валерьевич** – аспирант, кафедра внутренних болезней, СОГМА

**Трубачева Ирина Анатольевна** – д.м.н., руководитель отделения популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН

**Черных Татьяна Михайловна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии, Воронежский ГМУ им. Н.Н.Бурденко

**Шабунова Александра Анатольевна** – д.экон.н., профессор, зам. директора, Вологодский институт социально-экономического развития территорий РАН

**Бойцов Сергей Анатольевич** – д.м.н., член-корр. РАН, профессор, директор Национального медицинского исследовательского центра кардиологии

# СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

## Оценка динамики качества догоспитальной терапии больных с острым коронарным синдромом за прошедшие годы: сравнение регистров ЛИС-1 и ЛИС-3

Юлия Викторовна Семенова<sup>1\*</sup>, Александр Васильевич Загребельный<sup>1</sup>,  
Наталья Петровна Кутишенко<sup>1</sup>, Моисей Львович Гинзбург<sup>2</sup>,  
Сергей Юрьевич Марцевич<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины  
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

<sup>2</sup> Люберецкая районная больница №2  
Россия, 140006, Люберцы, Октябрьский проспект, 338

**Цель.** Оценить, используя данные регистра ЛИС-3, как за последние годы изменилось качество догоспитальной терапии пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

**Материал и методы.** Использованы данные госпитальных регистров острого коронарного синдрома ЛИС-3 (2013-2015 гг., n=397) и острого инфаркта миокарда ЛИС-1 (2005-2007 гг., n=1133). Для оценки качества получаемой пациентами терапии на догоспитальном этапе учитывался прием отдельных групп препаратов, рекомендованных действующими на момент проведения исследования клиническими рекомендациями для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

**Результаты.** В регистре ЛИС-3 по сравнению с регистром ЛИС-1 несколько чаще на догоспитальном этапе пациенты получали основные препараты, влияющие на прогноз ССЗ – антиагреганты (23,2% против 15,7%; p<0,01) и статины (4,9% против 2%; p<0,01), однако частота их назначения в целом оставалась низкой. Частота приема пациентами препаратов других групп была сопоставима для регистров ЛИС-1 и ЛИС-3 ( $p>0,05$ ). Качество догоспитальной терапии пациентов регистра ЛИС-3 значимо не различалось между выжившими и умершими в стационаре пациентами как во всем регистре ( $p>0,05$ ), так и среди пациентов с диагностированной ишемической болезнью сердца в анамнезе ( $p>0,05$ ).

**Заключение.** Отмечено незначительное улучшение качества догоспитальной терапии больных с ОКС, в основном за счет более частого использования антиагрегантов и статинов. Возможно, это является следствием плохого выявления начальных форм ишемической болезни сердца, а также недооценки значимости коррекции факторов риска, как со стороны больных, так и со стороны врачей.

**Ключевые слова:** регистр, острый коронарный синдром, качество догоспитальной терапии.

**Для цитирования:** Семенова Ю.В., Загребельный А.В., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л., Марцевич С.Ю. Оценка динамики качества догоспитальной терапии больных с острым коронарным синдромом за прошедшие годы: сравнение регистров ЛИС-1 и ЛИС-3. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2017;13(6):827-834. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-827-834

### Assessment of Changes in Quality of Prehospital Treatment of Patients with Acute Coronary Syndrome in the Last Few Years:

#### LIS-1 vs LIS-3 Registries

Yulia V. Semenova<sup>1</sup>, Alexander V. Zagrebelnyy<sup>1</sup>, Natalia P. Kutishenko<sup>1</sup>, Moisey L. Ginzburg<sup>2</sup>, Sergey Yu. Martsevich<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Lyubertsy District Hospital №2. Oktyabrskiy prospect. 338, Lyubertsy, Moscow Region, 140006 Russia

**Aim.** To assess the changes in prehospital treatment of patients with acute coronary syndrome during the last years on the basis of the LIS-3 registry data.

**Material and methods.** Data of acute coronary syndrome hospital registry LIS-3 (2013-2015, n=397) and acute myocardial infarction hospital registry LIS-1 (2005-2007, n=1133) were used. To assess quality of prehospital treatment the fact of taking specific pharmacological groups of medications for primary and secondary cardiovascular diseases prevention was taken into consideration.

**Results.** Patients in the LIS-3 registry, in comparison with patients in the LIS-1 registry, more often took antiplatelet drugs (23.2% vs 15.7%, respectively; p<0.01) and statins (4.9% vs 2%, respectively; p<0.01). However, in general, the frequency of prescribing these groups of medications remained low. The use of medications of other pharmacological groups was comparable in patients of LIS-1 and LIS-3 registries ( $p>0.05$ ). The quality of prehospital treatment did not differ significantly in survived and deceased patients of LIS-3 registry ( $p>0.05$ ).

**Conclusion.** Only slight improvement in the quality of prehospital therapy in patients with acute coronary syndrome was revealed, mainly due to more frequent use of antiplatelet drugs and statins. It may be explained by poor detection of early forms of ischemic heart disease and underestimation of the importance of risk factors correction, both on the part of patients and on the part of physicians.

**Keywords:** registry, acute coronary syndrome, quality of prehospital treatment.

**For citation:** Semenova Y.V., Zagrebelny A.V., Kutishenko N.P., Ginzburg M.L., Martsevich S.Y. Assessment of Changes in Quality of Prehospital Treatment of Patients with Acute Coronary Syndrome in the Last Few Years: LIS-1 vs LIS-3 Registries. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(6): 827-834. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-827-834

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

Received / Поступила: 06.10.2017

Accepted / Принята в печать: 19.10.2017

Качество получаемой медикаментозной терапии является одной из важнейших составляющих, влияющих на течение и исход сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности, ишемической болезни сердца (ИБС).

Качество первичной и вторичной лекарственной профилактики ССЗ с позиций доказательной медицины отражено в современных клинических рекомендациях [1-3].

Однако целый ряд наблюдательных исследований, в том числе проведенных в рамках регистров, демонстрирует, что получаемая пациентами терапия часто оказывается не соответствующей современным рекомендациям [4-6].

В рамках госпитального регистра острого инфаркта миокарда (ИМ) ЛИС-1 (2005-2007 гг.), проводимого на базе трех скоропомощных больниц Люберецкого района, наряду с изучением характеристик пациентов с ИМ, частоты наличия у них в анамнезе ССЗ и факторов риска ССЗ, было оценено качество догоспитальной терапии, а также ее связь с исходами заболевания. В целом обращала на себя внимание низкая частота приема пациентами отдельных групп лекарственных препаратов, использующихся для первичной и вторичной профилактики ССЗ до развития у них ИМ [6].

После активного внедрения в практику интервенционных методов лечения в одном из стационаров (Люберецкой районной больнице №2) в продолжение данного регистра в ноябре 2013 г. был создан регистр острого коронарного синдрома (ОКС) ЛИС-3. Поскольку регистр ЛИС-3 фактически является продолжением регистра ЛИС-1, было решено сравнить, как изменилось за прошедшие годы качество догоспитальной терапии пациентов.

Цель данной работы: оценить, как изменилось за последние годы качество догоспитальной терапии пациентов с ОКС, используя данные регистра ЛИС-3.

## Материал и методы

Госпитальный регистр острого ИМ ЛИС-1 (2005-2007 гг., n=1133) проводился на базе трех стационаров Люберецкого района [7]. 172 пациента (15,2%)

умерли в стационаре. Данные о пациентах были получены из архива историй болезней и внесены в «Карты больного с острым ИМ, поступившего в стационар».

Регистр ЛИС-3 проводится на базе Люберецкой районной больницы №2 (г. Люберцы) с ноября 2013 г. В данную часть исследования были включены пациенты (n=397), проживающие в Москве и Московской области, которые были госпитализированы в стационар с 01.11.2013 г. по 31.07.2015 г. с направительным диагнозом ОКС. Установление окончательного диагноза в стационаре происходило с учетом данных объективного обследования, электрокардиографического и эхокардиографического исследований, уровня кардиоспецифических маркеров острого ИМ. Критерием исключения была высокая вероятность невозможности отслеживания жизненного статуса пациентов на удаленном этапе (проживание за пределами Москвы и Московской области, отказ от подписания информированного согласия). В стационаре умерло 19,4% пациентов (77/397).

В отличие от регистра ЛИС-1, являющегося ретроспективным регистром, где информация о догоспитальной терапии пациентов получалась из историй болезней, ЛИС-3 является проспективным регистром. Перед началом его проведения была поставлена задача получить более точную оценку догоспитальной терапии пациентов. Для выполнения этой задачи в отделе профилактической фармакотерапии ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России специально для регистра ЛИС-3 была разработана «Карта больного, включенного в регистр по ОКС», содержащая опросник, который заполнялся врачами со слов пациентов, и раздел для внесения данных из историй болезней (Приложение 1). Вопросы Карты включают данные об анамнезе жизни, заболевания, факторах риска ССЗ, частоте посещения врачей лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) и сроках последнего визита, получаемой до развития ОКС терапии с указанием доз препаратов.

Для оценки качества получаемой пациентами на догоспитальном этапе терапии учитывался факт приема отдельных групп препаратов, рекомендован-

**Приложение 1**

ФГБУ «ГНИЦ ПМ» МЗ РФ.	МУЗ «Люберецкая районная больница №2».	
<b>КАРТА БОЛЬНОГО, ВКЛЮЧЕННОГО В РЕГИСТР ПО ОСТРОМУ КОРОНАРНОМУ СИНДРОМУ</b>		
<b>Паспортные данные</b>		
ФИО _____	Дата рождения - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
	Число <input type="text"/> Месяц <input type="text"/> Год <input type="text"/>	
Телефоны: пациента - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ; родств-ков - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
Адрес проживания - _____		
Дата госпитализации в стационар - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	ФИО врача - _____ (заполняющего данную карту)	
Число <input type="text"/> Месяц <input type="text"/> Год <input type="text"/>		
<b>Общие данные</b>		
Пол - <input type="checkbox"/> - Муж; <input type="checkbox"/> - Жен.	Рост - <input type="text"/> <input type="text"/> см.	Вес - <input type="text"/> <input type="text"/> кг.
Образование – <input type="checkbox"/> - Начальное;	<input type="checkbox"/> - Неполное профессиональное;	<input type="checkbox"/> - Высшее;
<input type="checkbox"/> - Неполное среднее ;	<input type="checkbox"/> - Среднее профессиональное;	<input type="checkbox"/> - Учёная степень;
<input type="checkbox"/> - Среднее;	<input type="checkbox"/> - Неоконченное высшее;	<input type="checkbox"/> - Нет данных.
Семейное положение - <input type="checkbox"/> - Женат/замужем; <input type="checkbox"/> - Холост/Не замужем; <input type="checkbox"/> - Разведен(-а);		
	<input type="checkbox"/> - Вдовец/вдова; <input type="checkbox"/> - Гражданский брак.	
Работает - <input type="checkbox"/> - Нет; <input type="checkbox"/> - Да; <input type="checkbox"/> - Нет данных.	Пенсионер - <input type="checkbox"/> - Нет; <input type="checkbox"/> - Да; <input type="checkbox"/> - Нет данных.	
Наблюдается у врача по поводу сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) –		
<input type="checkbox"/> - Нет; <input type="checkbox"/> - 1 раз в год и чаще; <input type="checkbox"/> - Реже 1 раза в год ;	<input type="checkbox"/> - Нет данных.	
Наблюдается в медучреждении – <input type="checkbox"/> - Поликлиника по м/ж ; <input type="checkbox"/> - Ведомственное ; <input type="checkbox"/> - Научный центр;		
<input type="checkbox"/> - Платное; <input type="checkbox"/> - Другое; <input type="checkbox"/> - Не наблюдается; <input type="checkbox"/> - Нет данных.		
Последнее обращение к врачу до госпитализации по поводу сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ):		
<input type="checkbox"/> - Менее 1 года; <input type="checkbox"/> - 1- 2 года; <input type="checkbox"/> - Более 2 лет; <input type="checkbox"/> - Не обращался; <input type="checkbox"/> - Нет данных.		
<b>Факторы риска</b>		
Курение – <input type="checkbox"/> - Не курит; <input type="checkbox"/> - Курит ; <input type="checkbox"/> - Отказ от курения; <input type="checkbox"/> - Нет данных.		
Низкая физ. активность (ходьба < 30 мин в день < 5 дней в нед.) - <input type="checkbox"/> - Нет ; <input type="checkbox"/> - Да; <input type="checkbox"/> - Нет данных.		
Отягощенная наследст-сть по ССЗ (муж. до 55 лет, жен. до 60 лет) - <input type="checkbox"/> - Нет; <input type="checkbox"/> - Да; <input type="checkbox"/> - Нет данных.		
<b>Заболевания в анамнезе</b>		
Перенесенные сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) -		
<input type="checkbox"/> - Нет;	<input type="checkbox"/> - АГ (ГБ);	<input type="checkbox"/> - Пороки сердца;
<input type="checkbox"/> - Инфаркт миокарда;	<input type="checkbox"/> - ДКМП;	<input type="checkbox"/> - Наруш. серд. ритма (включая ФП);
<input type="checkbox"/> - ИБС;	<input type="checkbox"/> - ГКМП;	<input type="checkbox"/> - Другое.
<input type="checkbox"/> - Стенокардия;	<input type="checkbox"/> - Миокардит;	<input type="checkbox"/> - Нет данных.
Сопутствующие заболевания –		
<input type="checkbox"/> - Нет;	<input type="checkbox"/> - Дислипидемия;;	<input type="checkbox"/> - Заболевания щитовидной железы;
<input type="checkbox"/> - Мозговой инсульт;	<input type="checkbox"/> - Заболевания почек;	<input type="checkbox"/> - ТЭЛА, тромбоэмболии сосудов;
<input type="checkbox"/> - ТИА;	<input type="checkbox"/> - Анемия;	<input type="checkbox"/> - Другие;
<input type="checkbox"/> - Сахарный диабет;	<input type="checkbox"/> - Хр. заболевания легких;	<input type="checkbox"/> - Нет данных.
Заболевания ЖКТ и гепато-билиарной системы–		
<input type="checkbox"/> - Нет ; <input type="checkbox"/> - Хр. панкреатит; <input type="checkbox"/> - ЖКБ, холецистэкт.;	<input type="checkbox"/> - Язвенная болезнь;	
<input type="checkbox"/> - Гепатит ; <input type="checkbox"/> - Холецистит; <input type="checkbox"/> - Эрозивн. гастрит;	<input type="checkbox"/> - Другие.	
<b>Интервенционные методы в анамнезе</b>		
Коронароангиография – <input type="checkbox"/> - Нет; <input type="checkbox"/> - Да. Дата исслед. - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Месяц <input type="text"/> Год <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> - Нет данных.
Стенозы коронарных артерий при последнем исследовании (стенозы артерий $\geq$ 70%, ствол ЛКА $\geq$ 50%)		
<input type="checkbox"/> - Нет (0); <input type="checkbox"/> - Да (1); <input type="checkbox"/> - Нет данных.		
Баллонная ангиопластика и стентирование – <input type="checkbox"/> - Нет; <input type="checkbox"/> - Да. Операция ОКШ – <input type="checkbox"/> - Нет ; <input type="checkbox"/> - Да.		
Госпитализация - <input type="checkbox"/> - По «Скорой»; <input type="checkbox"/> - По направлению поликлиники; <input type="checkbox"/> - «Самотеком»;		
<input type="checkbox"/> - Перевод из другого отделения; <input type="checkbox"/> - Перевод из другого стационара.		
Госпитализация от начала болевого приступа - - До 2 часов; - До 1 суток; - Более 1 суток.		

### Диагноз

Направительный диагноз -  - Стенокардия;  - Нест. стенокардия;  - ОКС без ↑ST;  - ОКС с ↑ST;  - Острый инфаркт миокарда;  - Другое ССЗ ;  - Другое заболевание.

Диагноз при поступлении - - Стенокардия; -Нест. стенокардия; -ОКС без ↑ST; -ОКС с ↑ST;  - Острый инфаркт миокарда;  - Другое ССЗ ;  - Другое заболевание.

Принимал ли пациент какую-либо терапию по поводу ССЗ до госпитализации -  - Нет;  - Да.

#### **Лекарственные препараты, принимаемые пациентом до госпитализации**

№	Группа	Название препарата (патентованное)	Доза (мг/сут) *	Нежелательные явления

#### **ЗАПОЛНЯЮТСЯ ПРИ ВЫПИСКЕ БОЛЬНОГО**

Статус пациента:  - Умер;  - Выписан;  - Переведен;  - Другое.

#### **Если «Умер», то причина смерти -**

- |                          |                          |                          |                     |                          |                                      |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> | - Инфаркт миокарда;      | <input type="checkbox"/> | - Мозговой инсульт; | <input type="checkbox"/> | - Заболевания легких;                |
| <input type="checkbox"/> | - Другие болезни сердца; | <input type="checkbox"/> | - Онкология;        | <input type="checkbox"/> | - Острая коронарная недостаточность; |
| <input type="checkbox"/> | - Другие причины - _____ |                          |                     |                          |                                      |

Паталогоанатомическое вскрытие проводилось:  - Да;  - Нет;  - Нет данных.

#### **Если пациент жив. (заполняется при выписке)**

Диагноз при выписке -  - Стенокардия;  - Нестабильная стенокардия;  - Острый инфаркт миокарда;  - Другое ССЗ;  - Другое заболевание.

Если «Инфаркт миокарда», то -  - Q - ИМ;  - Не Q- ИМ.

Диагноз поставлен на основании -  - Клинических данных;  - ЭКГ;  - ЭхоКГ;  - Б/х анализов крови (КФК, КФК-МБ, АсТ, АлТ);  - Тропониновой пробы ;  - Другое.

Наличие осложнений ОКС -  - Да;  - Нет.      Если «Да», то укажите какие:

- Кардиогенный шок/коллапс;  - Нарушения ритма сердца;  - Острая левожелудочковая недостаточность;  - Нарушение проводимости;  - Синдром Дресслера.

КАГ(последняя госпитализация) -  - Да;  - Нет.      Если «Да», стенозы КА  $\geq$ 70%, ЛКА  $\geq$  50% -  - Да;  - Нет.

### Лечение

Лечение в стационаре -  - Тромболизис;  - КАГ+ЧКВ;  - Лекарственное.

#### **Лекарственные препараты, назначаемые пациенту в стационаре**

№	Группа	Название препарата (патентованное)	Доза (мг/сут) *	Нежелательные явления

#### **Лекарственные препараты, рекомендованные пациенту по поводу ССЗ после выписки из стационара**

№	Группа	Название препарата (патентованное)	Доза (мг/сут) *	Нежелательные явления

При выписке препараты каких, нижеуказанных групп были рекомендованы -  - Дезагреганты;

- Бета-блокаторы;  - Ингибиторы АПФ;  - Липидоснижающие препараты.

\* - при отсутствии данных о дозе препарата – ставить прочерк, при внесении данных о комбинированном лекарстве - указывать количество (т) таблеток в сутки, в остальных случаях – мг в сутки. Для препаратов с нежелательными явлениями при лечении ССЗ в графе Доза указать – «отменен».

ных действующими на момент проведения исследования клиническими рекомендациями для первичной и вторичной профилактики ССЗ.

Подробный сбор данных об анамнезе жизни, факторах риска ССЗ и качестве догоспитальной терапии умерших в стационаре пациентов ввиду тяжести их состояния при поступлении в стационар был затруднен (данные были получены для 50 пациентов из 77). Поэтому данные о таких больных были получены, преимущественно, из историй болезни.

Полученные данные обработаны в программе IBM SPSS Statistics 20, использовались стандартные методы описательной статистики: номинальные качественные показатели были представлены в абсолютных значениях и процентных отношениях от общего числа пациентов. Сравнение качественных показателей проводилось с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Сравнение качественных показателей малых выборок проводилось с помощью точного критерия Фишера. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В табл. 1 представлена частота приема пациентами регистров ЛИС-1 и ЛИС-3 отдельных групп лекарственных препаратов до развития у них референсного события.

В регистре ЛИС-3 по сравнению с регистром ЛИС-1 несколько чаще на догоспитальном этапе пациенты получали основные препараты, влияющие на прогноз ССЗ – антиагреганты и статины, но частота их назначения в целом оставалась низкой. Частота приема пациентами препаратов других групп – бета-адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II), блокаторов кальциевых каналов (БКК), диуретиков была сопоставима для регистров ЛИС-1 и ЛИС-3 (табл. 1).

Из табл. 2 следует, что качество догоспитальной терапии пациентов регистра ЛИС-3 достоверно не различалось между выжившими и умершими в стационаре пациентами.

**Table 1. Comparison of ambulatory therapy in patients in LIS-1 and LIS-3 registers**

**Таблица 1. Сравнение догоспитальной терапии пациентов регистров ЛИС-1 и ЛИС-3**

Препараты	ЛИС-1 (n=1133)	ЛИС-3 (n=397)	p <sup>1</sup>
Антиагреганты, n (%)	178 (15,7)	86 (23,2)	<0,01
Бета-адреноблокаторы, n (%)	243 (21,4)	93 (25,1)	>0,05
Ингибиторы АПФ/АРА II, n (%)	400 (35,3)	139 (37,6)	>0,05
Статины, n (%)	22 (2)	18 (4,9)	<0,01
БКК, n (%)	84 (7,4)	22 (5,9)	>0,05
Диуретики, n (%)	148 (13,0)	33 (8,9)	>0,05

<sup>1</sup>Использован критерий  $\chi^2$  Пирсона

АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II; БКК – блокаторы кальциевых каналов, АПФ - ангиотензинпревращающий фермент

**Table 2. Rate of use of certain groups of drugs in the prehospital stage among all patients in the LIS-3 registry (n=397)**

**Таблица 2. Частота применения отдельных групп препаратов на догоспитальном этапе среди всех пациентов регистра ЛИС-3 (n=397)**

Фармакологическая группа	Выжившие (n=320)	Умершие (данные получены для 50 человек из 77)	p
Антиагреганты, n (%)	75 (23,4)	11 (22,0)	0,823 <sup>1</sup>
Бета-адреноблокаторы, n (%)	81 (25,3)	12 (24,0)	0,842 <sup>1</sup>
Ингибиторы АПФ/АРА II, n (%)	123 (38,4)	16 (32,0)	0,382 <sup>1</sup>
Статины, n (%)	18 (5,6)	0	0,148 <sup>2</sup>
Антикоагулянты, n (%)	2 (0,6)	2 (4,0)	0,090 <sup>2</sup>
БКК, n (%)	17 (5,3)	5 (10,0)	0,192 <sup>1</sup>
Антиаритмические препараты, n (%)	3 (0,9)	0	1,000 <sup>2</sup>
Диуретики (кроме антагонистов альдостерона), n (%)	27 (8,4)	6 (12,0)	0,411 <sup>1</sup>
Антагонисты альдостерона, n (%)	5 (1,6)	1 (2,0)	0,584 <sup>2</sup>
Нитраты, n (%)	14 (4,4)	6 (12,0)	0,027 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Использован критерий  $\chi^2$  Пирсона; <sup>2</sup>использован точный критерий Фишера

АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II; БКК – блокаторы кальциевых каналов

**Table 3. Frequency of use of certain drug groups at the ambulatory stage in patients with history of coronary heart disease in the LIS-3 registry (n=143)**

**Таблица 3. Частота применения отдельных групп препаратов на догоспитальном этапе пациентов регистра ЛИС-3 с диагностированной ИБС в анамнезе (n=143)**

Препараты	Выжившие (n=112)	Умершие (данные получены для 22 человек из 31)	p
Антиагреганты, n (%)	51 (45,5)	10 (45,5)	0,994 <sup>1</sup>
Бета-адреноблокаторы, n (%)	50 (44,6)	9 (40,9)	0,747 <sup>1</sup>
Ингибиторы АПФ/АРА II, n (%)	56 (50,0)	8 (36,4)	0,242 <sup>1</sup>
Статины, n (%)	14 (12,5)	0	0,125 <sup>2</sup>
Антикоагулянты антикоагулянты, n (%)	1 (0,9)	2 (9,1)	0,070 <sup>2</sup>
БКК, n (%)	10 (8,9)	3 (13,6)	0,448 <sup>2</sup>
Антиаритмические препараты, n (%)	3 (2,7)	0	1,000 <sup>2</sup>
Диуретики (кроме antagonистов альдостерона), n (%)	10 (8,9)	3 (13,6)	0,448 <sup>2</sup>
Антигонисты альдостерона, n (%)	4 (3,6)	1 (4,5)	1,000 <sup>2</sup>
Нитраты, n (%)	13 (11,6)	3 (13,6)	0,727 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Использован критерий χ<sup>2</sup> Пирсона; <sup>2</sup>использован точный критерий Фишера

АРА II – антигонисты рецепторов ангиотензина II; БКК – блокаторы кальциевых каналов

Для более детальной оценки необходимости приема отдельных групп лекарственных препаратов пациентами до развития у них ОКС среди всех пациентов регистра ЛИС-3 были выделены пациенты с диагностированной ИБС в анамнезе. При сравнении догоспитальной терапии между выжившими и умершими в стационаре пациентами с диагностированной ИБС до ОКС также не было выявлено статистически значимых различий (табл. 3).

## Обсуждение

Догоспитальная терапия ОКС фактически отражает качество первичной (у больных без ИБС, но с факторами риска сердечно-сосудистых осложнений) и вторичной (у больных с ИБС, особенно у тех, кто ранее переносил ИМ) лекарственной профилактики. В исследовании ЛИС-1 было показано, что качество догоспитальной терапии может влиять на ближайший и отдаленный период жизни больного [8,9].

Чтобы оценить, как изменилось качество получаемой до развития ОКС терапии за прошедшие 8 лет на примере пациентов одного региона, было проведено сравнение частоты догоспитального приема отдельных групп лекарственных препаратов между пациентами регистров ЛИС-1 и ЛИС-3.

Регистр ЛИС-1 выявил, что на догоспитальном этапе только 15,7% пациентов получали антиагреганты, 2% получали статины, 35,3% – иАПФ, 21,4% – β-АБ. Такая терапия была зафиксирована при том, что 68,6% пациентов перед возникновением острого ИМ знали о наличии у себя ИБС, а 21,2% уже перенесли ИМ ранее [6]. Однако в регистре ЛИС-1, в отличие от регистра ЛИС-3, догоспитальная терапия рассматривалась не дифференцированно, то есть без

учета наличия или отсутствия диагностированной ИБС в анамнезе.

В регистре ЛИС-3 на догоспитальном этапе ИБС была диагностирована у 36% пациентов, а 18,4% больных переносили ИМ до референсного ОКС. Так же, как и регистр ЛИС-1, регистр ЛИС-3 показал низкий уровень приема пациентами основных препаратов, использующихся в соответствии с современными клиническими рекомендациями для первичной и вторичной профилактики ССЗ. Частота приема антиагрегантов и β-АБ на догоспитальном этапе составила 23,2% и 25,1%, соответственно. Как и регистре ЛИС-1, пациенты регистра ЛИС-3 на догоспитальном этапе реже всего получали статины (4,9%), а наиболее часто – иАПФ/АРА II (37,6%).

В регистре ЛИС-3 по сравнению с регистром ЛИС-1 отмечено только незначительное улучшение качества догоспитальной терапии больных с ОКС, в основном, за счет более частого использования антиагрегантов и статинов. Возможно, это является следствием плохого выявления начальных форм ИБС (стенокардия I-II ф.к.), а также недооценки значимости коррекции факторов риска как со стороны больных, так и со стороны врачей.

Ранее было продемонстрировано, что пациенты регистров ЛИС-1 и ЛИС-3 в целом были сопоставимы по возрасту, полу, наличию в анамнезе некоторых ССЗ (ИМ, артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, острое нарушение мозгового кровообращения). Пациенты регистра ЛИС-3 достоверно чаще имели в анамнезе сахарный диабет по сравнению с пациентами регистра ЛИС-1, а пациенты регистра ЛИС-1 значимо чаще имели в анамнезе диагностированную ИБС по сравнению с пациентами регистра

ЛИС-3 [10]. Возможно, различия в частоте выявляемости ИБС на догоспитальном этапе при схожей частоте ранее перенесенного ИМ в регистре ЛИС-3 по сравнению с регистром ЛИС-1 связаны с ухудшением амбулаторной диагностики субклинических форм атеросклероза и факторов риска ИБС на догоспитальном этапе.

Больничная летальность также была статистически сопоставима между пациентами обоих регистров (15,2% в регистре ЛИС-1 и 19,4% в регистре ЛИС-3) [10].

В регистре ЛИС-3 частота приема отдельных групп препаратов на догоспитальном этапе была сопоставима между выжившими и умершими в стационаре пациентами как среди всех пациентов регистра, так и среди пациентов с диагностированной ИБС в анамнезе, но из-за отсутствия данных для всех умерших пациентов регистра о получаемой ими на догоспитальном этапе терапии результаты сравнения являются, по-видимому, недостаточно информативными. Поэтому на основании этих данных нельзя утверждать, что догоспитальная терапия не влияла на смертельный исход в стационаре.

Сравнивая эти данные с данными регистра ЛИС-1, можно отметить, что результаты были похожи: догоспитальная терапия выживших и умерших пациентов регистра ЛИС-1 статистически достоверно различалась только по частоте приема пациентами  $\beta$ -АБ (23,9% для выживших и 16,8% для умерших). Выжившие и умершие пациенты регистра ЛИС-1 достоверно не различались по частоте догоспитального приема антиагрегантов, иАПФ, статинов, диуретиков и БКК [6].

Было показано, что по данным регистра ЛИС-1 риск госпитальной летальности снижался при приеме до развития референсного ИМ  $\beta$ -АБ, иАПФ [6-8]. В рамках регистра ЛИС-3 также оценивалось влияние

догоспитальной терапии на развитие ИМ как ближайшего исхода ОКС у выживших пациентов. Было показано, что прием антиагрегантов,  $\beta$ -АБ, нитратов пролонгированного действия и, с тенденцией к достоверности, статинов снижает риск развития ИМ как исхода ОКС у выживших на госпитальном этапе пациентов [11].

Таким образом, можно сделать вывод, что в целом за прошедшие 8 лет, несмотря на активную пропаганду первичной и вторичной профилактики ССЗ, более широкое использование новых методов обследования и лечения, внедрение новых клинических рекомендаций в практику, картина регистра – клинико-анамнестическая характеристика пациентов, получаемая ими на догоспитальном этапе терапия, ближайшие исходы заболевания – изменилась незначительно. Возможно, что низким качеством первичной и вторичной профилактики ИБС отчасти объясняются и практически не изменившиеся за это время цифры больничной летальности пациентов.

## **Заключение**

Отмечено только незначительное улучшение качества догоспитальной терапии больных с ОКС, в основном, за счет более частого использования антиагрегантов и статинов. Возможно, это является следствием плохого выявления начальных форм ИБС, а также недооценки значимости коррекции факторов риска как со стороны больных, так и со стороны врачей.

**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. Steg P.G., James S.K., Atar D., et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012;33(20):2569-619. doi: 10.1093/euroheartj/ehs215.
2. Roffi M., Patrono C., Collet J.P., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2015;37(3):267-315. doi: 10.1093/euroheartj/ehv320.
3. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949-3003. doi: 10.1093/euroheartj/eht296.
4. Yusuf S., Islam S., Chow C.K., et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet* (London, England). 2011;378(9798):1231-43. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61215-4.
5. Erlich A.D., Gratsiansky N.A. Treatment specifics and clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome and anaemia: RECORD registry results. *Russian Journal of Cardiology.* 2012;97(5):12-6 (In Russ.) [Эрлих А.Д., Гратянский Н.А. Особенности лечения и исходы у больных с острым коронарным синдромом и анемией. Результаты регистра РЕКОРД. Российский Кардиологический Журнал. 2012;97(5):12-6]. doi: 10.15829/1560-4071-2012-5-12-16.]
6. Martsevich S.Y., Ginzburg M.L., Kutishenko N.P., et al. The LIS study (Lyubertsy study of mortality in patients with acute myocardial infarction). Evaluation of the pharmacotherapy. Part 1. Treatment of patients before myocardial infarction and its influence on hospital mortality rate. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2012;8(5):681-4. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишено Н.П., и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарственной терапии: Часть 1. Как лечатся больные перед инфарктом миокарда, и как это влияет на смертность в стационаре. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2012;8(5):681-4]. doi: 10.20996/1819-6446-2012-8-5-681-684.]
7. Martsevich S.Y., Ginsburg M.L., Kutishenko N.P., et al. LIS Study (Lyubertsy Study of mortality in patients after acute myocardial infarction): the patients' portrait. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2011;10(6):89-93. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишено Н.П. и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда): портрет заболевшего. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2011;10(6):89-93].
8. Martsevich S.Y., Ginzburg M.L., Kutishenko N.P., et al. Lubertsy study of the mortality of patients who underwent an acute myocardial infarction (LIS): anamnestic factors determining death in a hospital. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2012; 11 (1): 45-8 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишено Н.П., и др. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ЛИС): анализ анамнестических факторов, определяющих смерть в стационаре. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2012;11(1):45-8].
9. Martsevich S.Y., Ginzburg M.L., Kutishenko N.P., et al. The Lyubertsy mortality study (LIS study): factors affecting the long-term prognosis of life after a heart attack. *Profilakticheskaja Medicina.* 2013; 16 (2): 32-8. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишено Н.П., и др. Люберецкое исследование смертности (исследование ЛИС): факторы, влияющие на отдаленный прогноз жизни после перенесенного инфаркта миокарда. Профилактическая Медицина. 2013;16(2):32-8].
10. Martsevich S.Y., Semenova Y.V., Kutishenko N.P., et al. LIS-3 register of the acute coronary syndrome: what has changed in a "portrait" of a patient and short-term outcomes of the disease compared to LIS-1 register. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(1):63-8. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Семенова Ю.В., Кутишено Н.П., и др. Регистр острого коронарного синдрома ЛИС-3: что изменилось за прошедшие годы в «портрете» больного и ближайших исходах заболевания в сравнении с регистром ЛИС-1. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(1):63-8]. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-1-63-68.
11. Semenova Y.V., Kutishenko N.P., Zagrebelny A.V., et al. Adherence to attendance at outpatient clinic, quality of prehospital therapy, and direct outcome of acute coronary syndrome: analysis within LIS-3 registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(4):430-4. (In Russ.) [Семенова Ю.В., Кутишено Н.П., Загребельный А.В., и др. Приверженность к посещению поликлиник и ближайшие исходы острого коронарного синдрома: исследование в рамках регистра ЛИС-3. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(4):430-4]. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-4-430-434.
12. Martsevich S.Y., Semenova Y.V., Kutishenko N.P., et al. Awareness of cardiovascular disease, its risk factors, and its association with attendance at outpatient clinics in acute coronary syndrome patients. *Integr Med Res.* 2017;6(3):240-4. doi: 10.1016/j.imr.2017.06.003.

### About the Authors:

**Julia V. Semenova** – MD, Post-Graduate Student, National Medical Research Center for Preventive Medicine  
**Alexander V. Zagrebelny** – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine  
**Natalia P. Kutishenko** – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory for Pharmacoepidemiological Studies, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine  
**Moisey L. Ginsburg** – MD, PhD, Head of Cardiology Department, Lyubertsy District Hospital №2  
**Sergey Yu. Martsevich** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

### Сведения об авторах:

**Семенова Юлия Викторовна** – аспирант, НМИЦПМ  
**Загребельный Александр Васильевич** – к.м.н., с.н.с., отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦПМ  
**Кутишенко Наталья Петровна** – д.м.н., зав. лабораторией фармакоэпидемиологических исследований, отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦПМ  
**Гинзбург Моисей Львович** – к.м.н., зав. кардиологическим отделением, Люберецкая районная больница №2  
**Марцевич Сергей Юрьевич** – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, НМИЦПМ

# ИННОВАЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

## Тиоловые изомеразы – возможная мишень для борьбы с тромбозами

Ирина Владимировна Грибкова<sup>1\*</sup>, Мария Вафаевна Давыдовская<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Центр клинических исследований и оценки медицинских технологий, Департамент здравоохранения г. Москвы. Россия, 121096, Москва, ул. Минская, 12 корп. 2

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова  
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Несмотря на то, что растет количество антитромботических агентов с подтвержденной клинической эффективностью, тромбозы остаются ведущей причиной смертности в развитых странах. Поэтому существует необходимость в разработке новых видов терапии с использованием альтернативных мишени компонентов свертывания крови на основе новых знаний о механизмах тромбообразования. Благодаря новым методам и подходам к исследованию этих механизмов в последнее время неожиданно было открыто, что в процессы тромбообразования вовлечены внеклеточные тиоловые изомеразы. Протеин дисульфид изомераза (ПДИ) выделяется из тромбоцитов и эндотелиальных клеток после активации и локализуется на поверхности мембранны. Учитывая роль ПДИ в регулировании как агрегации тромбоцитов, так и генерации фибрина *in vivo*, обсуждается возможность использования ПДИ в качестве антитромботической мишени. Тогда как большинство существующих антитромботических средств направлены либо против агрегации тромбоцитов, либо против активации плазменного свертывания, ингибиторы ПДИ имеют потенциал для предупреждения тромбозов в условиях патологической активации обоих путей, вовлеченных в сложные тромботические заболевания, такие как инфаркт миокарда и тромбозы, связанные с онкологическими заболеваниями. В обзоре рассмотрены последние данные о роли ПДИ в формировании тромба, основные мишени и механизмы действия, а также ингибиторы ПДИ как кандидаты на новый класс антитромботической терапии с антиагрегантной и антикоагулантной активностью для предотвращения тромбообразования в организме человека.

**Ключевые слова:** тромбозы, антитромботические средства, тиоловые изомеразы

**Для цитирования:** Грибкова И.В., Давыдовская М.В. Тиоловые изомеразы – возможная мишень для борьбы с тромбозами. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(6):835-840. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-835-840

### Thiol Isomerases – a Possible Target for Thrombosis Control

Irina V. Gribkova<sup>1\*</sup>, Marya V. Davydovskaya<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment Centre, Moscow Department of Healthcare  
Minskaya ul. 12-2, Moscow, 121096 Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University  
Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

While there are an increasing number of antithrombotic agents with demonstrated clinical efficacy, thrombosis remains the leading cause of mortality in developed countries. Therefore, there is a need further development of therapies targeting alternative components of the blood clotting mechanism, based on new knowledge about the mechanisms of thrombus formation. Recently, among several unexpected findings of new methods and approaches to the study of these mechanisms it was discovered that protein disulfide isomerase (PDI) serves an essential role in the processes of thrombus formation. PDI is secreted by platelets and endothelial cells following activation and localizes to the membrane surface. Given the role of PDI in regulating both platelet aggregation and fibrin generation *in vivo*, the possibility of using PDI as an antithrombotic target is discussed. While most antithrombotic target either platelet or coagulation activation, PDI inhibitors have the potential to prevent thrombosis in conditions with pathologic activation of both pathways as implicated in complex thrombotic disorders such as myocardial infarction and cancer associated thrombosis. This review considers what is known about the role of PDI in thrombus formation, main targets and mechanisms of action, as well as PDI inhibitors, as candidates for a new class of antithrombotic agents with both antiplatelet and anticoagulant properties to prevent thrombosis in humans.

**Keywords:** thrombosis, antithrombotic agents, thiol isomerases.

**For citation:** Gribkova I.V., Davydovskaya M.V. Thiol Isomerases – a Possible Target for Thrombosis Control. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(6):835-840. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-835-840

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

Received / Поступила: 26.07.2017

Accepted / Принята в печать: 07.08.2017

## **Введение**

Исследования, выполненные в последние 50 лет, убедительно продемонстрировали, что тромбоз является трагическим финалом большинства заболеваний, в основе которых лежит патология сосудистой стенки [1]. Тромбоз, в результате которого развиваются инфаркт миокарда и инсульт, а также венозная тромбоэмболия, тромбоз глубоких вен и эмболия легких остаются наиболее распространенными причинами смертности. С физиологической точки зрения тромб предназначен для закрытия повреждения сосудистой стенки и формируется независимо от причины, вызвавшей повреждение. Механизмы тромбообразования связаны с активацией тромбоцитов и каскада коагуляции, в результате чего формируется тромб, закрывающий дефект сосудистой стенки.

Молекулярные и клеточные основы системы гемостаза и тромбоза в основном изучались путем очистки компонентов, в том числе, белков и клеток, с последующей оценкой их действия в системах, состав которых был смоделирован самим экспериментатором и точно определен. Каскад свертывания крови был проанализирован *in vitro* с использованием для инициации этого процесса экзогенного тканевого фактора для активации внешнего пути, или каолина (или аналогичного вещества) – для активации внутреннего пути [2]. Активация тромбоцитов изучалась *in vitro* путем добавления различных агонистов, включая тромбин, коллаген, адреналин, арахидоновую кислоту, АДФ и др. В последнее время для изучения тромбообразования и оценки молекулярных и клеточных механизмов развития тромбозов все большее применение получают такие инструменты, как генетически модифицированные мыши и прижизненная микроскопия. Изучение тромбообразования в целом животном со всеми присутствующими компонентами привнесло новый взгляд на процесс формирования тромба [3]. Пожалуй, самым неожиданным открытием стало вовлечение внеклеточных тиоловых изомераз в инициацию тромбообразования [4]. Тиоловые изомеразы наиболее известны из-за своей роли в окислительном фолдинге секреторных белков в эндоплазматическом ретикулуме, но значение этих тиоредоксин-подобных белков как в секреторном пути, так и за его пределами постоянно расширяется.

Мониторинг в реальном времени тромбообразования в живых мышах с помощью прижизненной микроскопии показал, что тиоловые изомеразы быстро высвобождаются после повреждения сосудов и накапливаются на участке травмы [4]. Появление тиоловых изомераз предшествует накоплению тромбоцитов. Последующие исследования показали, что тиоловые изомеразы, которые быстро высвобождаются после повреждения сосудов, секрециируются

эндотелием, а накопление тиоловых изомераз со временем связано с их высвобождением из тромбоцитов [5]. Ингибиование тиоловых изомераз аннулирует образование тромба *in vivo*, при этом блокируются формирование тромбоцитарного тромба и генерация фибрина [4, 6-8].

Среди большого семейства из двадцати тиоловых изомераз к формированию тромба *in vivo* причастны протеин дисульфид изомераза (ПДИ) [4, 7, 8] и ERp57 [9-13]. Интегрины  $\alpha IIb\beta 3$  тромбоцитов и  $\alpha V\beta 3$  эндотелия играют ключевую роль в этом процессе и напрямую взаимодействуют с ПДИ, ERp5 и ERp57 [13].

Образование тромба запускается через повреждение сосудов, а тиоловые изомеразы, выделяющиеся из поврежденных клеток, являются инициирующим сигналом.

Механизмы, с помощью которых тиоловые изомеразы способствуют активации тромбоцитов и генерации фибрина, до сих пор не выяснены. Пока непонятно, каковы внеклеточные субстраты и функции тиоловых изомераз, и почему для формирования тромба требуются разные тиоловые изомеразы. Однако тот факт, что тиоловые изомеразы играют важную роль в формировании тромба, привел к тому, что антагонисты протеин дисульфид изомеразы в настоящее время разрабатываются как антитромботические средства. Открытие того, что содержащийся в обычной пище флавоноид кверцетин (кверцетин-3-рутинозид) ингибировал протеин дисульфид изомеразу и блокировал тромбообразование в доклинических исследованиях, заложило основу для клинических испытаний антагонистов протеин дисульфид изомеразы как антитромботических средств [15].

Далее в обзоре будет подробно рассмотрена ПДИ. Похожие результаты были получены также и для ERp57 и ERp5 (подробную информацию можно получить из обзоров [16, 17]).

## **Протеин дисульфид изомераза**

Протеин дисульфид изомераза является типичным членом семейства тиоловых изомераз, роль которых, как первоначально считали, состоит в модификации дисульфидных связей в ходе синтеза белка и в фолдинге белков [18, 19]. Хотя многие из тиоловых изомераз были очищены и изучены в лабораторных условиях, уникальные функции и эндогенные субстраты большинства белков этого семейства остаются неясными [20, 21]. ПДИ является наиболее изученным тиоредоксин-подобным белком. Это полипептид с молекулярным весом 57000 Да. ПДИ изобилует в эндоплазматическом ретикулуме ядроодержащих клеток. Она также находится в мелких секреторных гранулах эндотелиальных клеток и т-гранулах тромбоцитов [5, 22], а также и во внеклеточном простран-

стве [23]. ПДИ принимает участие в реакциях окисления-восстановления дисульфидных связей, реакциях изомеризации, обладает шаперонной активностью. ПДИ могут выступать в качестве агентов денитрозилирования, удаляя оксид азота из субстрата белка, или как транснитрозилляторы, перенося оксид азота в клетках [24, 25]. Эти разные свойства зависят от окисительно-восстановительной среды, рН, аллостериических модуляторов и характеристик субстрата.

Запас ПДИ может быть освобожден из тромбоцитов и эндотелиальных клеток при их активации. Только что высвобожденная ПДИ связывает  $\alpha IIb\beta 3$  на поверхности тромбоцитов и  $\alpha V\beta 3$  на поверхности эндотелиальных клеток [13]. В модели на живой мыши показано, что появление ПДИ на поверхности эндотелия, и впоследствии – на поверхности связанных тромбоцитов следует сразу после лазерной травмы, после чего следует стремительная экспрессия тканевого фактора [4, 5]. Эти события происходят в присутствии кальция [5]. Также было показано *in vitro*, что ПДИ быстро выделяется из тромбоцитов при стимуляции тромбоцитов агонистами [26].

### **Роль протеин дисульфид изомеразы в образовании тромбов**

О выделении ПДИ из тромбоцитов и ее присутствии на тромбоцитарной поверхности мембранны известно уже в течение нескольких десятилетий [26]. Также было показано, что ингибиторы тиоловых изомераз изменяют агрегацию тромбоцитов [27] и взаимодействие фибриногена с интегрином  $\alpha IIb\beta 3$  тромбоцитов [28] *in vitro*. Однако биологическое значение этих ранних наблюдений не было оценено до тех пор, пока в модели прижизненного тромбообразования у мыши не было продемонстрировано, что ингибирование ПДИ приводит к торможению образования тромба [4, 29]. В одном из этих исследований наблюдали процесс тромбообразования в артериоле путем прижизненной микроскопии, и была показана секреция ПДИ в крови после лазер-индукированного повреждения сосудов. Ингибирование ПДИ блокирующим антителом полностью останавливало образование тромбоцитарных тромбов и генерацию фибрина. В другом исследовании образование тромбов было вызвано перевязкой сосуда. Образование фибрина, которое визуализировалось с помощью прижизненной микроскопии, было значительно ослаблено ингибирующим антителом к ПДИ [29]. Роль ПДИ в тромбообразовании также изучалась в модели тромбоза, инициированного хлоридом железа. ПДИ, необнаруживаемые в целостной артериоле, накапливались в месте повреждения. Экспрессия ПДИ при травме артериолы достигала пика примерно через 5 мин, а затем медленно уменьшалась. Чтобы доказать,

что ПДИ непосредственно играет роль в  $FeCl_3$ -индивидуированном тромбозе, изучали влияние ингибирующего анти-ПДИ-антитела RL90 на осаждение тромбоцитов после  $FeCl_3$ -индивидуированной травмы. Введение этих антител мышам задерживало появление начального тромбоцитарного тромба и заметно снижало генерацию фибрина. Эти результаты указывают на то, что во время формирования тромба в модели  $FeCl_3$ -индивидуированного тромбоза ПДИ важны как для аккумуляции тромбоцитов, так и для генерации фибрина [17].

Таким образом, исследования с использованием различных моделей повреждения сосудов показали, что образование тромбоцитарных тромбов и генерация фибрина зависит от наличия ПДИ.

### **Механизмы и мишени, с помощью которых протеин дисульфид изомераза регулирует процесс образования тромбов**

Модели на животных ясно демонстрируют, что ингибирование ПДИ уменьшает образование тромбоцитарных тромбов и генерацию фибрина. Однако конкретные мишени и механизмы действия, посредством которых ПДИ регулирует процесс тромбообразования, до конца не ясны и активно обсуждаются.

ПДИ, по-видимому, контролирует начало образования тромба, однако механизм этого действия в настоящее время неизвестен, хотя некоторые предварительные результаты получены. Показано, что ПДИ модулирует активность тканевого фактора, тем самым инициируя свертывание крови и, в конечном итоге, генерацию тромбина и формирование фибрина [30]. Генерация фибрина под действием тканевого фактора *in vivo* опосредуется связыванием факторов VIIa и X, образуя комплекс теназы, в результате чего образуется тромбин и происходит осаждение фибрина. Однако известно, что в норме в сосудистой системе тканевой фактор присутствует в неактивной или «скрытой» конформации [31, 32]. Описание Cys186-Cys209 дисульфидной связи в тканевом факторе, которая подвержена тиол-зависимым изменениям, вызвало предположение о возможности того, что ПДИ выступает как «главный переключатель», регулирующий тиол-зависимую генерацию фибрина и агрегацию тромбоцитов [30, 33]. Однако эта гипотеза не доказана, и остается весьма спорной спустя восемь лет после своего появления. Остается неясным, определяется ли взаимодействие между ПДИ и тканевым фактором непосредственным дисульфидным обменом, или опосредуется нижестоящими эффекторами, регулируемыми ПДИ [34]. Например, Furlan-Freguia и соавт. продемонстрировали, что ингибирование ПДИ предотвращает выброс микроча-

стиц, несущих прокоагулянтный тканевой фактор через активацию рецептора P2X7 на макрофагах и гладкомышечных клетках [35].

Ингибиование ПДИ изменяет связывание факторов свертывания на отрицательно заряженной поверхности фосфолипидов и снижает генерацию тромбина независимым от тканевого фактора образом [36]. Также известно, что все коагуляционные факторы богаты дисульфидными доменами [37-41]. Следовательно, можно предположить возможность воздействия на них ПДИ, что, в свою очередь, будет влиять на состояние системы свертывания. Уже получены некоторые данные, подтверждающие эту гипотезу. Так, показано, что ПДИ модифицирует фактор XI(FXI), при этом FXI гораздо лучше активируется тромбином, а также фактором XII(FXII) и активированным фактором XI (FXIa) [42]. Авторы также сообщают, что пациенты с антифосфолипидным синдромом (АФС) содержат более высокий уровень такого модифицированного FXI, чем в норме. Это может быть одной из причин тромбозов при АФС. Также показано, что фактор XIII (FXIII; его А-цепь) обладает активностью ПДИ, и тем самым способствует адгезии и агрегации тромбоцитов [43, 44].

Показано, что ПДИ влияют на фибринолитическую активность, активируя плазминоген, но не напрямую через тканевой активатор плазминогена [45]. При этом отсутствует влияние на протеин C.

Более глубокое понимание механизмов и мишней, с помощью которых ПДИ регулируют свертываемость, будет способствовать клиническим разработкам ингибиторов ПДИ в качестве антитромботических средств.

### **Ингибиторы протеин дисульфид изомеразы в качестве антитромботических средств**

После открытия того факта, что ПДИ играет ключевую роль в формировании тромба *in vivo*, возникает вопрос о том, могут ли ингибиторы ПДИ служить новым классом антитромботических средств. Несмотря на то, что растет количество антитромботических агентов с подтвержденной клинической эффективностью, тромбозы остаются ведущей причиной смертности в развитых странах. Тогда как большинство антитромботических средств направлены либо против агрегации тромбоцитов, либо против активации плазменного свертывания, ингибиторы ПДИ имеют потенциал для предупреждения тромбозов в условиях патологической активации обоих путей, вовлеченных при сложных тромботических состояниях, таких как инфаркт миокарда и тромбозы, связанные с онкологическими заболеваниями.

Вопрос о возможности ПДИ быть доступной мишенью для антитромботической терапии не является про-

стым. ПДИ присутствует повсеместно и выполняет важную функцию сворачивания белков, о чем свидетельствует тот факт, что снижение экспрессии гена, кодирующего ПДИ, является летальным для дрожжей и клеточных линий млекопитающих [46]. Однако в образовании тромба играет роль внеклеточная ПДИ, являющаяся посредником сворачивания белков, а не находящаяся в эндоплазматическом ретикулуме. Следовательно, селективное ингибиование внеклеточной ПДИ является жизнеспособной стратегией. Кроме того, внеклеточная ПДИ может быть более подходящей мишенью для небольших молекул ингибиторов, чем ПДИ, которая сосредоточена в эндоплазматическом ретикулуме. Идея использования ПДИ в качестве мишени для целенаправленного блокирования тромбообразования казалась не очень привлекательной до тех пор, пока не выяснилось, что обычно употребляемые в пищу флавоноиды кверцетиновой группы, содержащиеся во фруктах, овощах, чаях и зерне, ингибируют ПДИ.

Открытие того, что флавоноиды кверцетиновой группы блокируют функцию ПДИ, произошло во время скрининга высокой производительности для идентификации новых ингибиторов ПДИ. Кверцетин-3-рутинозид продемонстрировал наиболее сильную ингибирующую активность из 5000 молекул соединений с известными биологическими функциями [7].

При испытании на мышах показано, что кверцетин-3-рутинозид ингибирует тромбообразование при введении в концентрациях от 0,1 мг/кг и при концентрации 0,5 мг/кг полностью тормозит как аккумуляцию тромбоцитов, так и образование фибрина. Кверцетин-3-рутинозид также проявлял ингибиторную активность, будучи введен перорально, но для этого требовалась концентрация примерно в 100 раз больше [7]. Тем не менее, кверцетин-3-рутинозид являлся антитромботическим агентом в концентрациях, которые безопасны для человека. Эти выводы дают предварительные подтверждения того, что ингибиение ПДИ с целью блокирования тромбообразования может быть безопасным [15].

Эффективность антитромботического связывания ПДИ при употреблении флавоноида квертицина до сих пор не установлена в клинических исследованиях. Однако данные, полученные в популяционных группах, показывают, что кверцетин и подобные ему флавоноиды существенно снижают смертность при сердечно-сосудистых заболеваниях. В исследовании пожилых мужчин в Нидерландах показано, что относительный риск смерти от коронарной болезни сердца был примерно на 70% ниже у тех, кто соблюдал диету с высоким содержанием флавоноидов по сравнению с теми, кто употреблял пищу с меньшим содержанием флавоноидов, даже с поправкой на возраст и другие

сердечно-сосудистые факторы риска [47]. Точно так же в большой группе примерно 100000 взрослых человек в США потребление флавоноидов связано со значительным 18% снижением сердечно-сосудистой смертности с поправкой на возраст, вес, курение, деятельность, использование гормонов и алкоголя [48]. Тенденция снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний была прослежена в целом ряде крупных эпидемиологических исследований [49], при этом потребление флавоноидов было связано с уменьшением случаев нефатального и фатального инсульта [50, 51]. Данное положительное влияние кверцетина на сердечно-сосудистую систему вряд ли полностью опосредуется через ингибицию ПДИ, так как флавоноиды также известны, как антиоксиданты, и могут ингибировать активацию тромбоцитов через пути, независимые от ПДИ [52, 53].

## Заключение

Тромбообразование – это очень сложный процесс, на который оказывает влияние множество факторов: различные типы клеток, белки плазмы, биологически активные медиаторы, активные формы кислорода и физические воздействия. В отличие от моделей *in vitro*, которые, как правило, сосредоточены только на нескольких параметрах, модели тромбообразования на животных включают в себя все эти компоненты. Хотя модели *in vivo* имеют свои ограничения, они дают информацию, которую нелегко получить в лабораторных исследованиях *in vitro*. Открытие того факта, что тиоловые изомеразы являются важными компонентами формирования тромба, является ярким примером необходимости изучения тромбообразования в условиях *in vivo*. В то время как исследования *in vitro* давали противоречивые результаты в отношении роли тиоловых изомераз в коагуляции, исследования *in vivo* обстоятельно доказали их важность как для агрегации тромбоцитов, так и для генерации фибрина после повреждения сосудов.

## References / Литература

1. Panchenko E.P. Anticoagulant therapy in cardiology: past, present, future. Kardiologiiia. 2010;7:4-7. (In Russ.) [Панченко Е.П. Антикоагулянтная терапия в кардиологии: вчера, сегодня завтра. Кардиология. 2010;7:4-7.]
2. Furie B., Furie B.C. Mechanisms of thrombus formation. N Engl J Med. 2008;359:938-49. doi: 10.1056/NEJMra0801082
3. Falati S., Gross P., Merrill-Skoloff G., et al. Real-time *in vivo* imaging of platelets, tissue factor and fibrin during arterial thrombus formation in the mouse. Nat Med. 2002;8:1175-81. doi:10.1038/nm782
4. Cho J., Furie B.C., Coughlin S.R., et al. A critical role for extracellular protein disulfide isomerase during thrombus formation in mice. J Clin Invest. 2008;118:1123-31. doi: 10.1172/JCI34134
5. Jasuja R., Furie B., Furie B.C. Endothelium-derived but not platelet-derived protein disulfide isomerase is required for thrombus formation *in vivo*. Blood. 2010;116:4665-74. doi: 10.1182/blood-2010-04-278184
6. Flaumenhaft R. Protein disulfide isomerase as an antithrombotic target. Trends Cardiovasc Med. 2013;23:264-8. doi: 10.1016/j.tcm.2013.03.001
7. Jasuja R., Passam F.H., Kennedy D.R., et al. Protein disulfide isomerase inhibitors constitute a new class of antithrombotic agents. J Clin Invest. 2012;122:2104-13. doi: 10.1172/JCI61228
8. Kim K., Hahn E., Li J., et al. Platelet protein disulfide isomerase is required for thrombus formation but not for hemostasis in mice. Blood. 2013;122:1052-61. doi: 10.1182/blood-2013-03-492504
9. Holbrook L.M., Sasikumar P., Stanley R.G., et al. The platelet-surface thiol isomerase enzyme ERp57 modulates platelet function. J Thromb Haemost. 2012;10:278-88. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04593.x
10. Wang L., Wu Y., Zhou J., et al. Platelet-derived ERp57 mediates platelet incorporation into a growing thrombus by regulation of the alphallbbeta3 integrin. Blood. 2013;122:3642-50. doi: 10.1182/blood-2013-06-506691
11. Wu Y., Ahmad S.S., Zhou J., et al. The disulfide isomerase ERp57 mediates platelet aggregation, hemostasis, and thrombosis. Blood. 2012;119:1737-46. doi: 10.1182/blood-2011-06-360685
12. Zhou J., Wu Y., Wang L., et al. The disulfide isomerase ERp57 is required for fibrin deposition *in vivo*. J Thromb Haemost. 2014;12:1890-7. doi: 10.1111/jth.12709

Доказательства того, что ингибирирование тиоловых изомераз блокирует тромбообразование, являются достаточно сильными, и ингибитор ПДИ изокверцетин уже проходит клинические испытания. Количество других низкомолекулярных ингибиторов ПДИ существенно возросло в последние годы. Многие из них намного превосходят по силе и селективности те ингибиторы тиоловых изомераз, которые были использованы на протяжении десятилетий. Впрочем, являются ли эти недавно открытые антагонисты тиоловых изомераз кандидатами в лекарства, еще предстоит определить.

Пока мало известно о том, как тиоловые изомеразы опосредуют тромбоз, и какие тиоловые изомеразы представляют лучшие мишени для лекарственных препаратов. Способность этих ферментов взаимодействовать и изменять несколько субстратов свидетельствует о том, что они не действуют только в одном из компонентов свертывания крови или на один рецептор тромбоцитов, но, скорее, действуют как регуляторы, которые взаимодействуют со многими субстратами. Задача будет заключаться в определении тех фермент-субстратных взаимодействий, которые являются критичными для образования тромба. Возможно, эти исследования приведут к новым терапевтическим режимам для физических лиц, для которых стандартные подходы к лечению тромбозов либо недостаточны, либо неэффективны.

**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.

## Благодарности

Авторы благодарят Академика РАН Савченко В.Г. и профессора Гурия Г.Т. за внимание к данной теме.

***Thiol Isomerases as a Target for Antithrombotic Therapy***  
**Тиоловые изомеразы – мишень антитромботической терапии**

13. Passam F.H., Lin L., Gopal S., et al. Both platelet- and endothelial cell-derived ERp5 support thrombus formation in a laser-induced mouse model of thrombosis. *Blood*. 2015;125:2276-85. doi: 10.1182/blood-2013-12-547208
14. Cho J., Kennedy D.R., Lin L., et al. Protein disulfide isomerase capture during thrombus formation in vivo depends on the presence of beta3 integrins. *Blood*. 2012;120:647-655. doi: 10.1182/blood-2011-08-372532.
15. Flaumenhaft R., Furie B., Zwicker J.I. Therapeutic implications of protein disulfide isomerase inhibition in thrombotic disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35:16-23. doi:10.1161/ATVBAHA.114.303410
16. Furie B., Flaumenhaft R. Thiol Isomerases in Thrombus Formation. *Circulation Research*. 2014;114:1162-73. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.301808
17. Schulman S., Bendapudi P., Sharda A., et al. Extracellular Thiol Isomerases and Their Role in Thrombus Formation. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2016;24:1-15. doi: 10.1089/ars.2015.6530
18. De Lorenzo F., Goldberger R.F., Steers E., et al. Purification and properties of an enzyme from beef liver which catalyzes sulphydryl-disulfide interchange in proteins. *J Biol Chem*. 1966; 241:1562-7.
19. Goldberger R.F., Epstein C.J., Anfinsen C.B. Acceleration of reactivation of reduced bovine pancreatic ribonuclease by a microsomal system from rat liver. *J Biol Chem*. 1963; 238:628-35.
20. Appenzeller-Herzog C., Elgaard L. The human PDI family: versatility packed into a single fold. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1783:535-48. doi:10.1016/j.bbamcr.2007.11.010
21. Hatahet F., Ruddock L.W. Protein disulfide isomerase: a critical evaluation of its function in disulfide bond formation. *Antioxid Redox Signal*. 2009;11:2807-50. doi: 10.1089/ARS.2009.2466
22. Thon J.N., Peters C.G., Machlus K.R., et al. T granules in human platelets function in TLR9 organization and signaling. *J Cell Biol*. 2012;198:561-74. doi: 10.1083/jcb.201111136
23. Chen K., Detwiler T.C., Essex D.W. Characterization of protein disulphide isomerase released from activated platelets. *Br J Haematol*. 1995; 90:425-31.
24. Sliskovic I., Raturi A., Mutus B. Characterization of the s-denitrosation activity of protein disulfide isomerase. *J Biol Chem*. 2005;280:8733-8741. doi:10.1074/jbc.M408080200
25. Zai A., Rudd M.A., Scribner A.W., et al. Cell-surface protein disulfide isomerase catalyzes transnitrosation and regulates intracellular transfer of nitric oxide. *J Clin Invest*. 1999;103:393-9. doi: 10.1172/JCI4890
26. Chen K., Lin Y., Detwiler T.C. Protein disulfide isomerase activity is released by activated platelets. *Blood*. 1992;79:2226-8.
27. Jordan P.A., Stevens J.M., Hubbard G.P., et al. A role for the thiol isomerase protein erp5 in platelet function. *Blood*. 2005;105:1500-7. doi: 10.1182/blood-2004-02-0608
28. Lahav J., Jurk K., Hess O., et al. Sustained integrin ligation involves extracellular free sulphydryls and enzymatically catalyzed disulfide exchange. *Blood*. 2002;100:2472-8. doi: 10.1182/blood-2001-12-0339
29. Reinhardt C., von Bruhl M.L., Manukyan D., et al. Protein disulfide isomerase acts as an injury response signal that enhances fibrin generation via tissue factor activation. *The Journal of Clinical Investigation*. 2008;118:1110-22. doi: 10.1172/JCI32376
30. Chen V.M., Ahamed J., Versteeg H.H., et al. Evidence for Activation of Tissue Factor by an Allosteric Disulfide Bond. *Biochemistry*. 2006;45:12020-8. doi:10.1021/bi061271a
31. Walsh J.D., Geczy C.L. Discordant expression of tissue factor antigen and procoagulant activity on human monocytes activated with LPS and low dose cycloheximide. *Thromb Haemost*. 1991;66:552-8.
32. Le D.T., Rapaport S.I., Rao L.V. Relations between factor VIIa binding and expression of factor VIIa/tissue factor catalytic activity on cell surfaces. *J Biol Chem*. 1992;267:15447-54.
33. Ahamed J., Versteeg H.H., Kerver M., et al. Disulfide isomerization switches tissue factor from coagulation to cell signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:13932-7. doi: 10.1073/pnas.0606411103
34. Versteeg H.H., Ruf W. Tissue factor coagulant function is enhanced by protein-disulfide isomerase-independent of oxidoreductase activity. *J Biol Chem*. 2007;282:25416-24. doi: 10.1074/jbc.M702410200
35. Furlan-Freguia C., Marchese P., Gruber A., et al. P2x7 receptor signaling contributes to tissue factor-dependent thrombosis in mice. *J Clin Invest*. 2011;121:2932-44. doi: 10.1172/JCI46129
36. Jurk K., Lahav J., VAN Aken H., et al. Extracellular protein disulfide isomerase regulates feedback activation of platelet thrombin generation via modulation of coagulation factor binding. *J Thromb Haemost*. 2011;9:2278-90. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04509.x
37. Maun H.R., Eigenbrot C., Raab H., et al. Disulfide locked variants of factor VIIa with a restricted betastrand conformation have enhanced enzymatic activity. *Protein Sci*. 2005;14:1171-80. doi: 10.1110/ps.041097505
38. Hessel B., Jornvall H., Thorell L., et al. Structure-function relationships of human factor VIII complex studied by thioredoxin dependent disulfide reduction. *Thromb Res*. 1984;35:637-51.
39. Higashi S., Matsumoto N., Iwanaga S. Conformation of factor VIIa stabilized by a labile disulfide bond (Cys-310-Cys-329) in the protease domain is essential for interaction with tissue factor. *J Biol Chem*. 1997; 272:25724-30.
40. Bush-Pelc L.A., Marino F., Chen Z., et al. Important role of the cys-191 cys-220 disulfide bond in thrombin function and allostery. *J Biol Chem*. 2007;282:27165-70. doi: 10.1074/jbc.M703202200
41. Miller T.N., Sinha D., Baird T.R., et al. A catalytic domain exosite (Cys527-Cys542) in factor Xla mediates binding to a site on activated platelets. *Biochemistry* 2007; 46: 14450-14460. doi: 10.1021/bi701310x
42. Giannakopoulos B., Gao L., Qi M., et al. Factor XI is a substrate for oxidoreductases: enhanced activation of reduced FXI and its role in antiphospholipid syndrome thrombosis. *Autoimmun*. 2012;39:121-9. doi: 10.1016/j.jaut.2012.05.005
43. Lahav J., Tivito A., Bagoly Z., et al. Factor XIII improves platelet adhesion to fibrinogen by protein disulfide isomerase-mediated activity. *Thromb Res*. 2013;131:338-41. doi: 10.1016/j.thromres.2012.12.003
44. Lahav J., Karniel E., Bagoly Z., et al. Coagulation factor XIII serves as protein disulfide isomerase. *Thromb Haemost*. 2009; 101: 840-844.
45. Smith C.L., Shah C.M., Kamaludin N., et al. Inhibition of thiol isomerase activity diminishes endothelial activation of plasminogen, but not of protein C. *Thromb Res*. 2015;135:748-53. doi: 10.1016/j.thromres.2015.01.034
46. Appenzeller-Herzog C., Elgaard L. The human pdi family: Versatility packed into a single fold. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1783:535-48. doi: 10.1016/j.bbamcr.2007.11.010
47. Hertog M.G., Feskens E.J., Hollman P.C., et al. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen elderly study. *Lancet*. 1993;342:1007-11.
48. McCullough M.L., Peterson J.J., Patel R., et al. Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality in a prospective cohort of us adults. *Am J ClinNutr*. 2012;95:454-64. doi: 10.3945/jcn.111.016634
49. Huxley R.R., Neil H.A. The relation between dietary flavonol intake and coronary heart disease mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J ClinNutr*. 2003;57:904-8. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601624
50. Keli S.O., Hertog M.G., Feskens E.J., et al. Dietary flavonoids, antioxidant vitamins, and incidence of stroke: The Zutphen study. *Arch Intern Med*. 1996;156:637-42.
51. Hollman P.C., Geelen A., Kromhout D. Dietary flavonol intake may lower stroke risk in men and women. *J Nutr*. 2010;140:600-4. doi: 10.3945/jn.109.116632
52. Wright B., Moraes L.A., Kemp C.F., et al. A structural basis for the inhibition of collagen-stimulated platelet function by quercetin and structurally related flavonoids. *British Journal of Pharmacology*. 2010;159:1312-25. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00632.x
53. Mulvihill E.E., Huff M.W. Antiatherogenic properties of flavonoids: Implications for cardiovascular health. *Can J Cardiol*. 2010; 26:17A-21A. doi: 10.1016/S0828-282X(10)71056-4

**About the Authors:**

**Irina V. Gribkova** – PhD (in Biology), Leading Researcher, Scientific and Clinical Department, Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment Centre, Moscow Department of Healthcare  
**Maryya V. Davydovskaya** – MD, PhD, Deputy Director for Scientific Work, Clinical Trials and Healthcare Technology Assessment Centre, Moscow Department of Healthcare; Professor, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University

**Сведения об авторах**

**Грибкова Ирина Владимировна** – к.б.н., в.н.с., научно-клинический отдел, Центр клинических исследований и оценки медицинских технологий, Департамент здравоохранения г. Москвы; профессор, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова

## Артериальная гипертония в сочетании с избыточной массой тела и ожирением. Возможности комбинации амлодипина и лизиноприла

### Часть 2. Антигипертензивные и органопротективные эффекты фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл 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 Копченов<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  
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

В статье рассмотрены возможности амлодипина, лизиноприла и их фиксированной комбинации с точки зрения антигипертензивного эффекта и органопротекции при сочетании артериальной гипертонии и ожирения. Обсуждаются «новые» факторы риска у пациентов с гипертонической болезнью, к числу которых, помимо ряда параметров артериального давления и его суточного профиля, в настоящее время относят нарушение упруго-эластических и деформационных свойств миокарда левых отделов сердца и гипертрофию левого желудочка. Представлены современные данные о различных патофизиологических механизмах снижения жесткости сердечной мышцы и регресса гипертрофии миокарда на фоне применения блокаторов кальциевых каналов, а также ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, в частности, лизиноприла.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, ожирение, суточное мониторирование артериального давления, гипертрофия миокарда левого желудочка, жесткость миокарда, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, амлодипин, лизиноприл.

**Для цитирования:** Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Копченов И.И., Фомина В.М. Артериальная гипертония в сочетании с избыточной массой тела и ожирением. Возможности комбинации амлодипина и лизиноприла. Часть 2. Антигипертензивные и органопротективные эффекты фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл у больных с артериальной гипертонией в сочетании с избыточной массой тела и ожирением. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(6):841-850. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-841-850

#### Arterial Hypertension in the Presence of Overweight and Obesity. The Capabilities of Amlodipine and Lisinopril Combination Part 2. Antihypertensive and Organoprotective Effects of Amlodipine/Lisinopril Fixed-Dose Combination in Patients with Arterial Hypertension in the Presence of Overweight and Obesity

Olga D. Ostroumova<sup>1,2\*</sup>, Alexey I. Kochetkov<sup>1</sup>, Ivan I. Kopchjonov<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

Advantages of amlodipine, lisinopril and their fixed-dose combination are presented regarding to antihypertensive effect and target-organs protection in patients with arterial hypertension in the presence of obesity. Abnormalities in myocardial strain, increased stiffness of the left heart chambers, left ventricular hypertrophy are considered as "new" risk factors in hypertensive patients along with disturbances in some parameters of blood pressure and its daily profile. Current data about various pathophysiological mechanisms of the favorable impact of calcium channel blockers, as well as angiotensin-converting enzyme inhibitors, are described, in particular, lisinopril-mediated beneficial effects on myocardial stiffness and regression of myocardial hypertrophy.

**Keywords:** arterial hypertension, obesity, ambulatory blood pressure monitoring, left ventricular hypertrophy, myocardial stiffness, fixed-dose combinations of antihypertensive drugs, amlodipine, lisinopril.

**For citation:** Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Kopchjonov I.I., Fomina V.M. Arterial Hypertension in the Presence of Overweight and Obesity. The Capabilities of Amlodipine and Lisinopril Combination. Part 2. Antihypertensive and Organoprotective Effects of Amlodipine/Lisinopril Fixed-Dose Combination in Patients with Arterial Hypertension in the Presence of Overweight and Obesity. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(6):841-850. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-841-850

\*Corresponding Author (автор, ответственный за переписку):  
ostroumova.olga@mail.ru

Received / Поступила: 21.11.2017

Accepted / Принята в печать: 22.11.2017

## **Введение**

По данным эпидемиологических исследований ожирение и избыточный вес представляют собой одну из главных проблем здравоохранения. Во всем мире среди лиц старше 15 лет избыточный вес имеют более 2,3 миллиардов человек, а ожирением страдает более миллиарда людей, и по прогнозам в дальнейшем этот показатель будет только увеличиваться [1]. Ожирение является одним из важнейших предикторов возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь, артериальной гипертонии (АГ), и, кроме того, ассоциировано с развитием метаболических нарушений и поражением почек. На фоне ожирения запускаются процессы поражения сердца как органа-мишени, ведущим из которых является гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), которая тесно коррелирует с риском сердечно-сосудистой смертности [2].

В настоящее время у пациентов с АГ высокого и очень высокого риска все приоритеты в лечении отданы комбинированной антигипертензивной терапии и, прежде всего, назначению фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов (АГП). Этот принцип нашел свое отражение в рекомендациях Российского медицинского общества по АГ [3] и в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ [4], поэтому крайне актуальным становится вопрос выбора правильной комбинации АГП в той или иной клинической ситуации. В то же время сравнительных исследований антигипертензивных и органопротективных свойств разных фиксированных комбинаций АГП у лиц с ожирением и избыточным весом проводилось крайне мало.

## **Фиксированная комбинация «антагонист кальция/ингибитор АПФ» и сердечно-сосудистый риск**

После выхода результатов исследования ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) [5] особое внимание привлечено к комбинациям «ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и дигидропиридиновый антагонист кальция (АК)». В исследовании ACCOMPLISH [5] у 11506 больных АГ высокого риска проводили прямое сравнение эффективности двух фиксированных комбинаций «иАПФ беназеприл/дигидропиридиновый АК амлодипин» и «иАПФ беназеприл/тиазидный диуретик гидрохлортиазид». Следует особо отметить наличие среди участников исследования большого количества пациентов АГ в сочетании с ожирением – средний индекс массы тела в группах обеих фиксированных комбинаций составил 31,0 кг/м<sup>2</sup>, окружность талии – 104 см. В результате было обнаружено, что у пациентов,

принимавших фиксированные комбинации «иАПФ/амлодипин», частота первичной точки (комбинации сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности) оказалась на 19,6% ниже, чем в группе, получавшей фиксированную комбинацию того же иАПФ с гидрохлортиазидом (различия статистически значимы) [5]. Также были обнаружены статистически значимые различия по снижению риска инфаркта миокарда (ИМ) на 22% и необходимости в проведении коронарной реваскуляризации (на 14%) в пользу фиксированной комбинации «иАПФ/амлодипин» [5].

В исследовании ACCOMPLISH в качестве иАПФ был представлен беназеприл, который в нашей стране практически не используется, однако в России есть широко применяемый иАПФ лизиноприл, а также его фиксированная комбинация с амлодипином. В свете вышеуказанных фактов представляется актуальным вопрос оценки антигипертензивного и органопротективного потенциала данной фиксированной комбинации, который и будет рассмотрен далее.

Согласно данным исследований фиксированная комбинация амлодипин/лизиноприл (А/Л) обладает высокой антигипертензивной эффективностью. Влияние фиксированной комбинации А/Л на параметры артериального давления (АД) по данным суточного мониторирования АД (СМАД) и при рутинном его измерении изучалось в ряде работ [6-8]. Так, в наблюдении А.А. Донской с соавт. [6] были обследованы 69 больных от 18 до 55 лет (23 мужчин, средний возраст 34,3±1,5 лет и 46 женщин, средний возраст 38,4±1,1 года) с АГ 1-2 степени. Период наблюдения составил 180±10 дней. На фоне терапии фиксированной комбинации А/Л произошло статистически значимое снижение систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) по данным рутинного измерения, как у мужчин, так и у женщин. В другом исследовании И.Р. Ерш с соавт. [7] изучали клиническую эффективность 12-ти месячной терапии фиксированной комбинацией А/Л у больных с АГ в амбулаторных условиях. В работу было включено две группы больных. Первая – 34 пациента (16 женщин и 18 мужчин, средний возраст 47±6,8 лет, длительность анамнеза АГ 12,6±6,2 года) с АГ 1-2 степени, которые в течение года регулярно принимали фиксированную комбинацию А/Л. Контрольную группу составили 33 пациента (15 женщин и 18 мужчин, средний возраст 48±6,3 лет, длительность анамнеза АГ 13,4±5,8 лет), которые АГП, в т. ч. фиксированную комбинацию А/Л, принимали нерегулярно, эпизодически, при резком повышении АД или ухудшении самочувствия. Данная группа пациентов была использована только при анализе годовых результатов. Средний исходный уровень САД в обеих группах больных составил 171,1±1,8 мм рт. ст., ДАД –

98,2±2,3 мм рт. ст. У большинства больных имели место те или иные дополнительные факторы риска (ФР) сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и/или ассоциированные клинические состояния: ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокардия напряжения I-II функционального класса, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, курение. Через 6 мес регулярной терапии фиксированной комбинацией А/Л было отмечено статистически значимое снижение среднесуточного, среднедневного и средненочного САД и ДАД. В работе А. Козыренко [8] установлено, что применение фиксированной комбинации А/Л в течение 12 нед позволяет достичь целевого АД почти в 90% случаев.

Имеются данные о том, фиксированная комбинация А/Л в сравнении с другими фиксированными комбинациями АГП обладает статистически значимо более высокой антигипертензивной эффективностью [9, 10]. В частности, фиксированная комбинация А/Л снижала офисное САД статистически значимо более эффективно по сравнению с фиксированной комбинацией бисопролол/гидрохлортиазид (Б/Г) [9]. Здесь необходимо подчеркнуть, что в ряде работ [11, 12] выявлен главенствующий вклад именно САД в риск развития ССО. Так, в масштабном исследовании MRFIT (The Multiple Risk Factor Intervention Trial) [11] при сравнительном анализе прогностической значимости повышенного САД и ДАД был показан более существенный вклад первого в увеличение относительного риска смерти от ИБС, риска мозгового инсульта (МИ) (8,2 и 4,4, соответственно) и хронической почечной недостаточности (в 5 раз для САД и в 4 раза для ДАД). Схожие результаты получены и во Фрамингемском исследовании [12] – в сравнении с ДАД САД обладало большей предиктивной ценностью с точки зрения развития ИБС, ИМ и внезапной сердечной смерти.

Также заслуживает внимания другое крупное многоцентровое исследование – ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) [13], а конкретнее, его ветвь по снижению АД – ASCOT-BPLA (blood pressure lowering arm). В программу ASCOT-BPLA было включено 19257 пациентов с АГ. Половина (9639 человек) получали комбинацию амлодипина с иАПФ, а другая половина (9618 человек) – комбинацию атенолола с диуретиком бендрофлуметиазидом. В обеих группах больных произошло статистически значимое снижение как САД, так и ДАД. В среднем по данным исследования разница в уровне САД/ДАД между группами составила 2,7/1,9 мм рт.ст. в пользу группы больных «амлодипин/иАПФ», т.е. отмечено большее снижение САД на фоне приема комбинации антагонист кальция/иАПФ по сравнению с комбинацией β-адреноблокатор/диуретик. Главное, в исследовании ASCOT было выявлено большее влияние комбинации

амлодипин/иАПФ на снижение частоты возникновения фатальных и нефатальных ССО. Схожие результаты в отношении снижении уровня АД получены и нами [9], несмотря на то, что в отличие от ASCOT-BPLA, где изучался β-адреноблокатор атенолол, мы взяли эталонный высокоселективный β-адреноблокатор – бисопролол.

Представляет интерес работа С.В. Недогоды с соавт. [10], в которой сравнивали клиническую эффективность и переносимость двух фиксированных комбинаций – А/Л и эналаприл/гидрохлортиазид у пациентов с АГ 1-2 степени высокого и очень высокого риска. Исследование было рандомизированным с параллельными группами (по 27 пациентов в каждой группе, средний возраст 60,6±8,2 лет и 63,7±5,2 лет, соответственно). По данным офисного измерения АД фиксированная комбинация А/Л снижала САД и ДАД на -19,5% и -18,8%, а фиксированная комбинация эналаприл/гидрохлортиазид – на -16,9% и -12,2%, соответственно.

Заслуживают внимания также результаты исследования CAFE (Conduit Artery Functional Endpoint, субисследование в рамках ASCOT-BPLA), в котором у пациентов с АГ оценивали снижение центрального (аортального) давления [14]. Всего в CAFE было включено 2073 пациента из 5 центров, при этом все больные к моменту включения в субисследование достигли целевого уровня АД. По результатам вышеуказанного субисследования САД и пульсовое АД (ПД) в аорте было статистически значимо ниже в группе больных, получавших амлодипин и иАПФ [14]. У пациентов, принимавших β-адреноблокатор/диуретик, амплитуда отраженной пульсовой волны и, соответственно, индекс аугментации за счет того, что у них сохранялось более высокое периферическое сосудистое сопротивление, были значительно выше, чем у больных, получавших амлодипин и иАПФ. Последний фактор и обусловил в конечном итоге более высокий уровень САД в аорте на фоне приема β-адреноблокатора и диуретика, поскольку вклад усиленной и преждевременно возвращающейся пульсовой волны в формирование величины САД оказался более существенным, чем снижение прямой пульсовой волны. Одновременно по причине преждевременного возвращения отраженной пульсовой волны на фоне терапии атенололом и бендрофлуметиазидом происходило снижение ее вклада в формирование величины ДАД. Это, в свою очередь, способствовало увеличению ПД в аорте [14].

В проведенной нами работе на фоне терапии фиксированной комбинацией А/Л наблюдалось статистически значимо большее снижение офисных, среднесуточных и средненочных цифр ПД по сравнению с группой фиксированной комбинации Б/Г [9].

Следует подчеркнуть, что ПД является сильным предиктором развития ССО. В частности, в исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) среди лиц пожилого возраста с систолической АГ риск возникновения МИ тесно коррелировал с изначально повышенными цифрами ПД безотносительно к параметрам среднего АД [15]. В исследовании EPICARDIAN величина ПД у пожилых людей ассоциировалась с наличием поражения сердечно-сосудистой системы [16]. В исследовании HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) у женщин с высшим квартileм ПД риск МИ или транзиторной ишемической атаки был повышен более чем в 2 раза [17]. В исследовании HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), в которое включали пациентов старше 80 лет, отмечена взаимосвязь между уровнем ПД и развитием новых случаев деменции [18].

Роль ПД в сердечно-сосудистой смертности у лиц среднего возраста изучалась в широкомасштабном популяционном исследовании во Франции [19]. Анализировались данные наблюдения за 12631 лиц с нормальным АД (<140/90 мм рт. ст.) и 6824 пациентами с АГ (САД>160 мм рт. ст. и/или ДАД>95 мм рт. ст.). Общая и сердечно-сосудистая смертность была выше среди контингента мужчин с более высоким ПД (независимо от исходной величины АД) и у женщин с АГ. ПД>50 мм рт.ст. у мужчин ассоциировалось с повышением сердечно-сосудистой смертности на 40% у лиц с нормальным АД и на 48% – при АГ.

Следует также привести результаты субпрограммы ASCOT ABP (ambulatory blood pressure) substudy [20], в которой анализировались параметры СМАД 1905 пациентов, принимавших участие в работе ASCOT. Один из главных выводов этой субпрограммы – что на фоне терапии комбинацией амлодипин/иАПФ статистически значимо более выражено (по сравнению с комбинацией атенолол/диуретик) происходит снижение средненоочного САД (на 2,2 мм рт.ст.).

Здесь необходимо отметить, что по данным проведенного нами исследования [9] обе фиксированные комбинации (А/Л и Б/Г) хорошо снижали как среднесуточное, так и среднедневное и средненоочное САД и ДАД, и позволяли достичь целевых цифр АД у большинства пациентов. Однако фиксированная комбинация А/Л в сравнении с фиксированной комбинацией Б/Г приводит к нормализации средненоочного САД у статистически значимо ( $p<0,01$ ) большего числа пациентов.

В ASCOT ABP substudy также было подтверждено прогностическое значение уровня ночного САД (но не дневного САД) как дополнительного (помимо уровня САД согласно «рутинному» измерению) прогностически неблагоприятного фактора риска ССО (ИМ и МИ). Кроме того, было показано, что лучшие уровни выжи-

ваемости среди пациентов, получавших комбинацию амлодипин/иАПФ, в основном исследовании ASCOT связаны с более эффективным контролем ночного АД при применении данной комбинации. Те же закономерности выявлены для риска развития ССО, в том числе – инфаркта миокарда [20]. Различия по уровням ночного АД коррелировали со статистически значимым снижением риска коронарных событий и МИ [20]. Следует также отметить, что, по данным другого крупного исследования, повышенное ночные АД является самостоятельным прогностически неблагоприятным фактором риска развития ССО независимо от исходных характеристик пациентов, уровня АД по данным «рутинного» измерения и уровня среднедневного АД по СМАД [21].

С учетом вышеперечисленных фактов применение фиксированной комбинации А/Л может способствовать большему снижению риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с АГ.

### **Фиксированная комбинация «антагонист кальция/ингибитор АПФ» и суточный профиль артериального давления**

Имеются данные о том, что фиксированная комбинация А/Л улучшает параметры суточного профиля АД – тип суточного индекса, вариабельность АД, положительно влияет на утреннюю динамику АД. Так, в цитируемом выше исследовании А.А. Донской с соавт. [6] на фоне терапии фиксированной комбинацией А/Л существенно улучшились показатели суточного профиля АД за счет увеличения количества пациентов с dipper-типом и снижения числа больных с «non-dipper» и «over-dipper» типом суточного индекса САД и ДАД. В описанном ранее наблюдении И.Р. Ерш с соавт. [7] было показано положительное влияние фиксированной комбинации А/Л на суточный профиль АД: уже через 3 мес от начала лечения отсутствовали пациенты с суточным профилем АД по типу «night-ricker» и «over-dipper». Статистически значимо снизилось число лиц с «non-dipper» типом суточного индекса АД. Нормальный суточный ритм АД (dipper) отмечен у большинства больных (97% по САД и 100% по ДАД). Нами также [9] отмечено положительное влияние фиксированной комбинации А/Л на динамику суточного профиля АД: пациенты с «non-dipper», «night-ricker» и «over-dipper» типом суточного профиля АД в конце периода наблюдения стали иметь «dipper» тип суточного профиля; причем, в группе фиксированной комбинации А/Л нормализация степени ночных снижения АД была статистически значимой ( $p<0,05$ ). Такая динамика суточного индекса способствует снижению риска неблагоприятных исходов у пациентов с

АГ, поскольку показано [22], что коэффициент величины ночных снижения АД связан с риском общей и сердечно-сосудистой смертности и является прогностическим фактором развития ССО. В исследовании К. Kario с соавт. [23] было установлено, что «night-picker» и «over-dipper» типы суточного профиля АД являются независимыми предикторами МИ. Смертность как от МИ, так и от сердечно-сосудистых событий была самой высокой в группе «night-picker». Высокая частота встречаемости «non-dipper» типа суточного профиля АД (около 50%), его большая прогностическая значимость (увеличивается риск сердечно-сосудистой смертности, коронарных, церебральных и почечных осложнений) диктуют необходимость в клинической практике использовать АГП, которые не только хорошо снижают уровень АД в дневные иочные часы, но и нормализуют суточный профиль АД. Исходя из описанных выше данных, к таким препаратам в первую очередь можно отнести фиксированную комбинацию А/Л (первая зарегистрированная в России комбинация А/Л - препарат Экватор, Гедеон Рихтер, Венгрия).

Положительное влияние фиксированной комбинации А/Л и ее составных компонентов на вариабельность АД описаны во многих работах. В неоднократно цитируемом выше исследовании И.Р. Ерш с соавт. [7] через 6 мес регулярной терапии фиксированной комбинацией А/Л было отмечено статистически значимое снижение вариабельности АД по данным СМАД, которые в дальнейшем стали еще более выраженным.

Заслуживает особого внимания исследование X-CELLENT (The Natrilix SR Versus Candesartan and Amlodipine in the Reduction of Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients) [24], в котором в популяции из 577 пациентов изучалось влияние кандесартана, амлодипина и индапамида на снижение АД и его вариабельность в течение сут по данным СМАД. Период наблюдения составил 3 мес. Было выявлено, что все три препарата эффективно снижали АД, однако только амлодипин и индапамид статистически значимо уменьшали вариабельность АД в течение сут. Существует и другие исследования [25, 26], в которых также установлена способность АК статистически значимо снижать вариабельность АД.

В нашей работе [9] при сравнительном анализе эффективности фиксированных комбинаций А/Л и Б/Г было установлено, что обе изучаемые комбинации статистически значимо снижали вариабельность САД в дневные часы. Однако первая комбинация (А/Л) по сравнению с комбинацией Б/Г статистически значимо лучше влияла на параметры вариабельности САД в дневное время, и только она снижала вариабельность САД и ДАД вочные часы. Здесь следует отметить, что,

исходя из данных ASCOT [13], вариабельность АД (в частности, САД) служит статистически значимым предиктором развития как ИМ, так и МИ, независимым от изменений уровня САД за все время наблюдения в исследовании (около 5 лет), а также от возраста и пола пациентов. Кроме того, обнаружено, что вариабельность среднедневного САД и ДАД, средненоочного САД являются независимыми предикторами развития коронарных и цереброваскулярных событий [45]. В ряде работ [27] была выявлена значимость повышенной вариабельности АД как в дневные, так и в очные часы на риск развития МИ при АГ.

Установлено, что фиксированная комбинация А/Л способна положительно влиять на параметры утренней динамики АД. Так, в цитируемом выше исследовании И.Р. Ерш с соавт. [7] по прошествии 12 мес от начала лечения данной комбинацией отмечено статистически значимое снижение величины и скорости утреннего подъема АД. В нашей работе [9] также отмечено положительное влияние фиксированной комбинации А/Л на утреннюю динамику АД в виде уменьшения величины и скорости утреннего подъема САД и ДАД. Следует подчеркнуть, что общепризнанным фактом [28] является наличие взаимосвязи между утренней динамикой АД и риском возникновения фатальных и нефатальных ССО.

Таким образом, можно сделать вывод, что применение фиксированной комбинации А/Л способствует снижению риска развития коронарных и цереброваскулярных событий через механизмы снижения вариабельности АД в дневные и очные часы, улучшения суточного профиля АД и положительного влияния на утреннюю динамику АД.

### **Фиксированная комбинация «антагонист кальция/ингибитор АПФ» и гипертрофия левого желудочка**

Проявлением поражения сердца как органа-мишени АГ является ГЛЖ, которая также служит значимым и независимым фактором риска ИМ, МИ, хронической сердечной недостаточности (ХСН) [29]. Так, наличие ГЛЖ увеличивает риск развития внезапной сердечно-сосудистой смерти в 2,3 раза [30] и обладает большей прогностической значимостью в отношении данного осложнения, чем уровень АД, пол, возраст [31].

В нашем исследовании [9] обе фиксированные комбинации статистически значимо уменьшили выраженность ГЛЖ (причем, комбинация А/Л в значимо большей степени), снизив величину индекса массы миокарда левого желудочка (иММЛЖ) и толщину стенок левого желудочка (ЛЖ), несмотря на относительно небольшой (12 нед) период наблюдения. Сходные данные были получены Р. Бакаевым с соавт. [32], по-

казавшим отчетливое органопротективное действие фиксированной комбинации А/Л, ее способность приводить к регрессу ГЛЖ, улучшать диастолическую и систолическую функцию ЛЖ и уменьшать выраженность клинических проявлений сердечной и коронарной недостаточности. Однако в данном исследовании срок наблюдения составлял 12 мес, и все включенные в него пациенты перенесли в анамнезе не-Q-образующий инфаркт миокарда, осложнившийся развитием ХСН. В исследовании ELVERA [33] изучали эффективность комбинации А/Л у пациентов пожилого возраста с АГ. Показана высокая эффективность данной комбинации, регресс ГЛЖ и улучшение диастолической функции ЛЖ, при этом гипотензивный эффект не сопровождался снижением кровотока в органах-мишениях (сердце, мозг, почки).

Сорока Н.Ф. с соавт. [34] пришли к выводу, что лечение фиксированной комбинацией А/Л в течение 24 нед приводило к улучшению структурно-функциональных показателей работы сердца, эффективно снижало АД (82,9% обследованных пациентов достигли целевых уровней давления <140/90 мм рт.ст.), способствовало уменьшению признаков ГЛЖ. При этом лечение характеризовалось приемлемым уровнем безопасности, хорошей переносимостью и метаболической нейтральностью. В другом исследовании [35] на фоне терапии фиксированной комбинацией А/Л отмечено снижение массы миокарда ЛЖ, что потенциально связано со снижением риска развития ССО и улучшением прогноза у пациентов с АГ. Морозов С.Н. с соавт. [36] уже через 90 дней применения этой же комбинации зарегистрировали статистически значимое уменьшение признаков ГЛЖ, а по данным С.М. Кахрановой с соавт. [37] эта терапия на протяжении 12 нед приводила к снижению иММЛЖ в среднем с 181,5 г/м<sup>2</sup> до 160,1 г/м<sup>2</sup>. Иванов К.М. с соавт. [38] показали, что на фоне терапии АГ фиксированной комбинацией А/Л у пациентов с послеоперационным гипотиреозом уменьшение массы миокарда и улучшение диастолической функции ЛЖ было отмечено уже через 6 мес терапии.

Существует множество патофизиологических путей, благодаря которым компоненты фиксированной комбинации А/Л могут влиять на регресс ГЛЖ. Так, иАПФ способны блокировать циркулирующий и/или локально синтезирующийся ангиотензин, что предупреждает негативное влияние ангиотензина на миокард и тормозит пролиферацию фибробластов [39]. Блокирование иАПФ тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) устраниет дисфункцию эндотелия, замедляя распад брадикинина, мощного вазодилататора, вызывающего образование простациклина, оксида азота, эндотелиального гиперполяризующего фактора, уменьшают продукцию

супероксидного аниона и деградацию оксида азота, препятствуют пролиферации гладкомышечного слоя сосудов, предупреждая в тканях действие ангиотензина II [40]. Ангиотензин II участвует в реализации гипертрофического ответа миокарда ЛЖ на механическую перегрузку давлением, активируя факторы роста, пролиферацию фибробластов, процессы апоптоза, оказывает прямое токсическое воздействие на кардиомиоциты (КМЦ), потенцирует эффекты симпато-адреналовой системы, вазопрессина, эндотелина-1, альдостерона [41]. Развитие фиброза миокарда происходит на фоне снижения активности коллагеназ. Ангиотензин II не только усиливает синтез коллагена, но и угнетает активность металлопротеиназ [41]. Таким образом, блокируя синтез ангиотензина II, иАПФ «выключают» вышеуказанные механизмы развития ГЛЖ. Кроме того, иАПФ, устранив трофическое воздействие ангиотензина II, способствуют обратному развитию гипертрофии КМЦ и уменьшению содержание коллагена в миокарде [40]. Описан и еще один механизм влияния иАПФ на ГЛЖ [42]. Авторы показали, что у пациентов с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии иАПФ влияют на пролиферативный потенциал миокарда за счет снижения пролиферативной активности мелких Ki67-позитивных (экспрессирующих маркер пролиферации Ki67) клеток-предшественников КМЦ [42].

Антагонисты кальция, и, в частности, амлодипин сопоставимы с иАПФ по эффективности влияния на регресс ГЛЖ [40]. Одну из главных ролей в увеличении массы миокарда играет внутриклеточная концентрация ионов Ca<sup>2+</sup>. Активация кальциевого каскада с изменением активности внутриклеточных ферментных систем (киназ, фосфотаз) влияет на транскрипцию и экспрессию ряда генов [43]. Увеличение содержания внутриклеточного кальция может происходить в ответ на механическое растяжение миокарда под действием ангиотензина II, эдотелина, нейрогормонов и факторов роста [41]. Уменьшение ГЛЖ на фоне лечения антагонистами кальция может быть обусловлено снижением на фоне их приема концентрации внутриклеточного Ca<sup>2+</sup> и ингибированием фосфорилиации рецепторов эпидермального ростового фактора [40].

Гемодинамическая перегрузка ЛЖ при АГ давлением и объемом сопровождается ростом внутриклеточного давления. Поскольку нагрузка на стенку ЛЖ прямо пропорциональна давлению в полости ЛЖ и обратно – толщине его стенки, систолический стресс уменьшается благодаря ГЛЖ. Хроническая перегрузка ЛЖ давлением приводит к нарушению экспрессии и мутации генов, кодирующих синтез белков сократительного аппарата КМЦ, аномальной активации фетальных факторов роста, и изначально

компенсаторная ГЛЖ переходит в патологическую [41]. С другой стороны, механический стресс через элементы цитоскелета активирует тканевую РААС [39], а также способствует выделению из КМЦ ранее синтезированных молекул ангиотензина II [39]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что гипотензивный эффект, опосредованный устранением вышеуказанных механизмов, может также вести к торможению развития ГЛЖ.

Berglund T. с соавт. [44] в субанализе исследования ASCOT показали, что терапия АК амлодипином (с давлением при необходимости иАПФ) в статистически значимо большей степени приводит к регрессу электрокардиографических признаков ГЛЖ по сравнению со схемой лечения, основанной на  $\beta$ -адреноблокаторе атенололе, и добавлении к нему, при необходимости, диуретика бендрофлуметиазида.

В выполненнном нами исследовании [9] фиксированная комбинация А/Л по сравнению с комбинацией Б/Г в статистически значимо большей степени снижала толщину стенок миокарда ЛЖ и иММЛЖ.

В целом в мета-анализах [45, 46] показан более слабое влияние  $\beta$ -адреноблокаторов на регресс ГЛЖ (ДиММЛЖ от -4,5 до -8,0%) по сравнению с иАПФ (от -11,8 до -15,0%), АК (от -8,5 до -14,3%) и диуретиками (от -7,0% до -11,3%). Вместе с тем, все эти метаанализы имели ряд недостатков, в частности, различался дизайн исследований, в которых изучали динамику массы миокарда ЛЖ на фоне фармакотерапии АГ, а также исходную степень выраженности ГЛЖ. В одном из последних метаанализов R.H. Fagard с соавт. [47] наименьший регресс ГЛЖ отмечался при лечении  $\beta$ -адреноблокаторами (снижение иММЛЖ на 8,8%) по сравнению с антагонистами рецепторов ангиотензина II (12,6%), АК (12,8%) и иАПФ (11,4%). Возможный механизм недостаточной эффективности  $\beta$ -адреноблокаторов в плане воздействия на ГЛЖ, как отмечает М.В. Леонова [48], связан с их малым влиянием на жесткость сосудов и центральное аортальное давление в сравнении с АГП других классов.

На начальных этапах АГ основными проявлениями поражения сердца служат не только гипертрофия КМЦ, но и соединительнотканная перестройка кардиального интерстиция [49]. Повышение жесткости миокарда способствует развитию диастолической дисфункции, электрической нестабильности сердца, снижению коронарного резерва, и в итоге ведет к нарушению систолической функции и сердечной недостаточности [50]. Фиброз миокарда и увеличение его жесткости при АГ рассматривают как дополнительные факторы, негативно влияющие на прогноз [51]. Снижение деформационных способностей ЛЖ у больных с ГБ является фактором риска ХСН, впервые возникшей стенокардии, внезапной сердечной смерти, МИ

[52]. Ремоделирование левого предсердия (ЛП) и его дилатация наблюдаются уже на ранних стадиях АГ и ассоциируются с риском развития фибрилляции предсердий, а также МИ [53]. Таким образом, на сегодняшний день изменения упруго-эластических свойств миокарда ЛЖ и левого ЛП представляют собой новые факторы риска у пациентов с АГ.

Нами изучена [9] сравнительная эффективность фиксированных комбинаций А/Л и Б/Г с точки зрения их влияния на жесткость и деформационные характеристики миокарда ЛП и ЛЖ. Согласно полученным результатам обе комбинации улучшали упруго-эластические свойства миокарда как ЛЖ, так и ЛП, но в статистически значимо большей степени положительная динамика была выражена в первом случае. В конце периода наблюдения в обеих группах статистически значимо возросли индекс растяжимости ЛП и одномерный стрейн, причем, последний показатель в группе фиксированной комбинации А/Л – в статистически значимо большей степени. В группе А/Л, в отличие от группы Б/Г, также статистически значимо уменьшился индекс жесткости ЛП и отмечалась тенденция к нормализации глобального продольного стрейна ЛЖ у большего числа пациентов (40,7% против 20,0% больных, соответственно). В конце периода наблюдения данный параметр достиг нормативных значений (-19,7%) [54]. Кроме того, на фоне терапии в обеих группах статистически значимо возросли средние значения глобального продольного стрейна ЛЖ, уменьшились конечно-диастолическая жесткость и конечно-sistолическая эластичность ЛЖ. Эти изменения в статистически значимо большей степени наблюдались в группе А/Л. Помимо этого, в конце периода наблюдения в группе А/Л статистически значимо увеличился, а в группе Б/Г статистически значимо уменьшился коэффициент диастолической эластичности ЛЖ.

В ряде работ [55-57] описано положительное влияние иАПФ на показатели растяжимости ЛП, регресс интерстициального фиброза миокарда и электрофизиологические процессы в сердечной мышце. Так, C.G. Brilla с соавт. [56] сравнивали эффекты лизиноприла и гидрохлоротиазида на регресс фиброза в миокарде ЛЖ у 35 пациентов с АГ на фоне 6-ти месячного периода терапии данными препаратами. Анализ степени фиброза производился с помощью эндомиокардиальной биопсии и оценки общего объема фракции коллагеновых волокон, а также концентрации гидроксипролина в миокарде. Через 6 мес лечения в группе лизиноприла отмечено статистически значимое уменьшение фиброза миокарда и улучшение диастолической функции ЛЖ, чего не наблюдалось у пациентов, получавших гидрохлоротиазид. В работе J. Diezco с соавт. [57] оценивали влия-

ние 6-ти месячной терапии лизиноприлом у 50 нелеченых пациентов с АГ на концентрацию в сыворотке крови предшественников коллагена III и I типов – N-концевого пептида проколлагена III типа и С-концевого пептида проколлагена I типа, являющихся маркерами тканевого синтеза коллагена. Как известно, гипертоническое ремоделирование сердца характеризуется накоплением в нем именно коллагена III и I типа. Показано, что у пациентов с АГ сывороточная концентрация С-концевого пептида проколлагена I типа коррелировала с иММЛЖ, а терапия лизиноприлом снижала гиперпродукцию коллагена I и III типа.

Согласно литературным данным при терапии АГ параллельно уменьшению ГЛЖ происходит сдвиг баланса синтеза/распада коллагена в сторону регресса фиброза миокарда, о чем косвенно свидетельствует снижение концентрации С-концевого фрагмента предшественника коллагена в плазме крови [39]. Способность блокаторов РААС уменьшать выраженную фиброза была подтверждена в ряде экспериментальных исследований. Так, у взрослых крыс со спонтанной АГ развитие ГЛЖ и фиброза миокарда ассоциировалось с повышением экспрессии гена тканевого ингибитора матрикных металлопротеиназ и снижением коллагеназной активности [39], однако назначение ингибиторов РААС нормализовало соотношение «матрикные металлопротеиназы/тканевый ингибитор матрикных металлопротеиназ», и вело к регрессу фиброза [39].

На сегодняшний день в литературе имеются единичные сведения о влиянии АК на процессы фиброобразования в миокарде и его жесткость. Так, S.S. Xingc соавт. [58] на модели крыс с индуцированным метаболическим синдромом установили, что повышенная концентрация провоспалительного интерлейкина-18 в миокарде ассоциирована с развитием периваскулярного фиброза в нем, и дигидропиридиновый антагонист кальция фелодипин способен снижать концентрацию интерлейкин-18 в ткани

## 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. *Ter 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-сосудистая смертность. *Кардиология.* 2015;55(9):31-6]. doi: 10.18565/cardio.2015.9.31-36.
- Chazova I.E., Ratova L.G., Boitsov S.A., Nebieridze D.V. Guidelines for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. *Sistemnye Giperertonii.* 2010;3:5-26. (In Russ.) [Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные гипертензии* 2010;3:5-26].
- 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). *J Hypertens* 2013;31:1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.

сердца, а также уменьшать выраженность периваскулярного фиброза сердечной мышцы. Механизм, благодаря которому интерлейкин-18 индуцирует процессы образования соединительной ткани в миокарде, связан с активацией фибробластов и запуском синтеза ими экстрацеллюлярного матрикса. Как известно [59], интерлейкин-18 опосредует свое влияние на фибробласти, в том числе, через активацию нуклеарного фактора κB. В этой связи интересны данные исследований последних лет, в которых предполагается, что дигидропиридиновые АК способны ингибировать ядерную транслокацию и связывание с ДНК нуклеарного фактора κB, участвующего в каскаде процессов, приводящих к миграции фибробластов в миокард [58]. Этим, вероятно, можно объяснить уменьшение образования внеклеточного соединительнотканного матрикса в сердечной мышце под влиянием вышеупомянутых антагонистов кальция, и, как следствие, снижение жесткости миокарда.

Вышеуказанные патофизиологические механизмы и опосредуют влияние составных компонентов фиксированной комбинации А/Л на жесткость миокарда.

## Заключение

Таким образом, проанализировав представленные данные, можно сделать вывод о том, что фиксированная комбинация А/Л обладает высокоэффективным антигипертензивным и органопротективным потенциалом, способнаенным образом корректировать аддитивные отрицательные эффекты сочетания повышенного АД и ожирения, и должна являться комбинацией выбора у данной категории пациентов с АГ.

**Конфликт интересов.** Помощь в публикации статьи оказана компанией Гедеон Рихтер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

**Disclosures.** Assistance in the publication of the article was provided by Gedeon Richter, but it did not affect the authors' own opinion.

5. Jamerson K., Weber M. A., Bakris G. L., et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *New England Journal of Medicine.* 2008;359(23):2417-28. doi: 10.1056/NEJMoa0806182.
6. Donskaja A.A., Morozov S.N., Morozova E.A. Evaluation of the effect of monotherapy with the Equator on hemodynamic parameters in persons with arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2008;6(4) Suppl 2:37. (In Russ.) [Донская А.А., Морозов С.Н., Морозова Е.А. Оценка влияния монотерапии Экватором на гемодинамические показатели у лиц с артериальной гипертонией. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* 2008;6(4) Приложение 2:37].
7. Ersh I.R., Zaicev V.I., Romanchuk E.V., et al. Efficacy of long-term therapy with the Equator in patients with arterial hypertension in ambulatory conditions. *Mezhdunarodnye Obzory: Klinicheskaya Praktika i Zdorov'e.* 2014;2(8):74-86. (In Russ.) [Ерш И.Р., Заичев В.И., Романчук Е.В., и др. Эффективность длительной терапии препаратом Экватор больных артериальной гипертензией в амбулаторных условиях. *Международные Обзоры: Клиническая Практика и Здоровье.* 2014;2(8):74-86].
8. Kozhyrenko A.V. Clinical and epidemiological characteristics of arterial hypertension in young and middle-aged men in organized groups. The author's abstract of the dissertation of the candidate of medical sciences 2009. (In Russ.) [Козыренко А. В. Клинико-эпидемиологическая характеристика артериальной гипертонии у мужчин молодого и среднего возраста в организованных коллективах. Автореф. дисс. канд. мед. наук 2009].

9. Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Lopukhina M.V. Comparative analysis of the efficacy of fixed-dose combinations of amlodipine/Lisinopril and bisoprolol/hydrochlorthiazide in patients with essential arterial hypertension combined with obesity and overweight. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(4):457-67. (In Russ.) [Острумова О.Д., Кочетков А.И., Лопухина М.В. Сравнительный анализ эффективности фиксированных комбинаций амлодипина/лизиноприла и бисопролола/гидрохлортиазида 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.
10. Nedogoda S.V., Chumachev E.V., Ledyayeva A.A., et al. Comparative effectiveness of fixed-dose combinations of lisinopril/amlodipine and enalapril/hydrochlorothiazide. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2013;12(2):25-29. (In Russ.) [Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., и др. Сравнительная эффективность фиксированных комбинаций лизиноприла с амлодипином и эналаприла с гидрохлортиазидом. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2013;12(2):25-9.] doi: 10.15829/1728-8800-2013-2-25-29.
11. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Relationship between baseline risk factors and coronary heart disease and total mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Prev Med. 1986;15:254-73. doi: 10.1016/0091-7435(86)90045-9.
12. Kannel W. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. Am J Hyper. 2000;13(Pt. 2):S3-S10. doi: 10.1016/S0895-7061(99)00252-6.
13. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R., et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet. 2005;366:895-906. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
14. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M., et al.; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation. 2006;113(9):1213-25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496.
15. Domanski M.J., Davis B.R., Pfeffer M.A., et al. Isolated systolic hypertension: prognostic information provided by pulse pressure. Hypertension. 1999;34:375-380. doi: 10.1161/01.HYP.34.3.375.
16. Fernández-Escribano Hernández M., Suárez Fernández C., Sáez Vaquero T., et al. Relationship between pulse pressure and clinical cardiovascular damage in elderly subjects of EPICARDIAN study. Rev Clin Esp. 2007;207(6):284-290. doi: 10.1157/13106850.
17. Nair G.V., Chaput L.A., Vittinghoff E., Herrington D.M. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Investigators. Pulse pressure and cardiovascular events in postmenopausal women with coronary heart disease. Chest. 2005;127(5):1498-506. doi: 10.1378/chest.127.5.1498.
18. Peters R., Beckett N., Fagard R., et al. Increased pulse pressure linked to dementia: further results from the Hypertension in the Very Elderly Trial - HYVET. J Hypertens. 2013;31(9):1868-75. doi: 10.1097/JHH.0b013e3283622c6.
19. Benetos A., Safar M., Rudnicki A., et al. Pulse pressure. Hypertension. 1997;30(6):1410-1415. doi: 10.1161/01.HYP.30.6.1410.
20. Dolan E., Stanton A.V., Thom S., et al.; ASCOT Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients - an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. J Hypertens. 2009;27(4):876-885. doi: 10.1097/JHH.0b013e328322cd62.
21. Dolan E., Stanton A., Thijss 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.
22. Fagard R. H., Thijss L., Staessen J. A., et al. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. J Hum Hypertens. 2009;23(10):645-53. doi: 10.1038/jhh.2009.9.
23. 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.
24. London G., Schmieder R., Calvo C., Asmar R. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: the X-CELLENT Study. American Journal of Hypertension. 2006;19(1):113-21. doi: 10.1016/j.amjhyper.2005.06.027.
25. Mancia G., Parati G., Bilo G., et al. Assessment of long-term antihypertensive treatment by clinic and ambulatory blood pressure: data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. J Hypertens. 2007;25:1087-94. doi: 10.1097/JHH.0b013e32805bf8ce.
26. Ichihara A., Kaneshiro Y., Takemitsu T., Sakoda M. Effects of amlodipine and valsartan on vascular damage and ambulatory blood pressure in untreated hypertensive patients. J Hum Hypertens. 2006;20:787-94. doi: 10.1038/sj.jhh.1002067.
27. 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.
28. Kario K., Pickering T.G., Umeda Y., et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. A prospective study. Circulation. 2003;107:1401-6. doi: 10.1161/01.CIR.0000056521.67546-AA.
29. Schillaci G., Verdecchia P., Porcellati C., et al. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. Hypertens. 2000;35:580-6. doi: 10.1161/01.HYP.35.2.580.
30. Nakili B., Okin P., Devereux R. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. Am Heart J. 2001;141:334-41. doi: 10.1067/mhj.2001.113218.
31. Schirmer H., Lunde P., Rasmussen K. Prevalence of left ventricular hypertrophy in a general population. The Tromso Study. Eur Heart J. 1999;20:429-38. doi: 10.1053/euhj.1998.1314.
32. Bakaev R., Strutynskij A., Glazunov A., et al. Equator in patients with hypertension, combined with coronary heart disease and chronic heart failure. Vrach. 2010;2:44-7. (In Russ.) [Бакаев Р., Струтинский А., Глазунов А., Каракин А., Воронина М., Пехтерева Д. Экватор у больных с гипертонической болезнью, сочетающейся с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью. Врач. 2010;2:44-7].
33. Terpstra W.F., May J.F., Smit A.J., et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. J Hypertens. 2001;19(2):303-9.
34. Soroka N.F., Bel'skaya E.S. Equator - fixed-dose combination of amlodipine and lisinopril in the treatment of patients with arterial hypertension. Zdravookhranenie. 2007;7:17-21. (In Russ.) [Сорока Н.Ф., Бельская Е.С. Экватор - фиксированная комбинация лизиноприла и амлодипина в лечении больных артериальной гипертензией. Здравоохранение. 2007;7:17-21].
35. Prokof'eva E.B., Glezer M.G. The stiffness of the arterial wall and the central hemodynamics with prolonged combined antihypertensive therapy. Kardiologiya. 2015;4(55):19-24. (In Russ.) [Прокофьева Е.Б., Глазер М.Г. Жесткость артериальной стенки и показатели центральной гемодинамики на фоне длительной комбинированной антигипертензивной терапии. Кардиология. 2015;4(55):19-24]. doi: 10.18565/cardio.2015.4.19-24.
36. Morozov S.N., Donskaja A.A., Morozova E.A. The effectiveness of the equator treatment of patients with arterial hypertension (evidence from Yakutsk). Yakutskij Medicinskij Zhurnal. 2008;4(24):9-12. (In Russ.) [Морозов С.Н., Донская А.А., Морозова Е.А. Эффективность терапии экватором больных артериальной гипертонией (на примере г. Якутска). Якутский Медицинский Журнал. 2008;4(24):9-12].
37. Kakhamanova S.M., Bahshaliyev A.B. Antihypertensive and cardioprotective efficacy of the Equator in patients with essential hypertension. "Russian National Congress of Cardiologists. Improving the quality and availability of cardiac care (Congress materials)". Cardiovascular Therapy and Prevention. 2008;7(6)b Suppl. 1:173. (In Russ.) [Кахраманова С.М., Бахшалиев А.Б. Антигипертензивная и кардиопротективная эффективность Экватора у больных эссенциальной гипертонией. «Российский национальный конгресс кардиологов. Повышение качества и доступности кардиологической помощи (материалы конгресса)». Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2008;7(6)b Приложение 1:173].
38. Ivanov K.M., Rybchinskaya I.I. Combined therapy of essential hypertension by drug Equator in patients with postsurgical hypothyroidism. Ural'skij Medicinskij Zhurnal. 2011;2:119-23. (In Russ.) [Иванов К.М., Рыбчинская И.И. Комбинированная терапия гипертонической болезни препаратом Экватор у больных с послеоперационным гипотиреозом. Уральский Медицинский Журнал. 2011;2:119-23].
39. Ageev F.T., Ovchinnikov A.G., Serbul V.M., Belenkov Ju.N. Left ventricle hypertrophy: the role of the renin-angiotensin system. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2008;7(2):98-108. (In Russ.) [Ареев Ф.Т., Овчинников А.Г., Сербул В.М., Беленков Ю.Н. Гипертрофия левого желудочка: роль ренин-ангиотензиновой системы. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2008;7(2):98-108].
40. Krikunov P.V., Vasjuk Ju.A., Kopeleva M.V., Krikunova O.V. Left ventricle hypertrophy as a target for therapeutic intervention. Diagnostic and treatment aspects. Serdce. 2008;6(7):324-34. (In Russ.) [Крикунов П.В., Васюк Ю.А., Коплевая М.В., Крикунова О.В. Гипертрофия левого желудочка как мишень для терапевтического вмешательства. Особенности диагностики и лечения. Сердце. 2008;6(7):324-34].
41. Abaturova O.V., Kremneva L.V., Shalaev S.V. Hypertrophy of the left ventricle: the role of hemodynamic and neurohormonal factors, the molecular-cellular mechanisms of development. Ural'skij meditsinskij zhurnal. Meditsinskaja Nauka i Praktika. 2004;7:11-6. (In Russ.) [Абатурова О.В., Кремнева Л.В., Шалаев С.В. Гипертрофия миокарда левого желудочка: роль гемодинамических и нейрогормональных факторов, молекулярно-клеточные механизмы развития. Уральский медицинский журнал. Медицинская Наука и Практика. 2004;7:11-6].
42. Chudinovskij Ju.A., Eremeeva M.V., Suhacheva T.V., et al. The new data on the mechanisms of the effect of pharmacological treatment on myocardial hypertrophy in patients with obstructive form of hypertrophic cardiomyopathy. Klinicheskaya Fiziologiya Krovoobrazheniya. 2013;1:12-8. (In Russ.) [Чудиновских Ю.А., Еремеева М.В., Сухачева Т.В., и др. Новые данные о механизмах влияния фармакологического лечения на гипертрофию миокарда у пациентов с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии. Клиническая Физиология Кровообращения. 2013;1:12-8].
43. Davies C.H., Harding S.E., Poole-Wilson P.A. Cellular mechanisms of contractile dysfunction in human heart failure. Eur Heart J. 1996;17(2):189-98. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014834.
44. Berglund T. Differential Regression of Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy by Amlodipine Versus Atenolol in the ASCOT Trial. 18th Scientific Meeting of the European Society of Hypertension 2008;Abstract P517. J Hypertens. 2008;26(suppl 1):S254. Abstract P517/TUE/05.
45. Dahlöf B., Pennert K., Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a metaanalysis of 109 treatment studies. American Journal of Hypertension. 1992;5(2):95-110. doi: 10.1093/ajh/5.2.95.
46. Schmieder R.E., Schlaich M.P., Klingbeil A.U., Martus P. Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double-blind studies until December 1996). Nephrol Dial Transplant. 1998 Mar;13(3):564-9. doi: 10.1093/ndt/13.3.564.
47. Fagard R.H., Celis H., Thijss L., Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment. Hypertension. 2009;54(5):1084-91. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.136655.
48. Leonova M.V. Modern Approaches to Treat Arterial Hypertension with beta-Blockers. Lechebnoe Delo. 2012;2:14-20. (In Russ.) [Леонова М. В. Современные аспекты применения бета-блокаторов в лечении артериальной гипертонии. Лечебное Дело. 2012;2:14-20].
49. Diez J., Lopez B., Gonzales A., Querejeta R. Clinical aspects of hypertensive myocardial fibrosis. Curr Opin Cardiol. 2001;16:328-335. doi: 10.1097/00001573-200111000-00003.

*Hypertension and Obesity*  
*Артериальная гипертония и ожирение*

50. Weber K.T., Brilla C.G., Janicki J.S. Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. *Cardiovasc Res.* 1993;27:341-8. doi: 10.1093/cvr/27.3.341.
51. Diez M. Mechanisms of cardiac fibrosis in hypertension. *J Clin Hypertens.* 2007;9:546-50. doi: 10.1111/j.1524-6175.2007.06626.x.
52. Borlaug B.A., Lam C.S., Roger V.L., et al. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease. Insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:410-8. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.013.
53. Tsai W.C., Huang Y.Y., Liu Y.W., et al. Changes of left atrial phasic function assessed by speckle tracking echocardiography in untreated hypertension. *Journal of Medical Ultrasound* 2012;20:220-7. doi: 10.1016/j.jmu.2012.10.010.
54. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
55. Tsang T.S., Barnes M.E., Abhayaratna W.P., et al. Effects of quinapril on left atrial structural remodeling and arterial stiffness. *Am J Cardiol.* 2006;97:916-20. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.09.143.
56. Brilla C.G., Funk R.C., Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation.* 2000;102:1388-93. doi: 10.1161/01.CIR.102.12.1388.
57. Diez J., Laviades C., Mayor G., et al. Increased serum concentrations of procollagen peptides in essential hypertension: relation to cardiac alterations. *Circulation.* 1995;91:1450-6. doi: 10.1161/01.CIR.91.5.1450.
58. Xing S.S., Tan H.W., Bi X.P., et al. Felodipine reduces cardiac expression of IL-18 and perivascular fibrosis in fructose-fed rats. *Mol Med.* 2008;14(7-8):395-402. doi: 10.2119/2008-00024.Xing.
59. Siddesha J.M., Valente A.J., Sakamuri S.S., et al. Acetylsalicylic acid inhibits IL-18-induced cardiac fibroblast migration through the induction of RECK. *J Cell Physiol.* 2014;229(7):845-55. doi: 10.1002/jcp.24511.

---

*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 Propaediatrics 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. Formina** – 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

# Особенности ведения пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца: современные подходы

Д.А. Напалков\*, А.А. Соколова

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

В статье обсуждаются основные позиции американских рекомендаций 2015 г. по ведению пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС). Детализированы вопросы, касающиеся целевых цифр артериального давления (АД) и выбора основных классов антигипертензивных препаратов в зависимости от наличия в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда, сахарного диабета, хронической болезни почек. Отдельно обсуждены принципы ведения пациентов с АГ при стабильной стенокардии и остром коронарном синдроме. Также рассматривается место амлодипина в терапии пациентов с АГ и ИБС. Анализ большого числа пациентов, представленных в исследованиях VALUE, CAMELOT и PREVENT, позволяет с большей достоверностью говорить о плейотропных эффектах амлодипина, и определить его место в антигипертензивной терапии пациентов с субклиническим и клинически значимым атеросклерозом. В статье также обсуждается возможный потенцирующий эффект ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и амлодипина, что позволяет рассматривать последний в качестве одного из ключевых компонентов антигипертензивной терапии у пациентов с ИБС, способствующего не только ускоренной нормализации АД, но и приводящего к снижению сердечно-сосудистого риска.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, блокаторы кальциевых каналов, амлодипин.

**Для цитирования:** Напалков Д.А., Соколова А.А. Особенности ведения пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца: современные подходы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(6):851-855. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-851-855

## Features of Management of Patients with Hypertension in Combination with Ischemic Heart Disease: Modern Approaches

Dmitry A. Napalkov\*, Anastasiya A. Sokolova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8, Moscow, 119991 Russia

The main positions of the American guidelines on management of patients with hypertension and concomitant ischemic heart disease (2015) are discussed in the article. Questions about the target blood pressure levels and the choice of the main classes of antihypertensive drugs, depending on the history of myocardial infarction, diabetes mellitus, and chronic kidney disease are presented. The principles of management of hypertensive patients with stable angina and acute coronary syndrome are discussed separately. The place of amlodipine in the therapy of patients with hypertension and ischemic heart disease is also being considered. Analysis of the large number of patients presented in the VALUE, CAMELOT and PREVENT studies allows one to more reliably talk about the pleiotropic effects of amlodipine and to determine its place in the antihypertensive therapy of patients with subclinical and symptomatic atherosclerosis. Possible potentiating effect of angiotensin converting enzyme inhibitors and amlodipine is also discussed in the article. This allows us to consider amlodipine as one of the key components of antihypertensive therapy in patients with ischemic heart disease, which contributes not only to accelerated normalization of blood pressure but also to a decrease in cardiovascular risk.

**Keywords:** hypertension, ischemic heart disease, calcium channel blockers, amlodipine.

**For citation:** Napalkov D.A., Sokolova A.A. Features of Management of Patients with Hypertension in Combination with Ischemic Heart Disease: Modern Approaches. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(6):851-855. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-851-855

\*Corresponding author (Автор ответственный за переписку): dminap@mail.ru

## Введение

В последние 5 лет клиницисты стали обращать внимание на тот факт, что обновляющиеся рекомендации (как зарубежные, так и отечественные) по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) несут в себе мало нового в общих подходах, и основные дискуссии разворачиваются лишь на тему целевых уровней артериального давления (АД). В то же время

намечается тенденция рассматривать не АГ вообще в популяции, а ведение пациентов с АГ в зависимости от сопутствующей патологии: АГ в сочетании с сахарным диабетом, АГ у пожилых пациентов, АГ в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС). И, поскольку в основе этих подходов лежит не утопическая гипотеза большинства рандомизированных клинических исследований о том, что все пациенты с АГ примерно одинаковы, нам видится, что именно за такой индивидуализацией (персонификацией) – большое будущее в лучшем понимании того, как ра-

Received / Поступила: 24.11.2017

Accepted / Принята в печать: 30.11.2017

ботать с каждым пациентом в отдельности с учетом его характеристик. В данной статье мы решили сфокусироваться на одном из самых распространенных «типоважей» амбулаторных и стационарных пациентов в России – пациент с АГ и ИБС.

Эпидемиологические исследования давно продемонстрировали тесную взаимосвязь между уровнем АД и коронарным риском. Так, в знаменитом Фрамингемском исследовании у лиц моложе 50 лет повышение уровня систолического АД (САД) на каждые 10 мм рт.ст. на 14% повышало вероятность развития коронарных событий [отношение шансов (ОШ) 1,14; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,06-1,24]. Аналогичное повышение диастолического АД (ДАД) являлось еще более серьезным предиктором подобного рода осложнений (ОШ 1,34; 95% ДИ 1,18-1,51). В то же время корреляций между уровнем пульсового АД и манифестиацией ИБС выявлено не было. А вот в возрастных группах 50-59 лет и 60 лет и старше только уровень систолического (ОШ 1,08,  $p=0,01$  и ОШ 1,17,  $p<0,001$ , соответственно) и пульсового АД (ОШ 1,11,  $p=0,02$  и ОШ 1,24,  $p<0,001$ , соответственно) ассоциировались с риском коронарных событий в будущем [1]. Схожие данные были получены в исследовании MRFIT, в котором исходные уровни систолического и диастолического (в меньшей степени) АД коррелировали со смертностью от ИБС при многолетнем наблюдении за данными больными [2]. Соответственно, уровень систолического АД включен в многочисленные калькуляторы коронарного риска, включая шкалу SCORE.

В 2015 г. американские кардиологи (American Heart Association/American College of Cardiology/American Society of Hypertension) стали первыми в мире, кто выпустил специальные рекомендации по лечению АГ у пациентов с ИБС [3]. Этот документ интересен своей хорошей структурированностью, и тем, что отвечает на многие вопросы о том, как целесообразно лечить данную когорту пациентов.

### Целевые цифры АД у пациентов с АГ и ИБС

В целом здесь можно наблюдать общую тенденцию к ведению всех пациентов с АГ: для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и ИБС целевые цифры АД рекомендованы на уровне  $<140/90$  мм рт.ст. (класс рекомендаций – IIa, уровень доказательности – В). При этом обращается внимание на то, что у ряда пациентов (например, с перенесенным инфарктом миокарда, инсультом, заболеванием периферических артерий, аневризмой брюшного отдела аорты) можно рассмотреть более жесткий контроль АД на уровне  $<130/80$  мм рт.ст., однако польза от такого снижения АД менее очевидна

(класс рекомендаций – IIb, уровень доказательности – В). Вниманию кардиологов представлена интересная экспертная рекомендация: у пациентов с АГ и ИБС при повышенных цифрах диастолического АД и клинических проявлениях ишемии миокарда (ИМ) скорость снижения АД должна быть невысокой, чтобы не спровоцировать понижение диастолического АД  $<60$  мм рт.ст., особенно у пациентов старше 60 лет и лиц с сахарным диабетом. Кроме того, у всех пациентов старше 60 лет рекомендовано аккуратное снижение систолического АД, чтобы аналогичным образом не допустить избыточного снижения диастолических цифр  $<60$  мм рт.ст. Последнее может сопровождаться уменьшением коронарной перфузии и возрастанием числа ишемических коронарных событий (класс рекомендаций – IIa, уровень доказательности – С).

### Антигипертензивная терапия у пациентов с АГ и стабильной стенокардией

Для лечения пациентов АГ и стабильной стенокардией рекомендован следующий алгоритм. При наличии в анамнезе инфаркта миокарда – обязательное назначение тройной комбинации бета-адреноблокатор+ингибитор АПФ/кардант+тиазидный (тиазидоподобный) диуретик (уровень доказательности – IA). При отсутствии в анамнезе инфаркта, т.е. при стабильном течении стенокардии можно рассмотреть назначение ингибитора АПФ/кардана (особенно у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка, сахарным диабетом и/или хронической болезнью почек), а далее – с одинаковым уровнем доказательности (IIaB) любые другие рекомендованные в качестве терапии классы антигипертензивных препаратов. При этом обращено внимание на то, что при плохом контроле АД или сохранении ангинозных приступов следующим шагом должно быть добавление блокаторов кальциевых каналов дигидропиридинового ряда (класс рекомендаций – IIa, уровень доказательности – В). При непереносимости бета-адреноблокаторов можно рассмотреть назначение недигидропиридиновых антагонистов кальция (верапамил или дилтиазем), однако указывается на осторожность при их выборе: они противопоказаны пациентам с хронической сердечной недостаточностью, и имеются данные о том, что у пациентов с существующей ИБС они могут провоцировать развитие дисфункции левого желудочка.

### Антигипертензивная терапия у пациентов с АГ и острым коронарным синдромом

Считается, что при отсутствии противопоказаний начальная терапия у пациентов с острым коронарным

синдромом (ОКС), которая должна быть начата в течение 24 ч, должна включать в себя селективный бета-адреноблокатор короткого действия (метопролол тарtrат или бисопролол). При нестабильной гемодинамике или декомпенсации сердечной недостаточности допускается отложенное начало терапии бета-адреноблокаторами (класс рекомендаций – I, уровень доказательности – A).

Для снижения АД на фоне ОКС эксперты считают допустимым использование нитратов, особенно при сохраняющихся клинических проявлениях ишемии миокарда или застойных явлений по малому кругу кровообращения (класс рекомендаций – I, уровень доказательности – C). При этом обращается внимание на то, что применения нитратов следует избегать у пациентов с инфарктом миокарда правого желудочка и гемодинамически нестабильных больных; в любом случае, предпочтение следует отдавать сублингвальным спреям или внутривенно вводимому нитроглицерину, а не пролонгированным таблетированным нитратам.

При непереносимости бета-адреноблокаторов и/или нитратов выбор остается за верапамилом или дилтиаземом, но только при сохранении нормальной фракции выброса. При высоком, плохо контролируемом АД на терапии бета-адреноблокаторами и ингибиторами АПФ рекомендуется добавление дигидропиридиновых антагонистов кальция (класс рекомендаций – IIa, уровень доказательности – B).

Ингибиторы АПФ (IA) или имеющие меньший уровень доказательности сартаны (IB) добавляются к терапии у пациентов с АГ и ОКС в следующих клинических ситуациях: при ИМ передней стенки, при высоком АД, при наличии дисфункции левого желудочка или хронической сердечной недостаточности в анамнезе, если пациент имеет диагноз сахарного диабета. У пациентов с АГ и ОКС, имеющих нормальную фракцию выброса левого желудочка и в отсутствии сахарного диабета, ингибиторы АПФ могут рассматриваться в качестве терапии первого ряда для нормализации уровня АД (класс рекомендаций – IIa, уровень доказательности – A).

У пациентов с АГ и ОКС, имеющих сниженную <35% фракцию выброса левого желудочка и/или хроническую сердечную недостаточность и/или сахарный диабет, к терапии ингибиторами АПФ и бета-адреноблокаторами в обязательном порядке должны быть назначены антагонисты минералокортикоидных рецепторов (IA).

При признаках сердечной недостаточности у пациентов с АГ и ОКС, а также при снижении скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> целесообразно отдавать предпочтение петлевым диуретикам, а не тиазидным (IB).

## Нюансы применения блокаторов кальциевых каналов: в фокусе внимания амлодипин

Дигидропиридиновые антагонисты кальция prolongированного действия имеют преимущество перед недигидропиридиновыми (дилтиазем или верапамил) при их применении совместно с бета-адреноблокаторами. В исследовании CAMELOT, в котором сравнивались эффекты оригинального амлодипина, эналаприла и плацебо около 60% пациентов с ИБС имели в анамнезе АГ [4]. Несмотря на то, что снижение АД было одинаковым в группе амлодипина и эналаприла, число сердечно-сосудистых событий было значимо меньше у пациентов, получавших лечение антагонистом кальция. Субисследование в рамках CAMELOT, в котором оценивалось атеросклеротическое поражение сосудов шеи, показало более низкий темп прогрессирования атеросклероза (его замедление; p=0,31), в то время как в группе плацебо прогрессирование не замедлялось (p<0,001), а в группе эналаприла была выявлена тенденция к прогрессированию (p=0,08). Таким образом, амлодипин получил доказательство своего плейотропного действия на атеросклеротические бляшки – точка зрения, которую разделяют ряд авторов [5, 6]. В дополнении к этому недавно проведенный объединенный анализ исследования CAMELOT и еще одного исследования, в котором изучался амлодипин – PREVENT, показал, что меньшая вариабельность АД в группах терапии амлодипином (положительное влияние амлодипина на данный показатель довольно хорошо известно) в большей степени коррелировала с лучшим прогнозом в данных когортах больных [7].

Подтверждение преимущества амлодипина в плане профилактики развития коронарных событий было получено в крупном рандомизированном исследовании VALUE, включавшем 15245 пациентов с АГ и имевших высокий сердечно-сосудистый риск, которые сформировали группы лечения валсартаном и амлодипином [8]. У 46% пациентов была ранее диагностирована ИБС. Средняя продолжительность наблюдения составила 4,2 года, за время которого значимых различий по достижению объединенной первичной конечной точке сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности выявлено не было. Однако частота инфарктов миокарда была значимо ниже в группе амлодипина, в то время как в группе валсартана в ходе наблюдения было выявлено значимо меньшее число пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом. Кроме того, было обращено внимание на тот факт, что в группе амлодипина достижение целевых цифр АД происходило быстрее, чем в группе валсартана, в ходе первого года наблюдения. Также была выявлена тенденция к меньшей ча-

**Table 1. Registered indications for the use of dihydropyridine calcium channel blockers**

**Таблица 1. Зарегистрированные показания к применению дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов**

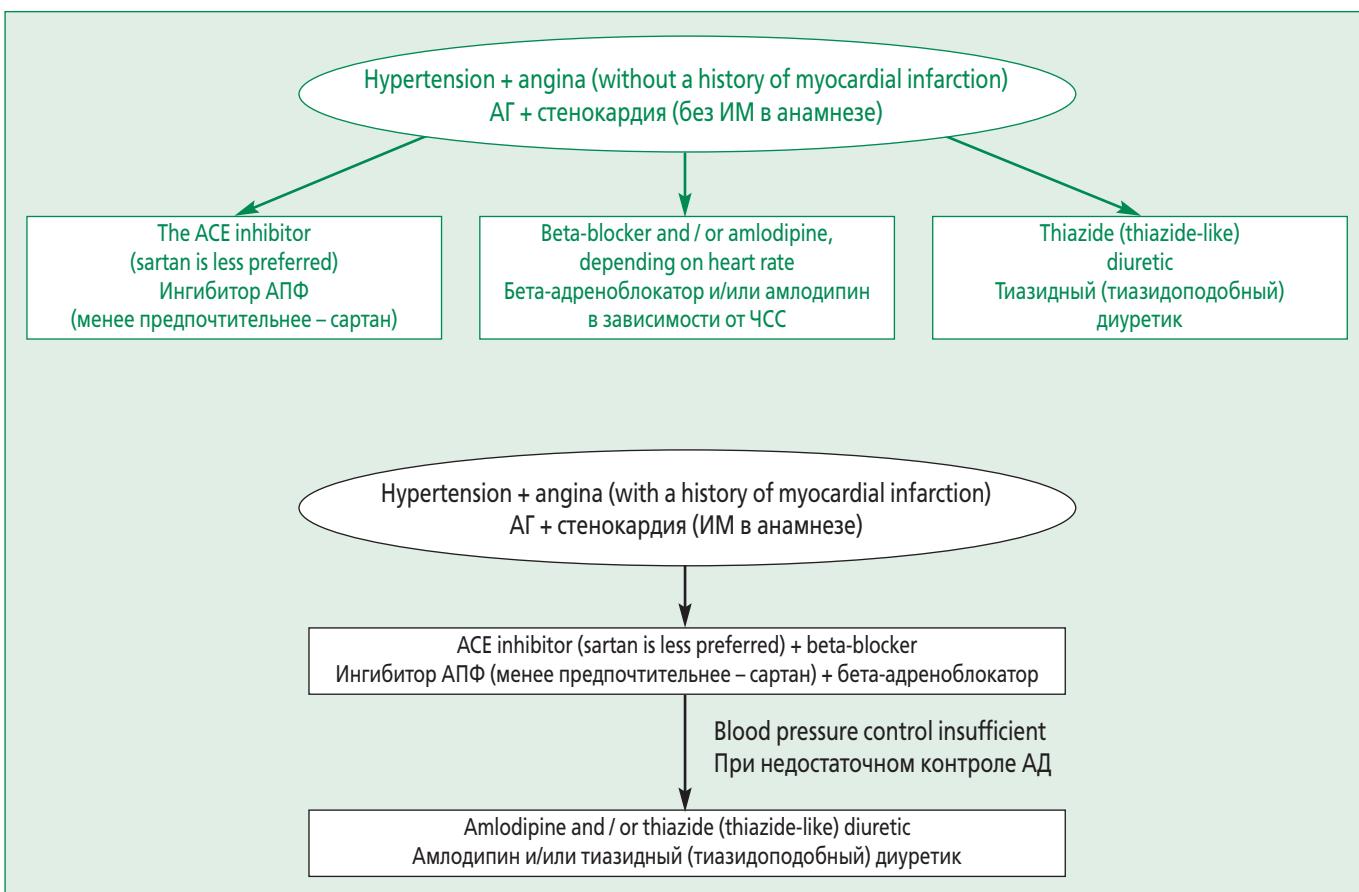
Препарат	Показания
Амлодипин (Норваск)	<ul style="list-style-type: none"> <li>артериальная гипертензия</li> <li>стабильная и вазоспастическая стенокардия</li> </ul>
Фелодипин	<ul style="list-style-type: none"> <li>артериальная гипертензия</li> <li>стенокардия</li> </ul>
Нифедипин продленного действия	<ul style="list-style-type: none"> <li>артериальная гипертензия</li> <li>стабильная и вазоспастическая стенокардия</li> </ul>
Лерканидипин	артериальная гипертензия
Лацидипин	артериальная гипертензия
Нитрендипин	артериальная гипертензия

стоте инсультов в группе амлодипина при отсутствии разницы в среднем уровня АД между группами [9].

С учетом того, что амлодипин очень часто был препаратом сравнения в различных исследованиях по АГ, Wang J.G. и соавт. в 2007 г. был проведен мета-ана-

лиз 12 клинических исследований, в который были включены данные по 94338 пациентам [10]. Оказалось, что амлодипин обладал аналогичной способностью снижать риск инфаркта миокарда в сравнении с ингибиторами АПФ, но значимо превосходил эффект, полученный в группах блокаторов рецепторов к ангиотензину II (434 ИМ на сартанах против 360 ИМ на амлодипине;  $p=0,01$ ). Сходные данные были получены еще в одном мета-анализе, который продемонстрировал, что антигипертензивная терапия с наличием в качестве одного из компонентов амлодипина снижает риск инфаркта миокарда (ОШ 0,91; 95% ДИ 0,84-0,99;  $p=0,03$ ) и инсульта (ОШ 0,84; 95% ДИ 0,91-0,99;  $p=0,01$ ) по сравнению с терапией, в которой не используются блокаторы кальциевых каналов [11].

В целом ряде работ обсуждается возможный потенцирующий эффект ингибиторов АПФ и амлодипина, связанный с их совместным влиянием на жесткость сосудистой стенки и центральное давление в аорте, что привело к лучшим результатам в группе комбинированного лечения данными классами препаратов в сравнении с другими комбинациями (ис-



**Figure 1. Algorithm for the use of classes of antihypertensive drugs in patients with hypertension and coronary heart disease (depending on the history of myocardial infarction)**

**Рисунок 1. Алгоритм применения классов антигипертензивных препаратов у пациентов с АГ и ИБС (в зависимости от наличия инфаркта миокарда в анамнезе)**

следования ACCOMPLISH, ASCOT-BPLA, EUROPA) [12, 13]. В частности, субанализ исследования ACCOMPLISH выявил значимо лучшее влияние комбинации «ингибитор АПФ+амлодипин», чем «ингибитор АПФ+гидрохлортиазид» на общее число инфарктов, а также комбинированную конечную точку «сердечно-сосудистая смертность/инфаркт миокарда/инсульт» [14].

Класс дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов включает в себя большой спектр молекул, где, помимо амлодипина, имеются также фелодипин, нифедипин замедленного высвобождения, лерканидипин, лацидипин, нитрендипин, лацидипин, риодипин. Однако зарегистрированные показания к их применению сильно различаются (табл. 1), так, из имеющихся на рынке РФ препаратов у пациентов с различными формами ИБС зарегистрированы к применению только амлодипин, фелодипин и нифедипин продленного действия.

## References / Литература

- Franklin S.S., Larson M.G., Khan S.A., et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2001;103:1245-9. doi: 10.1161/01.CIR.103.9.1245.
- Neaton J.D., Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Int Med*. 1992;152:56-64. doi: 10.1001/archinte.1992.00400130082009.
- Rosendorff C., Lackland D.T., Allison M., et al., on behalf of the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. // Treatment of Hypertension in Patients With Coronary Artery Disease. *Hypertension*. 2015;65:1372-407. doi: 10.1161/HYP.00000000000000018.
- Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P., et al., CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:2217-25. doi:10.1001/jama.292.18.2217.
- Rosendorff C. Calcium antagonists in the treatment of hypertension in patients with ischaemic heart disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2003;4:1535-41. doi:10.1517/14656566.4.9.1535.
- Mason RP. Mechanisms of plaque stabilization for the dihydropyridine calcium channel blocker amlodipine: review of the evidence. *Atherosclerosis*. 2002; 165: 191-9. doi: 10.1016/S0021-9150(01)00729-8.
- Park S., Yan P., Cerezo C., Jeffers B.W. Effect of visit-to-visit blood pressure variability on cardiovascular events in patients with coronary artery disease and well-controlled blood pressure. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10(10):799-810. doi:10.1016/j.jash.2016.08.004.
- Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M., et al., VALUE Trial Group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9426):2022-31. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16451-9.
- Turnbull F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet*. 2003;362:1527-35. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14739-3.
- Wang J.G., Li Y., Franklin S.S., Safar M. Prevention of stroke and myocardial infarction by amlodipine and angiotensin receptor blockers. *Hypertension*. 2007;50:181-8. doi:10.1161/HYPERTENSION-AHA.107.089763
- Lee S.A., Choi H.M., Park H.J., et al. Amlodipine and cardiovascular outcomes in hypertensive patients: meta-analysis comparing amlodipine-based versus other antihypertensive therapy. *Korean J Intern Med*. 2014;29:315-324. doi:10.3904/kjim.2014.29.3.315.
- Vlachopoulos C. Combination therapy in hypertension: from effects on arterial stiffness and central haemodynamics to cardiovascular benefits. *Artery Research*. 2016;14:27-35. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.149.
- Bertrand M.E., Vlachopoulos C., Mourad J.J. Triple combination therapy for global cardiovascular risk: atorvastatin, perindopril and amlodipine. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016;16(4):241-253. doi: 10.1007/s40256-016-0175-2.
- Bakris G., Brasoulis A., Dahlöf B., et al., for the ACCOMPLISH Investigators. Comparison of Benazepril Plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide in High-Risk Patients With Hypertension and Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 2013;112:255-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.03.026.

### About the Authors:

**Dmitry A. Napalkov** – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №1, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

**Anastasiya A. Sokolova** – MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty Therapy №1, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

## Заключение

Имеющиеся литературные данные и доказательная база амлодипина позволяют рассматривать его в качестве наиболее предпочтительного антагониста кальция для проведения антигипертензивной терапии у пациентов с ИБС с добавлением его к ингибитору АПФ/сартану и/или бета-адреноблокатору. Его применение может приводить не только к нормализации АД и уменьшению частоты приступов стенокардии, но и к снижению высокого сердечно-сосудистого риска у данной группы пациентов (рис. 1).

**Конфликт интересов.** Помощь в публикации статьи оказана компанией Pfizer, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

**Disclosures.** Assistance in the publication of the article was provided by Pfizer, but it did not affect the authors' own opinion.

### Сведения об авторах:

**Напалков Дмитрий Александрович** – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №1 лечебного факультета, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

**Соколова Анастасия Андреевна** – к.м.н., ассистент, кафедра факультетской терапии №1 лечебного факультета, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

# Фибрилляция предсердий и хроническая сердечная недостаточность: практические аспекты и дискуссионные вопросы рациональной фармакотерапии

Юрий Андреевич Бунин, Софья Владимировна Миклишанская\*

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования  
Россия, 123995, Москва, ул. Барrikадная, 2/1

Фибрилляция предсердий (ФП), являясь как причиной, так и следствием хронической сердечной недостаточности (ХСН), встречается при ней значительно чаще, чем в общей популяции. Профилактика и лечение ФП при наличии ХСН имеет свою специфику и представляет определенные трудности для практических врачей различных специальностей. В статье представлен современный взгляд на первичную и вторичную профилактику ФП у больных с ХСН не антиаритмическими препаратами, дан критический анализ международных рекомендаций по использованию различных антиаритмических препаратов, антикоагулянтов и немедикаментозных методов лечения у данной категории больных. На основании анализа ряда исследований показано, что у больных с ФП и ХСН стратегия удержания синусового ритма не имеет преимуществ перед контролем частоты желудочковых сокращений. В обзоре рассмотрены также возможности медикаментозного урежения частоты желудочковых сокращений при ХСН, в зависимости от величины фракции выброса левого желудочка, а также показания к интервенционной профилактике пароксизмов ФП. Вместе с тем, в ней разбираются некоторые дискуссионные вопросы выбора тактики ведения больных с ФП и ХСН, купирующей и профилактической терапии, особенности лечения ФП при некоторых заболеваниях и синдромах. В статье также представлена критическая оценка интервенционных вмешательств при лечении ФП, таких как катетерная абляция ФП, катетерная абляция дополнительных путей проведения и деструкция АВ-узла в сочетании с имплантацией электрокардиостимулятора.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, антикоагулянты, антиаритмические препараты, контроль частоты, контроль ритма, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.

**Для цитирования:** Бунин Ю.А., Миклишанская С.В. Фибрилляция предсердий и хроническая сердечная недостаточность: практические аспекты и дискуссионные вопросы рациональной фармакотерапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(6):856-862. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-856-862

## Atrial Fibrillation and Chronic Heart Failure: Practical Aspects and Discussion Issues of Rational Pharmacotherapy

Yuri A. Bunin, Sofia V. Miklishanskaya\*

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

Atrial fibrillation (AF), being both a cause and a consequence of chronic heart failure (CHF), occurs with it significantly more often than in the general population. Prevention and treatment of AF in patients with CHF has its own specifics and presents certain difficulties for practical physicians of various specialties. The article presents a modern view of primary and secondary prevention of AF in patients with CHF and a critical analysis of international recommendations on the use of various antiarrhythmics and not antiarrhythmic drugs, anticoagulants and non-drug treatments in these patients. Based on the analysis of a number of studies, it has been shown that in patients with AF and CHF, the sinus rhythm control strategy has no advantages over the rate control strategy. The review also examines the possibilities of drug therapy in rate control strategy in CHF, depending on the size of the left ventricular ejection fraction, as well as indications for interventional prophylaxis of the AF paroxysms. At the same time, it discusses some questions about the choice of tactics for management of patients with AF and CHF, electrical and pharmacological cardioversion and prevention therapy, features of AF treatment in certain diseases and syndromes. The article also presents a critical evaluation of interventions in the treatment of AF, such as catheter ablation of AF, catheter ablation of additional routes and destruction of the AV node in combination with the pacemaker implantation.

**Keywords:** atrial fibrillation, chronic heart failure, anticoagulants, antiarrhythmics, rate control, rhythm control, Wolff-Parkinson-White syndrome.

**For citation:** Bunin Y.A., Miklishanskaya S.V. Atrial Fibrillation and Chronic Heart Failure: Practical Aspects and Discussion Issues of Rational Pharmacotherapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(6):856-862. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-856-862

\*Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): kvant83@list.ru

Received / Поступила: 23.06.2017

Accepted / Принята в печать: 27.06.2017

## **Введение**

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и фибрилляция предсердий (ФП) часто встречаются у одних и тех же больных, так как эти болезни имеют сходные факторы риска развития и, в какой-то степени, общую патофизиологию. Морфологические, нейрогуморальные и электрофизиологические изменения при ХСН могут быть основой для развития ФП. Риск ее появления возрастает как у больных ХСН со сниженной ( $\leq 40\%$ ), так и с сохраненной ( $\geq 50\%$ ), фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) [1]. Распространенность ФП у больных с промежуточной ФВЛЖ (40-49%) будет уточняться в связи с тем, что исследований в этой области недостаточно. Чем выше функциональный класс (ФК) ХСН, тем чаще регистрируется ФП (по классификации NYHA от 3-5% у больных с I ФК до 25-40% у больных с IV ФК (NYHA) [2].

В то же время сама ФП относится к независимым факторам риска развития ХСН, а ее появление, как правило, приводит к утяжелению течения уже имеющегося заболевания, увеличению риска тромбоэмбологических осложнений и ухудшению прогноза. Ретроспективный анализ крупных контролируемых рандомизированных исследований показал возможность первичной профилактики ФП у больных ХСН со сниженной ФВЛЖ, леченных ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина [3,4]. По мнению экспертов Европейского общества кардиологов (ESC) [5] терапия ХСН со сниженной ФВЛЖ бета-адреноблокаторами и антагонистами минералокортикоидных рецепторов также ассоциируется с уменьшением количества впервые возникшей ФП [6]. По некоторым данным может увеличивать риск развития ФП ивабрадин [7]. Дополнение к общепринятой терапии ХСН со сниженной ФВЛЖ ингибитора неприлизина и лечение вышеперечисленными препаратами больных ХСН с сохраненной ФВЛЖ не дает такого эффекта [8]. В то же время эксперты Американских ассоциаций сердца и Колледжа кардиологов (АНА/ACC) [9] не указывают на бета-адреноблокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов как на препараты, с помощью которых возможна первичная профилактика ФП у больных с ХСН. Однако ESC и АНА/ACC единодушны во мнении, что использование не антиаритмических препаратов (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, статины, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты) совместно с антиаритмиками не уменьшает количество рецидивов уже имеющейся ФП (вторичная профилактика ФП) у больных с ХСН или другой сердечно-сосудистой патологией. Кардиальная ресинхронизирующая терапия не оказывает существенного влияния на течение ФП [10].

## **Антитромботическая терапия**

До 1990 г. антитромботическая терапия для профилактики ишемического инсульта и системных тромбоэмболий у больных с ФП проводилась лишь при наличии ревматических пороков или протезированных клапанов сердца. Антикоагулянты также использовались у больных, перенесших ишемический инсульт, для предупреждения его рецидива. Появление современных данных о возможности значительного возрастания тромбоэмбологических осложнений и у ряда больных с неклапанной ФП привело к необходимости разработки критериев риска их развития (шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc). Поэтому в настоящее время, подобно другим категориям больных с ФП, основной целью ее лечения при ХСН, наряду с уменьшением симптомов, является профилактика тромбоэмболий. В отсутствие противопоказаний антитромботическая терапия должна рекомендоваться всем больным с ФП и ХСН независимо от наличия других факторов риска тромбоэмбологических осложнений (кроме ХСН) по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc [11].

Многие годы с этой целью в основном применялись оральные антикоагулянты (ОАК) из группы антагонистов витамина К (АВК) и чаще всего – варфарин. К недостаткам АВК относится необходимость регулярного контроля международного нормализованного отношения (МНО), влияние на их эффективность некоторых лекарственных препаратов и пищевых продуктов. Кроме того, выявлены генетические факторы, воздействующие на метаболизм варфарина и затрудняющие подбор адекватной дозы препарата. Однако генетическое тестирование пока не рекомендуется использовать в клинической практике, потому что оно не оказывает существенного влияния на подбор эффективной дозы варфарина и риск кровотечений, оценивающийся по шкале HAS-BLED [5]. В связи с этим довольно сложной задачей при применении АВК является поддержание требуемого уровня ( $\geq 70\%$ ) их терапевтического диапазона (время, в течение которого значение МНО остается в пределах 2,0-3,0). Кроме того, мetaанализ 47 исследований показал значительную частоту развития тяжелых кровотечений у больных, получавших АВК (2,0-2,2 на 100 больных в год) [12]. Поэтому очень важным явилось создание и внедрение новых оральных антикоагулянтов (НОАК), обладающих большей безопасностью и удобством применения, а в ряде случаев, возможно, и большей эффективностью. В табл. 1 представлена клинико-фармакологическая характеристика НОАК, зарегистрированных в РФ.

При назначении ОАК и выборе его дозы необходимо учитывать состояние функции почек, риск кровотечений, взаимодействие препарата с другими лекарствами, возраст больного. Классические иссле-

*Atrial Fibrillation and Chronic Heart Failure*  
**Фибрилляция предсердий и хроническая сердечная недостаточность**

**Table 1. Clinical and pharmacological characteristics of new oral anticoagulants (adapted to [13])**

**Таблица 1. Клинико-фармакологическая характеристика новых оральных антикоагулянтов (адаптировано по [13])**

Параметр	Дабигатран	Апиксабан	Ривароксабан
Механизм действия	Прямой ингибитор тромбина (IIa фактор)	Ингибитор Xa фактора	Ингибитор Xa фактора
Максимальная концентрация в плазме	Через 2 ч после приема	Через 1-4 ч после приема	Через 2-4 ч после приема
Период полужизни	12-17 ч	12 ч	5-9 ч (молодые) 11-13 ч (пожилые)
Выведение почками	80%	27%	35%
Всасывание с пищей	Не влияет	Не влияет	+39% (принимать после еды)
Азиатская популяция	+25%	Не влияет	Не влияет
Доза	150 мг 2 р/сут 110 мг 2 р/сут	5 мг 2 р/сут 2,5 мг 2 р/сут	20 мг 1 р/сут 15 мг 1 р/сут
Применение запрещено	Клиренс креатинина <30 мл/мин	Клиренс креатинина <15 мл/мин	Клиренс креатинина <15 мл/мин

дования по изучению эффективности и безопасности НОАК – RE-LY [14], ROCKET-AF [15], ARISTOTLE [16] – показали, что они не менее эффективны в профилактике ишемического инсульта и системных эмболий, чем варфарин, но сопровождаются статистически значимым уменьшением жизнеопасных кровотечений, включая геморрагический инсульт, как у больных с ХСН, так и без ХСН.

Однако при механических протезах клапанов сердца и митральном стенозе средней тяжести и тяжелом должны назначаться АВК [13]. Апиксабан, дабигатран и ривароксабан могут применяться для профилактики тромбоэмболий у больных с неклапанной ФП, когда проводится электроимпульсная терапия или фармакологическая кардиоверсия. Механическая окклюзия ушка левого предсердия при ФП является приемлемой альтернативой оральным антикоагулянтам в случае высокого риска тромбоэмбологических осложнений, сочетающегося с таким же риском кровотечений, связанных с их приемом [17]. Как видно из табл. 2, эксперты ESC [11] у больных ХСН с ФП отдают предпочтение НОАК, но не варфарину, а продолжительность двойной антитромботической терапии, проводимой в определенных клинических случаях, ограничивают до 12 мес. Все три НОАК, зарегистрированных в РФ, рекомендуются ESC для антитромботической терапии ФП при остром коронарном синдроме (ОКС), а АНА/ACC [9] отдают предпочтение варфарину, считая, что в этом случае он имеет большую клиническую доказательную базу.

Таким образом, как мы говорили об этом раньше [18], необходим дифференцированный подход к назначению варфарина и различных НОАК, который определяется как рядом клинических факторов, так и результатами лабораторных и инструментальных методов исследования.

### **Контроль ритма/частоты желудочковых сокращений при фибрилляции предсердий**

В настоящее время общепризнано, что у больных с ФП удержание синусового ритма с помощью антиаритмических препаратов («ритм-контроль») не имеет преимущества перед контролем за частотой желудочковых сокращений при сохраняющейся аритмии («частота-контроль»). Это утверждение базируется на результатах ряда рандомизированных контролируемых исследований, включая исследование AF-CRF [19], в котором установлено, что прогноз у больных с ФП и ХСН при контроле частоты желудочковых сокращений во время аритмии не хуже, чем при контроле ритма: нет различий в смертности, количестве инсультов и прогрессировании сердечной недостаточности. Оптимальная частота желудочковых сокращений в покое у больных с ФП и ХСН остается неясной, но, вероятно, колеблется в пределах от 60 до 90 в мин. Выводы исследования RACE II [20], показавшего отсутствие преимущества «жесткого контроля» частоты желудочковых сокращений (менее 80 в мин в покое) перед ее «мягким контролем» (менее 110 в мин в покое), не могут полностью экстраполироваться на больных с ХСН в связи с их малочисленностью в исследовании. Этим, вероятно, объясняются некоторые разногласия между рекомендациями ESC [5] и АНА/ACC [9], в последних из которых предпочтение отдается частоте желудочковых сокращений в покое менее 80 в мин, а частота в покое менее 110 в мин рекомендуется только при сохранении систолической функции левого желудочка. Оптимальная частота желудочковых сокращений при физической нагрузке у больных с ФП и ХСН также не определена. Очевидно, можно согласиться с предложением, что она должна быть не более 110-115 в мин при умеренной физической нагрузке [11].

*Atrial Fibrillation and Chronic Heart Failure*  
**Фибрилляция предсердий и хроническая сердечная недостаточность**

**Table 2. Recommendations for the prevention of thromboembolic complications in patients with CHF and paroxysmal or persistent/persistent atrial fibrillation (adapted from [11])**

**Таблица 2. Рекомендации по профилактике тромбоэмбологических осложнений у больных ХСН и пароксизмальной или персистентной/постоянной ФП (адаптировано из [11])**

Рекомендации	Класс доказательства	Уровень доказательства
Шкалы CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc и HAS-BLED рекомендуется использовать у больных ХСН для оценки риска тромбоэмболий и кровотечений, ассоциированных с приемом оральных антикоагулянтов	I	B
НОАК противопоказаны больным с механическими протезами клапанов сердца и средней тяжестью или тяжелым митральным стенозом	III	B
У больных с ФП, продолжительностью равной или более 48 ч, или когда продолжительность ФП неизвестна, прием оральных антикоагулянтов в терапевтической дозе рекомендуется не менее 3 нед до электрической или фармакологической кардиоверсии	I	B
У больных с ФП, нуждающихся в неотложной электрической или фармакологической кардиоверсии, и не принимавших антикоагулянты в течение последних 3 нед, необходимо использовать нефракционированный гепарин или гепарин с низким молекулярным весом. Целесообразно применение транспищеводной эхокардиографии	I	C
Комбинация орального антикоагулянта и антитромбоцитарного препарата в определенных клинических случаях (острый коронарный синдром и др.) не рекомендуется более 12 мес.		
После 12 мес проводится монотерапия оральным антикоагулянтом.	III	C
Для больных с ХСН и неклапанной ФП НОАК предпочтительней варфарин из-за более низкого риска инсульта, интракраниальных геморрагий и смертности	IIa	B
ФП – фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, НОАК – новые оральные антикоагулянты		

Так как нет убедительных доказательств преимущества ни одной из тактик антиаритмической терапии ФП («ритм-контроль» или «частота-контроль»), оправдано применение любой из них. Однако, по нашему мнению, невозможность длительного поддержания синусового ритма у многих больных с ФП и ХСН (особенно, со сниженной ФВЛЖ), дает основание отдавать предпочтение тактике контроля частоты желудочковых сокращений. В подтверждение данной точки зрения можно указать на экспертов ESC, считающих нецелесообразным восстановление синусового ритма электроимпульсной терапией или фармакологической кардиоверсией у больных с персистентной ФП и ХСН при адекватном контроле частоты желудочковых сокращений [11]. Исключением являются больные, у которых ХСН со сниженной ФВЛЖ развилась вследствие тахисистолической формы ФП («такикардиомиопатия») из-за невозможности адекватного урежения частоты желудочковых сокращений. Им показано восстановление синусового ритма и проведение стратегии «ритм-контроль». Препаратами первого ряда для урежения частоты желудочковых сокращений у больных с ФП и ХСН являются бета-адреноблокаторы, а не сердечные гликозиды, потому что они, как правило, хорошо переносятся и позволяют контролировать ее не только в покое, но и при физической нагрузке. Это положение остается признанным большинством клиницистов, несмотря на то, что в ряде метаанализов было показано отсутствие

уменьшения общей смертности в случае использования бета-адреноблокаторов (бисопролол, метопролол, сукцинат, карведилол, небиволол) при ХСН со сниженной ФВЛЖ и ФП, в отличие от больных на синусовом ритме [21]. Однако критическое рассмотрение данных работ указывает на существенные различия сравниваемых групп больных с ФП и на синусовом ритме, которые могли повлиять на полученные результаты. Если лечение бета-адреноблокаторами не приводит к достижению целевого уровня частоты желудочковых сокращений, к ним можно добавить сердечные гликозиды (в настоящее время в основном используют дигоксин, и значительно реже – дигитоксин). Монотерапия дигоксином (0,125-0,25 мг/сут) проводится при наличии противопоказаний к бетаблокаторам. В том числе, применение сердечных гликозидов оправдано в случаях выраженной артериальной гипотензии. У больных ХСН со сниженной ФВЛЖ и ФП для управления частотой желудочковых сокращений в неотложных ситуациях рекомендуется в/в введение только сердечных гликозидов или амиодарона [9]. Даже при в/в введении дигоксин начинает действовать поздно (не ранее, чем через 1 ч), а максимальный эффект урежения частоты желудочковых сокращений наступает через 4-6 ч. К его побочным эффектам относят развитие атриовентрикулярной блокады, появление желудочковых аритмий (особенно, на фоне гипокалиемии или выраженной ишемии миокарда). В табл. 3 представ-

*Atrial Fibrillation and Chronic Heart Failure*  
**Фибрилляция предсердий и хроническая сердечная недостаточность**

**Table 3. Drugs used for heart rate control in patients with atrial fibrillation (adapted from [5,9])**

**Таблица 3. Препараты, используемые для контроля частоты желудочковых сокращений у больных с фибрилляцией предсердий (адаптировано из [5,9])**

Препарат	Внутривенно	Перорально
Верапамила, <sup>a</sup>	5-10 мг (0,075-0,15 мг/кг) в течение 2 мин	120-360 мг/сут (в т.ч с замедленным высвобождением)
Дилтиазема, <sup>a,b</sup>	0,25 мг/кг в течение 2 мин	180-360 мг/сут (в т.ч. с замедленным высвобождением)
Пропранолол <sup>b</sup>	1 мг в течение 1 мин (можно ввести до 3-х доз с 2-минутным интервалом)	40-160 мг/сут
Метопролол <sup>b</sup>	2,5-5 мг в течение 2 мин (можно ввести до 3-х доз по 5 мг)	50-200 мг/сут (в т.ч. с замедленным высвобождением)
Бисопролол <sup>b</sup>	–	2,5-10 мг/сут
Карведилол <sup>b</sup>	–	6,25-50 мг/сут
Эсмолол <sup>b</sup>	500 мкг/кг в течение 1 мин; продолжительная инфузия 50-300 мкг/кг/мин	–
Дигоксин <sup>b</sup>	0,25 мг; максимально за 24 ч не более 1,5 мг	0,125-0,5 мг/сут
Амиодарон <sup>c</sup>	5 мг/кг за 60 мин, затем инфузия 50 мг/ч	После насыщения – поддерживающая доза 100-200 мг/сут

<sup>a</sup>противопоказаны при ХСН со сниженной фракцией выброса (<40%), <sup>b</sup>противопоказаны при синдроме WPW, применять с осторожностью при синдроме WPW,  
<sup>c</sup>противопоказано внутривенное введение при синдроме WPW

лены дозы и способы применения препаратов для урежения частоты желудочковых сокращений при ФП.

Пульсурежающие антагонисты кальция могут применяться при ХСН с сохраненной и, вероятно, промежуточной, но не сниженной ФВЛЖ. Эффективность верапамила и дилтиазема в урежении частоты желудочковых сокращений при ФП приблизительно одинакова. Их комбинация с сердечными гликозидами показана при неэффективности монотерапии. Сочетание дигоксина с верапамилом и амиодароном приводит к возрастанию его концентрации в плазме крови и увеличению риска развития гликозидной интоксикации.

Риск развития ФП у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW) без ХСН составляет около 15%, что существенно выше, чем в общей популяции. К факторам риска внезапной сердечной смерти (ВСС) у них относят наличие короткого антеградного рефрактерного периода дополнительного пути предсердно-желудочкового проведения (ДПП) – менее 240 мсек, а также нескольких ДПП и аномалии Эбштейна. Сложную проблему представляет фармакотерапия ФП у больных с ХСН и синдромом WPW. Как известно, верапамил, дилтиазем, сердечные гликозиды (перорально или внутривенно), амиодарон, аденоzin (внутривенно) противопоказаны больным с ФП и синдромом WPW независимо от наличия или отсутствия ХСН, потому что они могут вызвать увеличение частоты желудочковых сокращений и даже фибрилляцию желудочеков. Потенциально опасным считается использование бета-адреноблокаторов и лидокаина, несмотря на то, что клинических наблюдений по их применению у данных больных мало [9]. В то же время, антиаритмики IA (новокайнамид), IC

(пропафенон, флекаинид) классов, а также ибутилид, увеличивая рефрактерность и/или ухудшая проводимость в ДПП, могут урежать частоту желудочковых сокращений, а также купировать ФП [5,9], но они противопоказаны больным с ХСН. Таким образом, учитывая вышесказанное, у больных с ФП и ХСН при наличии синдрома WPW можно рекомендовать для купирования аритмии электроимпульсной терапией, а с профилактической целью назначать перорально амиодарон. Однако развитие ФП у больных с синдромом WPW служит прямым показанием для катетерной абляции дополнительных путей предсердно-желудочкового проведения (класс I, уровень доказательства «B») [5], после которой ее медикаментозное лечение проводится как и при ХСН, без синдрома предвозбуждения желудочеков. Следовательно, абляция ДПП, как правило, не предупреждает рецидивов ФП, облегчает их течение и упрощает фармакотерапию аритмии.

Если высокая частота желудочковых сокращений больного с ФП и ХСН не контролируется фармакотерапией, возможно проведение катетерной абляции атриовентрикулярного узла с имплантацией электрокардиостимулятора. К недостаткам данного вмешательства относятся: необходимость продолжения антитромботической терапии, некоторая вероятность удлинения интервала QT с развитием полиморфной желудочковой тахикардии «torsades de pointes», по жизненная зависимость больного от искусственного водителя ритма. По современным представлениям имплантация электрокардиостимулятора должна быть выполнена до абляции АВ узла, чтобы удостовериться в его стабильном функционировании. Показано, что можно существенно сократить количество случаев уве-

личения продолжительности потенциала действия и полиморфной желудочковой тахикардии, постепенно уменьшая частоту кардиостимуляции с 90-110 до 70 в мин на протяжении нескольких месяцев [9]. Большинству таких больных ХСН со сниженной ФВЛЖ и ФП целесообразно проводить бивентрикулярную электрокардиостимуляцию (кардиоресинхронизирующую терапию – класс I, уровень доказательства «A») [5].

Как мы указывали выше, тактика удержания синусового ритма антиаритмическими препаратами у больных с ФП («ритм-контроль») оправдана, без сомнения, только в двух случаях: во-первых, когда она явилась причиной развития ХСН, и, во-вторых, при лечении больных с ХСН, у которых остается выраженной симптоматика, связанная с ФП, несмотря на адекватное управление частотой сердечных сокращений («частота-контроль»). Также можно обсуждать целесообразность восстановления и сохранения синусового ритма у больных ХСН с некоторыми обратимыми причинами появления ФП (гипертиреоз, пневмония и др.).

Больным ХСН со сниженной ФВЛЖ нельзя назначать антиаритмические препараты I класса и дронедарон с сotalолом из-за ухудшения прогноза. В Европе единственным антиаритмиком, который рекомендуется для профилактики рецидивов ФП у этих больных, является амиодарон, а в США с этой целью используется еще и дофетилид [9, 11]. В исследованиях DIAMOND-CHF и DIAMOND-MI [22] была показана безопасность дофетилида при ХСН и ИМ. В них дофетилид не влиял на смертность, но приводил к достоверному увеличению продолжительности синусового ритма у больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий и ХСН. Необходимо уточнить, что, несмотря на достаточную эффективность препарата, его назначение требует тщательного контроля за ЭКГ из-за удлинения интервала QT и риска развития в 0,8-3,0% случаев полиморфной желудочковой тахикардии «torsades de pointes» (в основном, в первые 4 дня). Поэтому лечение дофетилидом начинают в стационаре, постоянно контролируя продолжительность интервала QT. Доза препарата титруется в зависимости от состояния функции почек, так как он практически полностью выделяется ими в неизмененном виде.

Имеются доказательства того, что при применении амиодарона у больных с тяжелой ХСН (III, IV ФК по классификации NYHA) может увеличиваться смертность по сравнению с больными, принимавшими плацебо [23]. Таким образом, если при ХСН I, II ФК (NYHA) для сохранения синусового ритма можно использовать амиодарон или проводить тактику «частота-контроль», то у больных с ХСН III, IV ФК (NYHA), вероятно, целесообразно в большинстве случаев только урежение частоты желудочковых сокращений препаратами, которые мы указывали выше.

### **Заключение**

У больных с ФП и ХСН возможность длительного сохранения синусового ритма после катетерной абляции существенно ниже, а риск осложнений, связанных с самим вмешательством, как правило, больше, чем у больных без ХСН. Следовательно, она может быть рекомендована только в случае тяжелого течения аритмии и неэффективности медикаментозного контроля ритма или частоты желудочковых сокращений. Так как для профилактики тромбоэмболий во время КА показана антокоагулянтная терапия, она назначается независимо от степени риска этого осложнения и продолжается не менее 2 мес после нее. Если у больного высокий риск тромбоэмбологических осложнений (как у больного с ХСН), то после катетерной абляции ФП прием ОАК продолжается длительно (пожизненно). Поэтому катетерная абляция ФП не должна проводиться больным, у которых имеются противопоказания к антокоагулянтной терапии, а ее выполнение не является поводом для отказа от антокоагуляции [5, 9]. После катетерной абляции рецидивы ФП значительно чаще (в 4-6 раз) бывают бессимптомными, чем до вмешательства. Частота осложнений (тампонада сердца, инсульт, предсердно-пищеводная fistula, повреждение диафрагмального нерва, стеноз легочных вен, повреждение митрального клапана и др.) по данным Европейских регистров составляет 5-7%, а смертность – 0,05-0,15% [5].

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

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

## References / Литература

1. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. Eur Heart J. 2008;29:2388-2442. doi: 10.1093/eurheartj/ehn309.
2. Maisel W.H., Stevenson L.W. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology and rationale for therapy. Am J Cardiol. 2003;93:2D-8D. doi: 10.1016/S0002-9149(02)03373-8.
3. Schneider M.P., Hua T.A., Bohm M. et al. Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2010;55:2299-307. doi: 10.1016/j.jacc.2010.01.043.
4. Healey J.S., Baranchuk A., Crystal E. et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2005;45:1832-9. doi: 10.1016/j.jacc.2004.11.070.
5. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37:2893-962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210
6. Swedberg K., Zannad F., McMurray J.J. et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF study. J Am Coll Cardiol. 2012;59:1598-603. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.063.
7. Martin R.R., Pogorelyova O., Koref M.S. et al. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomized controlled trials. Heart. 2014;100:1506-10. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305482.
8. McMurray J.J., Packer M., Desai A.S. et al. Paradigm-HF investigators and committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371:993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
9. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. Circulation. 2014;130:e199-e267. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000041>
10. Hess P.L., Jackson K.P., Hasselblad V. Al-Khatib S.M.. Is cardiac resynchronization therapy an antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation? A Systematic Review and Meta-Analysis. Curr Cardiol Rep. 2013;15(2):330. doi: 10.1007/s11886-012-0330-6
11. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2016;37:2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
12. Roskell N.S., Samuel M., Noack H. et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonists: a systematic review of randomized and observational studies. Europace. 2013;15:787-97. doi: 10.1093/europace/eut001.
13. Update European heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace. 2013;15:625-51. doi: 10.1093/europace/euv309.
14. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. RE-LY steering committee and investigators. Dabigatran vs warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361:1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
15. Patel M.R., Mahaffey K.W., Gard J. et al. ROCKET-AF investigators. Rivaroxaban vs warfarin in non-valvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
16. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. ARISTOTLE committee and investigators. Apixaban vs warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
17. Holmes D.R., Doshi S.K., Kar S. et al. Left atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: a patient-level meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2015;65:2614-23. doi: 10.4330/wjc.v9.i2.139.
18. Bunin Yu.A., 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 оральных антикоагулянтов в профилактике тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий: не все мечты сбываются. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(4):465-470]. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-4-465-470.
19. Roy D., Talajic M., Nattel S. et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. N Engl J Med. 2008;358:2667-77. doi: 10.1056/NEJMoa0708789.
20. Van Gelder I.C., Groenveld H.F., Crijns H.J. et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2010;362:1363-73. doi: 10.1056/NEJMoa1001337.
21. Koteka D., Holmes J., Krum H. et al. Beta-blockers in heart failure collaborative group. Efficacy of beta-blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. Lancet. 2014;384:2235-43. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61373-8.
22. Sager P.T. New advances in class III antiarrhythmic drug therapy. Curr Opin Cardiol. 2000;15:41-53.
23. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B. et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med. 2005;352:225-37. doi: 10.1056/NEJMoa043399.

### About the Authors:

**Yuri A. Bunin** – MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education  
**Sofia V. Miklishanskaya** – MD, PhD, Assistant, Chair of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

### Сведения об авторах:

**Бунин Юрий Андреевич** – д.м.н., профессор кафедры кардиологии РМАНПО  
**Миклишанская Софья Владимировна** – к.м.н., ассистент кафедры кардиологии РМАНПО

# Интеграция биомаркеров в практику лечения больных с сердечной недостаточностью: роль определения уровня натрийуретических пептидов в крови

Сергей Руджерович Гиляревский<sup>1\*</sup>, Мария Владимировна Голшмид<sup>1</sup>,  
Ирина Михайловна Кузьмина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования  
Россия, 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского  
Россия, 129090, Москва, Большая Сухаревская пл., 3

В статье обсуждается роль биомаркеров для установления диагноза сердечной недостаточности в разных клинических ситуациях. Приводятся доказательные данные, ставшие основанием для применения натрийуретических пептидов при предполагаемой сердечной недостаточности. Обсуждается необходимость использования натрийуретических пептидов у больных с синдромом такоцубо. Обсуждается вопрос об ограниченной диагностической ценности использования натрийуретических пептидов у больных со сниженной функцией почек, а также при других заболеваниях, при которых может увеличиваться концентрация натрийуретических пептидов в отсутствие сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, натрийуретические пептиды, биомаркеры.

**Для цитирования:** Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Интеграция биомаркеров в практику лечения больных с сердечной недостаточностью: роль определения уровня натрийуретических пептидов в крови. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(6):870-863. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-870-863

## Integration of Biomarkers into the Practice of Treating Patients with Heart Failure: the Role of Determining the Blood Level of Natriuretic Peptides

Sergey R. Gilyarevskiy<sup>1\*</sup>, Maria V. Golshmid<sup>1</sup>, Irina M. Kuzmina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995 Russia

<sup>2</sup> N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care. Bolshaya Sukharevskaya pl. 3, Moscow, 129090 Russia

A clinical role of biomarkers (especially, natriuretic peptides) is discussed in the article. The most important evidences of clinical effectiveness of using biomarkers in patients with suspected heart failure and in patients with confirmed diagnose of heart failure are reviewed. The need to use natriuretic peptides in patients with takotsubo syndrome is discussed. Limited diagnostic value of using natriuretic peptides in renal dysfunction, as well as in other diseases in which the concentration of natriuretic peptides may increase in the absence of heart failure, is also discussed.

**Keywords:** heart failure, natriuretic peptides, biomarkers.

**For citation:** Gilyarevskiy S.R., Golshmid M.V., Kuzmina I.M. Integration of Biomarkers into the Practice of Treating Patients with Heart Failure: the Role of Determining the Blood Level of Natriuretic Peptides. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(6):870-863. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-870-863

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

## Введение

Современную кардиологию невозможно себе представить без использования биомаркеров, позволяющих количественно оценить выраженность повреждения миокарда или его напряжение. Такие биомаркеры необходимы в определенных клинических ситуациях для установления или исключения диагноза инфаркта миокарда или сердечной недостаточности (СН). Использование биомаркеров позволяет у многих больных уточнить тактику лечения,

либо отказаться от необоснованного применения терапии. Кроме того, оценка уровня соответствующих биомаркеров необходима для более точной стратификации риска развития осложнений заболевания сердца. В последнем варианте европейских клинических рекомендаций по тактике ведения больных с СН допускается, что в некоторых лечебных учреждениях может быть недоступно определение концентрации мозгового натрийуретического пептида (МНУП) в качестве стандартной тактики обследования больных с предполагаемой СН [1]. В этих же рекомендациях отмечается роль повышенной концентрации МНУП и N-терминального фрагмента мозгового натрийуре-

Received / Поступила: 24.11.2017

Accepted / Принята в печать: 04.12.2017

тического пептида (N-МНУП) выше порогового уровня для решения вопроса о назначении антагонистов минералокортикоидных рецепторов у больных с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка (СНФВ) [1], а также подчеркивается важность оценки МНУП и N-МНУП у больных с остро развившейся одышкой для исключения других причин одышки, не связанных с СН. В частности, добавление антагонистов минералокортикоидных рецепторов к терапии  $\beta$ -адреноблокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина II рекомендуется, если в течение предшествующих 6 мес больной был госпитализирован по поводу СН, или уровень МНУП превышает 250 пкг/мл, или N-МНУП превышает 500 и 750 пкг/мл для мужчин и женщин, соответственно.

Определение концентрации НУП считается одним из необходимых критериев диагноза СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсохрФВ) у больных с сохраненной функцией ЛЖ (для установления диагноза СН в таких случаях, кроме клинических проявлений и определенных допплерэхокардиографических показателей, требуется, чтобы МНУП и/или N-МНУП были более 35 и 125 пкг/мл, соответственно) [1].

В соответствии с рекомендациями по тактике ведения больных с СН определение МНУП и N-МНУП считается важным для исключения СН [1]. В таких рекомендациях указано, что клинические проявления, позволяющие предполагать наличие СН, не связаны с заболеванием сердца (класс рекомендаций I, уровень доказанности A), если уровень МНУП менее 100 пкг/мл и/или N-МНУП менее 300 пкг/мл.

Несмотря на то, что в целом такие показатели могут использоваться при оценке наличия СН как со сниженной, так и сохраненной ФВ ЛЖ, но обычно концентрации МНУП и N-МНУП ниже при СНсохрФВ [2, 3]. При использовании таких точек разделения для уровней МНУП и N-МНУП, которые позволяют исключить наличие СН, прогностическое значение отрицательного результата для СН обоих будет сходным и высоким (0,94-0,98) как при острой, так и хронической СН, но прогностическое значение будет существенно ниже как при неострой СН (0,44-0,57), так и острой СН [1, 4-9]. Следовательно, использование НУП рекомендуют с целью исключения диагноза СН, но не его подтверждения [1].

## **История открытия мозговых натрийуретических пептидов и их физиологическая роль**

Начало истории НУП можно отнести к 1956 г., когда в ходе выполнения ранних исследований с использо-

ванием электронного микроскопа было установлено, что в клетках предсердий выявляются гранулы, сходные с таковыми в эндокринных железах [10].

МНУП представляют собой семейство, состоящее из 4 натрийуретических пептидов человека, в составе которых имеется одинаковая кольцевая структура, состоящая из 17 пептидов [11]. Первый МНУП был выделен в 1983 г., и получил название «предсердный натрийуретический пептид» (ПНУП). ПНУП представляет собой полипептид, состоящий из 28 аминокислот. Основным источником ПНУП считают предсердия сердца; он быстро секретируется при растяжении предсердий. В здоровом сердце секретируется небольшое количество ПНУП, его повышенный уровень отмечается у больных с гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) и пороках митрального клапана.

В 1988 г. в тканях головного мозга свиней была установлена сходная молекула, которая получила название МНУП. Однако после этого были получены данные о том, что высокая концентрация МНУП отмечается в тканях сердца, особенно, в желудочках сердца. Кроме того, описаны два других натрийуретических пептида: натрийуретический пептид С-типа и Дендроаспир-натрийуретический пептид, или Д-натрийуретический пептид; считается, что такие пептиды действуют в периферических сосудах и предсердиях.

До активации МНУП в виде секреторных гранул с полипептидным предшественником, состоящим из 108 аминокислотных остатков, содержащимся в желудочках сердца, и в меньшей степени, в предсердиях. Предшественник МНУП секретируется в результате ответной реакции на перегрузку объемом и обусловленное такой перегрузкой растяжение миокарда. После этого такой предшественник МНУП расщепляется с образованием биологически инертного N-МНУП, состоящего из 76 аминокислотных остатков, и далее – до биологического активного гормона МНУП, состоящего из 32 пептидов. Оба таких фрагмента секретируются в кровь в эквимолярных количествах, и каждый из них используется при обследовании больного с предполагаемой СН и других заболеваниях сердца. Высокое давление наполнения желудочек стимулирует высвобождение ПНУП и МНУП. Оба пептида оказывают диуретический, натрийуретический и антигипертензивный эффект, который достигается за счет подавления активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [12]. Кроме того, они повышают активность симпатического отдела вегетативной нервной системы как в целом, так в почках. Кроме того, МНУП может оказывать действие, предотвращающее развитие патологического фиброза и ремоделирования, которые отмечаются при прогрессирующей СН.

Несмотря на то, что ПНУП был открыт первым, как указывалось ранее, были получены данные о более высокой концентрации МНУП в тканях миокарда. В связи с этим МНУП более интенсивно изучался в качестве маркера повышенного наполнения желудочков. В результате исследования было установлена обоснованность использования МНУП как маркера, отражающего давления наполнения ЛЖ и дисфункцию ЛЖ.

За счет связывания с рецепторами НУП и действия эндопептидаз крови МНУП активно удаляется из кровотока; время полувыведения МНУП составляет около 20 мин. Для N-МНУП не отмечен клиренс, обусловленный связью с рецепторами, и в связи с этим его период полувыведения достигает 60–120 мин. В результате этого концентрации N-МНУП в 3–5 раз превышает таковую МНУП. Считается, что клиренс N-МНУП обусловлен преимущественно выведением через почки. Следовательно, почечный клиренс N-МНУП может снижать его диагностическую ценность у больных с почечной недостаточностью [13]. Концентрация МНУП и N-МНУП повышается у больных с почечной недостаточностью, причем, уровень N-МНУП в большей степени, чем МНУП. Концентрация N-МНУП может быть повышена просто за счет связанного с возрастом снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). В случаях, когда расчетная СКФ составляет менее 60 мл/мин, уровень N-МНУП в крови может существенно повышаться, и его диагностическая ценность для установления диагноза СН становится неопределенной. Для концентрации МНУП в случае снижения СКФ менее 60 мл/мин предлагают использовать точку разделения 200 пкг/мл для исключения СН [13].

После забора образцов крови для анализа N-МНУП более стабилен при хранении по сравнению с МНУП. При комнатной температуре N-МНУП остается стабильным в образцах крови в течение 72 ч, в то время как МНУП – лишь в течение 4 ч.

Чувствительность и специфичность определения концентрации МНУП в крови для установления диагноза СН (т.е. для подтверждения того, что одышка, послужившая причиной обращения в приемное отделение, была обусловлена СН) при использовании точки разделения 100 пкг/мл, составляет 90 и 76%, соответственно [14]. Имеются данные о том, что диагностическая точность уровня МНУП (83%) превышает таковую при использовании как критериев СН NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), так и Фремингемских критериев (67 и 73%, соответственно) [15]. Следует, однако, отметить, что наибольшая точность установления диагноза СН достигалась при сочетанном использовании концентрации МНУП и результатов клинического исследования больного.

## **Доказательные основы использования натрийуретических пептидов для установления диагноза сердечной недостаточности**

В ходе выполнения исследования Breathing Not Properly Study [14] концентрацию МНУП измеряли у 1586 больных, обратившихся в отделение неотложной помощи по поводу остро развившейся одышки. Результаты исследования свидетельствовали о том, что в группе больных, у которых был установлен диагноз СН, концентрация МНУП была выше по сравнению с больными, у которых не было СН (средняя концентрация МНУП в таких случаях составляла  $675 \pm 450$  и  $110 \pm 225$  пкг/мл;  $p < 0,001$ ). Причем отмечалась прямая связь между увеличением тяжести СН при оценке с помощью функционального класса NYHA (New York Heart Association) и повышением концентрации МНУП ( $p < 0,001$ ). Уровень МНУП в крови был наиболее сильным прогностическим фактором установления диагноза СН по сравнению с такими факторами, как данные анамнеза, результаты физического исследования, данными рентгенологического исследования грудной клетки и лабораторными показателями. Площадь под кривой AUC по данным ROC-анализа для МНУП составляла 0,91 [95% доверительный интервал (ДИ) от 0,90 до 0,93;  $p < 0,001$ ] для установления диагноза СН.

Несмотря на то, что, как указывалось ранее, клиренс N-МНУП отличается от клиренса МНУП, считается, что использование обоих маркеров примерно одинаково эффективно отражает вероятность наличия СН. Возможность применения N-МНУП для подтверждения диагноза остро развившейся декомпенсации СН впервые была установлена в ходе выполнения исследования PRIDE (ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) [16]. Причем, площадь под кривой AUC по данным ROC-анализа для N-МНУП достигала 0,94 ( $p < 0,001$ ) для установления диагноза СН.

В последующем в ходе выполнения исследования ICON (International Collaborative of NT-proBNP) [17] изучались оптимальные подходы к использованию концентрации N-МНУП у 1256 больных, обратившихся в связи с остро развивающейся декомпенсацией СН концентрации N-МНУП в крови были существенно выше по сравнению с больными без СН (4639 и 108 пкг/мл;  $p < 0,001$ ), причем, была отмечена прямая связь между тяжестью клинических проявлений СН и уровнем N-МНУП в крови ( $p = 0,008$ ). В ходе выполнения исследования ICON было отмечено увеличение концентрации N-МНУП с увеличением возраста. В связи с этим авторы пришли к выводу о целесообразности использования точки разделения для диагно-

стических концентраций N-МНУП с учетом возраста больного. Такой подход повышал прогностическую ценность положительного результата анализа. При использовании подхода со стратификацией точки разделения для диагностической концентрации N-МНУП в зависимости от возраста (для лиц моложе 50 лет – 450 пкг/мл и более; для лиц от 50 до 75 лет – 900 пкг/мл и более, и для лиц старше 75 лет – 1800 пкг/мл и более) чувствительность и специфичность маркера для установления диагноза острой СН достигала 90 и 84%, соответственно. Кроме того, результаты исследования свидетельствовали о том, что очень низкие концентрации N-МНУП практически исключают СН при очень высокой прогностической ценности отрицательного результата.

Следует отметить, что возможность использования оценки уровней МНУП и N-МНУП для исключения СН была подтверждена и в условиях первичного звена здравоохранения у больных с менее острым началом заболевания [18].

### **Отражение роли натрийуретических пептидов в последних вариантах клинических рекомендаций по тактике ведения больных с сердечной недостаточностью**

В начале статьи уже указывалась роль применения НУП, которая отражена в европейских рекомендациях по тактике ведения больных с СН [1]. Следует также остановиться на последнем варианте американских рекомендаций по тактике ведения больных с СН, в которых роль биомаркеров отражена наиболее полно, и приводятся наиболее современные доказательные данные и наиболее прогрессивное мнение экспертов.

В последнем варианте американских рекомендациях по тактике ведения больных с СН, опубликованных в 2017 г., измерению концентрации биомаркеров в крови отводится важная роль в разных клинических ситуациях. Так, с классом рекомендаций I и уровнем доказательности A у больных, обращающихся за медицинской помощью в связи с развитием одышки, считается обоснованным использование в качестве биомаркеров концентрации МНУП для подтверждения диагноза СН или его исключения [19].

Указано, что использование в качестве биомаркеров МНУП у амбулаторных больных с хронической СН может влиять на клиническую оценку состояния больного, особенно в тех случаях, когда причина развития одышки неясна [4, 20-25]. В острой ситуации результаты оценки уровня НУП в качестве биомаркеров имеют более высокую чувствительность по сравнению со специфичностью и могут быть полезнее для исключения СН, а не для ее подтверждения [26]. Несмотря на то, что низкий уровень НУП исключает наличие СН,

и прогностическая значимость положительного результата для установления диагноза СН может основанно считаться выше при более высокой концентрации НУП в крови, врачи должны учитывать, что повышенная концентрация обоих НУП может быть связана с различными причинами, обусловленными как заболеванием сердца, так и другими заболеваниями [26-29]. В частности, ожирение относят к факторам, при которых уровень МНУП и N-МНУП в крови может быть снижен [15]. Факторы, при которых концентрация МНУП и N-МНУП в крови может повышаться, включают заболевания мышцы сердца (например, гипертрофия миокарда, инфильтративные кардиомиопатии, остро развившиеся кардиомиопатии, воспалительное заболевание миокарда, ишемическая болезнь сердца), клапанные пороки сердца, аритмии (фибрилляция и трепетание предсердий), применение кардиотоксичных средств, нарушение функции почек, анемию, а также наличие таких тяжелых заболеваний, как бактериальный сепсис, ожоги и синдром респираторного дистресса взрослых, инсульт и определенные поражения легких, которые могут приводить к отрицательному влиянию на сердце.

Эксперты подчеркивают важную роль оценки уровня биомаркеров в крови, и в частности, МНУП или N-МНУП и для оценки прогноза и дополнительной стратификации риска. У больных с СН считается обоснованным измерение концентрации МНУП или N-МНУП для оценки прогноза или тяжести заболевания (класс рекомендаций I, уровень доказательности А) [22, 30-35]. Следует отметить, что, по сравнению с предыдущим вариантом рекомендаций, считается полезным измерение исходного уровня МНУП и/или кардиоспецифичного тропонина для оценки прогноза у больных с остро развивающимся утяжелением СН (класс рекомендаций I, уровень доказательности А) [36-44]. Т.е., подчеркивается, что полезно оценивать уровень МНУП в момент госпитализации.

Более высокие концентрации НУП в момент госпитализации обычно сопровождаются более высоким риском развития неблагоприятных клинических исходов, включая смерть от любой причины и смерть от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также более высокой частотой развития осложнений и исходов, включенных в комбинированные показатели, в разные периоды наблюдения за больными с декомпенсированной СН [26, 38-46]. Аналогично патологические концентрации циркулирующего кардиоспецифичного тропонина обычно выявляют у больных с остро развивающейся декомпенсацией СН, часто в отсутствие явных признаков ишемии миокарда или сопутствующей ишемической болезни сердца; причем, в таких случаях имеется связь с неблагоприятными

клиническими исходами и более высоким риском смерти [41, 45, 47, 48].

Результаты исследований свидетельствуют об увеличении прогностического значения таких биомаркеров при стандартной оценке риска развития осложнений ССЗ [41, 47]. Следует, однако, отметить различия в моделях прогнозирования риска, а также точек разделения для разных реактивов и продолжительности наблюдения [47]. Более того, не у всех больных для оценки прогноза может требоваться измерение концентрации биомаркеров, особенно, в случаях тяжелой СН, при которой имеется неблагоприятный прогноз, а также в случае предшествующего стойкого повышения уровня биомаркеров в крови. Следовательно, использование концентрации НУП для более точной оценки прогноза не должно предшествовать применению соответствующих клинических подходов к ведению больных; причем, в каждом случае в первую очередь следует придерживаться индивидуального подхода.

Более того, считается полезным, хотя и в меньшей степени обоснованным (т.е. класс рекомендаций IIa) использование в качестве биомаркера МНУП у лиц с повышенным риском развития СН для профилактики дисфункции ЛЖ (sistолической или диастолической) или СН [49, 50].

Такое мнение основано на следующих доказательных данных. В ходе выполнения крупного одноцентрового открытого исследования STOP-HF (St. Vincent's Screening to Prevent Heart Failure) [51] участники с высоким риском развития СН (установленным на основании наличия АГ, сахарного диабета и/или диагностированного сосудистого заболевания, т. е., имели СН, соответствующую стадии A), но в отсутствие установленной sistолической дисфункции или клинических проявлений СН при включении в исследование, были рандомизированы распределены в группу обследования с использованием оценки концентрации МНУП или группу стандартной тактики обследования. В группе вмешательства у лиц с уровнем МНУП более 50 пкг/мл выполнялась эхокардиография, и их направляли к специалисту по лечению ССЗ, который принимал решение о дальнейшей тактике обследования и лечения. Всех больных консультировали специально обученные медицинские сестры, которые обращали внимание на индивидуальный риск развития осложнений и напоминали участникам о необходимости соблюдать предписанный режим терапии и придерживаться здорового образа жизни. Применение тактики, включающей обследование, основанного на измерении МНУП, приводило к снижению комбинированного показателя частоты развития дисфункции ЛЖ (sistолической или диастолической) без клинических проявлений как в сочетании с впервые

диагностированной СН, так и в ее отсутствие [51]. Сходные результаты получены и в ходе выполнения другого небольшого одноцентрового РКИ, которые свидетельствовали, что увеличение дозы антагонистов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и β-адреноблокаторов приводит к снижению риска развития осложнений заболевания сердца у больных сахарным диабетом и повышенной концентрацией N-МНУП, но в отсутствие заболевания сердца при включении в исследование [52]. Разработка стандартизованной тактики обследования и вмешательства у лиц с высоким риском развития СН может представлять трудности в связи с различиями в определении риска развития СН, гетерогенности распространности таких факторов в разных популяциях, различной продолжительностью периода до развития клинических проявлений СН или дисфункции ЛЖ, а также вариабельностью вмешательств для изменения факторов риска или применяемых методов лечения. Необходимы дальнейшие исследования для оценки соотношения между стоимостью и эффективностью такой тактики обследования и обусловленным им риском, а также для изучения влияния такой тактики на качество жизни и смертность.

### **Роль натрийуретических пептидов как косвенных показателей клинической эффективности терапии у больных с сердечной недостаточностью**

Учитывая особенности современного этапа доказательной кардиологии, который характеризуется замедлением внедрения новых методов лечения в клиническую практику из-за необходимости проверки эффективности вмешательств в ходе выполнения крупных рандомизированных клинических исследований с оценкой частоты развития неблагоприятных исходов, по-видимому, может быть полезно применение косвенных (или «суррогатных») критерии оценки эффективности вмешательств. Для применимости такого подхода критерии изменения определенных косвенных показателей (т.е. не клинических исходов) должны соответствовать изменению частоты развития клинических исходов.

Несмотря на то, что результаты довольно давно выполненного мета-анализа, включавшего как данные об уровне МНУП (15 исследований), так и уровне N-МНУП (6 исследований) у больных с СНиФВ [51], не выявили наличие статистически значимой связи между изменением МНУП и/или N-МНУП и общей смертностью. В настоящее время его результаты не могут считаться достаточно убедительными, так как с момента опубликования такого анализа было выполнено несколько крупных рандомизированных клинических исследований, в которых была установлена

статистически значимая прямая связь между снижением концентрации МНУП и/или N-МНУП и снижением общей смертности. В частности, такая связь была установлена в крупном исследовании PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) [52]. Снижение смертности за счет применения сакубитрила/валсартана по сравнению с применением эналаприла сопровождалось статистически значимым снижением концентрации N-МНУП, которая через 4 нед и 8 мес после начала терапии была статистически значимо ниже при использовании валсартана/сакубитрила.

Кроме того, результаты недавно выполненного мета-анализа [53] свидетельствовали о том, что снижение концентрации НУП у больных с СНнФВ сопровождается снижением потребности в госпитализациях по поводу утяжеления СН, т.е. важного показателя, отражающего тяжесть течения и выраженность прогрессирования СН.

У больных с клиническими проявлениями СНнФВ статистически значимое абсолютное и относительное снижение концентрации НУП может рассматриваться как объективный механистический и прогностический маркер, который может указывать клинические преимущества оцениваемого вмешательства, и часто связан с улучшением прогноза. Кроме того, при совпадении с результатами оценки таких показателей, отражающих состояние больного, как тест с ходьбой в течение 6 мин и качество жизни, снижение концентрации НУП позволяет считать еще более убедительными выводы о клинически значимых преимуществах исследуемой терапии [54].

Результаты части исследования EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) с оценкой концентрации МНУП у 476 больных также свидетельствовали о том, что как исходный уровень МНУП, так и его относительные изменения в течение 1 мес после начала приема эplerенона были независимыми прогностическими факторами развития неблагоприятных исходов, включенных в основной комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ и частоты госпитализаций по поводу утяжеления СН у больных после перенесенного инфаркта при наличии клинических проявлений СН и ФВЛЖ менее 40% или наличии сахарного диабета и систолической дисфункции ЛЖ [54]. Таким образом, были получены данные о том, что эффективность применения эplerенона в ходе выполнения исследования EPHESUS могла быть связана со степенью снижения МНУП.

Статистически значимое снижение концентрации МНУП отмечалось за счет применения эplerенона по сравнению с плацебо и в ходе выполнения много-

центрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, включавшего 226 больных с СН, соответствующей II или III функциональному классу по классификации NYHA (New York Heart Association) и ФВЛЖ  $\leq 35\%$  [55]. В течение 36 мес после начала терапии прием эplerенона по 50 мг 1 р/сут приводил к снижению концентрации МНУП на  $73,7 \pm 31,55$  пкг/мл, в то время как при применении плацебо уровень МНУП повышался на  $18,2 \pm 25,4$  пкг/мл ( $p=0,04$  для сравнения между группами). Такие данные подтверждают положительное влияние эplerенона на течение СН.

### **Роль натрийуретических пептидов в установлении диагноза синдрома такоцубо**

В период острой фазы синдрома такоцубо концентрация МНУП или N-МНУП почти всегда повышена, часто до очень высокого уровня, который имеет более сильную прямую связь со степенью нарушения локальной сократимости [56-59]. Имеющиеся ограниченные данные позволяют предположить, что МНУП и N-МНУП могут быть более ценными биомаркерами по сравнению с тропонином, и рекомендуется оценивать их концентрацию во всех случаях предполагаемого синдрома такоцубо при доступности соответствующих реактивов. Поскольку концентрация таких пептидов очень редко бывает нормальной у больных с синдромом такоцубо, повышение уровня натрийуретических пептидов в крови включено в новые диагностические критерии Ассоциации специалистов по лечению сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов [60]. Уровень N-МНУП в крови относится к ценным маркерам нарушенной функции миокарда и его восстановления. Низкая концентрация N-МНУП в момент госпитализации может быть надежным показателем благоприятного прогноза, а, следовательно, включена в предлагаемые критерии стратификации риска.

Причем следует отметить, что если фракция ФВЛЖ обычно восстанавливается к 12-й нед после развития заболевания, то изменения ЭКГ и МНУП в крови может восстановиться только через 6-12 мес, а иногда такие патологические изменения остаются стойкими, например, в случае формирования рубцов в миокарде рубцовой ткани [60].

### **Роль концентрации N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида в определении характера плеврального выпота**

Имеются данные о том, что оценка концентрации N-МНУП полезна не только для диагностики СН, но и для подтверждения природы осложнений, в частности

плеврального выпота. Результаты мета-анализа 10 исследований, включавших в целом 1120 больных, свидетельствовали о высокой концентрации Н-МНУП в плевральном выпоте, обусловленном заболеванием сердца, которая в среднем достигала 6140 пкг/мл [61]. Результаты обобщенного анализа всех исследований свидетельствовали о том, что специфичность и чувствительность повышенного уровня Н-МНУП в плевральном выпоте для подтверждения природы выпота, обусловленного СН, достигала 94%. Площадь под кривой AUC по данным ROC-анализа составляла 0,98 (при 95% ДИ от 0,96 до 0,99), а отношение шансов установления диагноза по сравнению с исключением СН достигало 246 (при 95% ДИ от 81 до 745). Причем у больных с СН была отмечена сильная прямая связь между концентрацией Н-МНУП в крови и в плевральном выпоте.

Однако следует отметить, что в ходе выполнения анализа была отмечена большая вариабельность пороговой концентрации Н-МНУП в плевральном выпоте в разных исследованиях, диапазон которой составлял от 599 до 4000 пкг/мл. Но, как бы там ни было, повышенный уровень Н-МНУП в плевральном выпоте можно считать важным критерием выпота, об-

условленного СН, который имеет высокую диагностическую точность.

## Заключение

Таким образом, оценка концентрации НУП, и в первую очередь, Н-МНУП и МНУП, играет важную роль для диагностики СН и для оценки риска развития неблагоприятных исходов. Использование таких биомаркеров может быть полезно в некоторых других случаях, в частности, для установления или исключения диагноза синдрома такоцубо. В связи с этим представляется целесообразным обеспечение доступности определения концентрации Н-МНУП и МНУП как стандартных биомаркеров, необходимых для оптимальной тактики лечения у широкого круга больных с заболеванием сердца.

**Конфликт интересов.** Помощь в публикации статьи оказана компанией Пфайзер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

**Disclosures.** Assistance in the publication of the article was provided by Pfizer, but it did not affect the authors' own opinion.

## References / Литература

1. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37:2129-200. doi: 10.1093/euroheartj/ehw128.
2. Roberts E., Ludman A.J., Dworzynski K., et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ.* 2015;350:h910. doi: 10.1136/bmj.h910.
3. Maisel A., Mueller C., Adams K., et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:824-39. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.07.014.
4. Zaphiriou A., Robb S., Murray-Thomas T., et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart fail- ure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:537-541. doi: 10.1016/j.ejheart.2005.01.022.
5. Fuat A., Murphy J.J., Hungin A.P.S., et al. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract.* 2006;56:327-33.
6. Yamamoto K., Burnett J.C., Bermudez E.A., et al. Clinical criteria and biochemical markers for the de- tection of systolic dysfunction. *J Card Fail.* 2000;6:194–200. doi: 10.1054/jcaf.2000.9676
7. Cowie M.R., Struthers A.D., Wood D.A., et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet.* 1997;350:1349–53. doi: 10.1016/S0140-6736(97)06031-5.
8. Krishnaswamy P., Lubien E., Clopton P., et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med.* 2001;111:274–9. doi: 10.1016/S0002-9343(01)00841-5.
9. Kelder J.C., Cramer M.J., Verweij W.M., et al. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. *J Card Fail.* 2011;17:729–34. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.04.013.
10. Kirsch B. Electron microscopy of the atrium of the heart. *Exp Med Surg* 1956;14:99–111.
11. Wilkins M.R., Redondo J., Brown L.A. The natriuretic-peptide family. *Lancet.* 1997;349(9061):1307-10. doi: 10.1016/S0140-6736(96)07424-7.
12. Levin E.R., Gardner D.G., Samson W.K. Natriuretic peptides. *N Engl J Med.* 1998;339(5):321-8. doi: 10.1056/NEJM199807303390507.
13. Schreiber D., Schraga E.D. Natriuretic Peptides in Congestive Heart Failure. Available at: [emedicine.medscape.com/article/761722-overview#a9](http://emedicine.medscape.com/article/761722-overview#a9). Checked by 11/12/2017.
14. Maisel A.S., Krishnaswamy P., Nowak R.M., et al. Rapid Measurement of B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure. *N Engl J Med.* 2002;347(3):161-7. doi:10.1056/NEJMoa20233.
15. Gaggin H.K., Januzzi J.L. Jr. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1832:2442-50. doi: 10.1016/j.bbadiis.2012.12.014.
16. Januzzi Jr. J.L., Camargo C.A., Anwaruddin S., et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol.* 2005;95:948–954. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.12.032.
17. Januzzi J.L., van Kimmenade R., Lainchbury J., et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J.* 2006;27:330–7. doi: 10.1093/eurheartj/ehi631.
18. Wright S.P., Doughty R.N., Pearl A., et al. Plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and accuracy of heart-failure diagnosis in primary care: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1793-800. doi: 10.1016/j.jacc.2003.05.011.
19. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017;136:e137-e161. doi: 10.1161/CIR.0000000000000509.
20. Richards A.M., Doughty R., Nicholls M.G., et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1781-7. doi: 10.1016/S0735-1097(01)01269-4.
21. Tang W.H., Girod J.P., Lee M.J., et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in ambulatory patients with established chronic symptomatic systolic heart failure. *Circulation.* 2003;108:2964-6. doi: 10.1161/01.CIR.0000106903.98196.B6.
22. Son C.S., Kim Y.N., Kim H.S., et al. Decision-making model for early diagnosis of congestive heart failure using rough set and decision tree approaches. *J Biomed Inform.* 2012;45:999-1008. doi: 10.1016/j.jbi.2012.04.013.
23. Kelder J.C., Cramer M.J., Van W.J., et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation.* 2011;124:2865-73. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019216.
24. Balion C., Don-Wauchope A., Hill S., et al. Use of Natriuretic Peptide Measurement in the Management of Heart Failure. 13(14)-EHC118-EFed. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013.
25. Booth R.A., Hill S.A., Don-Wauchope A., et al. Performance of BNP and NT-proBNP for diagnosis of heart failure in primary care patients: a systematic review. *Heart Fail Rev.* 2014;19:439-51. doi: 10.1007/s10741-014-9445-8.
26. Anwaruddin S., Lloyd-Jones D.M., Baggish A., et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:91-7. doi: 10.1016/j.jacc.2005.08.051.

27. Redfield M.M., Rodeheffer R.J., Jacobsen S.J., et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:976-82. doi: 10.1016/S0735-1097(02)02059-4.
28. Wang T.J., Larson M.G., Levy D., et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol.* 2002;90:254-8. doi: 10.1016/S0002-9149(02)02464-5.
29. Chang A.Y., Abdullah S.M., Jain T., et al. Associations among androgens, estrogens, and natriuretic peptides in young women: observations from the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:109-16. doi: 10.1016/j.jacc.2006.10.040.
30. Anand I.S., Fisher E.D., Chiang Y.T., et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation.* 2003;107:1278-83. doi: 10.1161/01.CIR.0000054164.99881.00.
31. Berger R., Huelsman M., Strecker K., et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2002;105:2392-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000016642.15031.34.
32. Forfia P.R., Watkins S.P., Rame J.E., et al. Relationship between B-type natriuretic peptides and pulmonary capillary wedge pressure in the intensive care unit. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1667-71. doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.046.
33. Maeda K., Tsutamoto T., Wada A., et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1587-93. doi: 10.1016/S0735-1097(00)00912-8.
34. Neuhold S., Huelsmann M., Strunk G., et al. Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:266-72. doi: 10.1016/j.jacc.2008.03.050.
35. Taub P.R., Daniels L.B., Maisel A.S. Usefulness of B-type natriuretic peptide levels in predicting hemodynamic and clinical decompensation. *Heart Fail Clin.* 2009;5:169-75. doi: 10.1016/j.hfc.2008.11.009.
36. van Kimmenade R.R., Pinto Y.M., Bayes-Genis A., et al. Usefulness of intermediate amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations for diagnosis and prognosis of acute heart failure. *Am J Cardiol.* 2006;98:386-90. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.02.043.
37. Bettencourt P., Azevedo A., Pimenta J., et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation.* 2004;110:2168-74. doi: 10.1161/01.CIR.0000144310.04433.BE.
38. Cheng V., Kazanegra R., Garcia A., et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:386-91. doi: 10.1016/S0735-1097(00)01157-8.
39. Fonarow G.C., Peacock W.F., Horwitz T.B., et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide and cardiac troponin levels to predict in-hospital mortality from ADHERE. *Am J Cardiol.* 2008;101:231-237. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.07.066.
40. Logeard D., Thabut G., Jourdain P., et al. Predictive value of B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:635-41. doi: 10.1016/j.jacc.2003.09.044.
41. Maisel A., Hollander J.E., Guss D., et al. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1328-33. doi: 10.1016/j.jacc.2004.06.015.
42. Zairis M.N., Tsiaousis G.Z., Georgilas A.T., et al. Multimarker strategy for the prediction of 31 days cardiac death in patients with acutely decompensated chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2010; 41:284-90. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.12.017.
43. Peacock W.F.I., De Marco T., Fonarow G.C., et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358:2117-26. doi: 10.1056/NEJMoa0706824.
44. Lee D.S., Stitt A., Austin P.C., et al. Prediction of heart failure mortality in emergent care: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2012;156:767-75. doi: 10.7326/0003-4819-156-11-201206050-00003.
45. Santaguida P.L., Don-Wauchope A.C., Ali U., et al. Incremental value of natriuretic peptide measurement in acute decompensated heart failure (ADHF): a systematic review. *Heart Fail Rev.* 2014;19:507-19. doi: 10.1007/s10741-014-9444-9.
46. Santaguida P.L., Don-Wauchope A.C., Oremus M., et al. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: a systematic review. *Heart Fail Rev.* 2014;19:453-470. doi: 10.1007/s10741-014-9442-y.
47. Horwitz T.B., Patel J., MacLellan W.R., et al. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation.* 2003;108:833-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000084543.79097.34
48. Ilva T., Lassus J., Siirila-Waris K., et al. Clinical significance of cardiac troponins I and T in acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:772-9. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.06.009
49. Ledridge M., Gallagher J., Conlon C., et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA.* 2013;310:66-74. doi: 10.1001/jama.2013.7588.
50. Huelsmann M., Neuhold S., Resl M., et al. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1365-72. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.069.
51. Wessler B.S., Kramer D.G., Kelly J.L., et al. Drug and device effects on peak oxygen consumption, 6-minute walk distance, and natriuretic peptides as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2011;4:578-88. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.961573.
52. Packer M., McMurray J.J.V., Desai A.S., et al., PARADIGM-HF Investigators and Coordinators. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation.* 2015;131:54-61. doi: 10.1161/CIRCULATION-AHA.114.013748
53. Savarese G., Musella F., D'Amore C., et al. Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol HF.* 2014;2:148-58. doi: 10.1016/j.jchf.2013.11.007.
54. Olivier A., Girerd N., Michel J.B., et al. Combined baseline and one-month changes in big endothelin-1 and brain natriuretic peptide plasma concentrations predict clinical outcomes in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: Insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) study. *Int J Cardiology.* 2017;241:344-50. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.02.018.
55. Udelson J.E., Feldman A.M., Greenberg B., et al. Randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study evaluating the effect of aldosterone antagonism with eplerenone on ventricular remodeling in patients with mild-to-moderate heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *Circ Heart Fail.* 2010;3:347-53. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.906909.
56. Madhavan M., Borlaug B.A., Lerman A., et al. Stress hormone and circulating biomarker profile of apical ballooning syndrome (Takotsubo cardiomyopathy): insights into the clinical significance of B-type natriuretic peptide and troponin levels. *Heart.* 2009;95:1436-41. doi: 10.1136/hrt.2009.170399.
57. Ahmed K.A., Madhavan M., Prasad A. Brain natriuretic peptide in apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress cardiomyopathy): comparison with acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* 2012;23:259-64. doi: 10.1097/MCA.0b013e3283526a57.
58. Frohlich G.M., Schoch B., Schmid F., et al. Takotsubo cardiomyopathy has a unique cardiac biomarker profile: NT-proBNP/myoglobin and NT-proBNP/troponin T ratios for the differential diagnosis of acute coronary syndromes and stress induced cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2012;154:328-32. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.09.077.
59. Nguyen T.H., Neil C.J., Sverdlov A.L., et al. N-terminal pro-brain natriuretic protein levels in takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2011;108:1316-21. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.09.077.
60. Lyon A.R., Bossone E., Schneider B., et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:8-27. doi: 10.1002/ejhf.424.
61. Janda S., Swiston J. Diagnostic accuracy of pleural fluid NT-pro-BNP for pleural effusions of cardiac origin: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2010;10:58. doi: 10.1186/1471-2466-10-58. doi: 10.1186/1471-2466-10-58.

#### About the Authors

- Sergey R. Gilyarevskiy** – MD, PhD, Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
- Maria V. Golshmid** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
- Irina M. Kuzmina** – MD, PhD, Head of the Scientific Department of Emergency Cardiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care

#### Сведения об авторах

- Гиляревский Сергей Руджерович** – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии РМАНПО
- Гольшид Мария Владимировна** – к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии РМАНПО
- Кузьмина Ирина Михайловна** – к.м.н., руководитель научного отделения неотложной кардиологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

# **Курение как фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний: распространенность, влияние на прогноз, возможные стратегии прекращения курения и их эффективность**

## **Часть 1. Распространенность курения и влияние на прогноз**

Ольга Дмитриевна Остроумова<sup>1,2\*</sup>, Александр Александрович Извеков<sup>3</sup>,  
Надежда Юрьевна Воеводина<sup>3</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  
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>3</sup> Городская клиническая больница им. Е.О. Мухина  
Россия, 111399 Москва, Федеративный просп., 17

Распространенность курения в Российской Федерации высока, и составляет 27,7%. В РФ потери потенциальных лет жизни в трудоспособном возрасте, связанные с преждевременной смертностью, обусловленной курением, в среднем составляют у мужчин 9 лет, у женщин – 5,6 года. Употребление табака служит фактором риска в отношении 6-ти из 8 основных причин смерти в мире, а именно – ишемической болезни сердца (ИБС); нарушений мозгового кровообращения; инфекции нижних дыхательных путей; хронической обструктивной болезни легких; туберкулеза; рака трахеи, бронхов и легких. Риск развития ИБС у курящих пациентов повышен в 2-4 раза у лиц обоего пола и в любой возрастной группе. Инфаркт миокарда у курящих пациентов развивается в более молодом возрасте, при этом они имеют сходный риск развития неблагоприятных коронарных событий с пациентами старших возрастных групп. Если курящий пациент, перенесший острый инфаркт миокарда, не прекращает курить, у него в течение длительного времени сохраняется повышенный риск повторных коронарных событий. Курение ассоциируется с примерно вдвое большим риском развития ишемического инсульта и с 2-4-х кратным увеличением риска развития субарахноидального кровоизлияния. У курильщиков в 3-6 раз выше риск развития заболеваний периферических артерий, чем у некурящих. Механизмы развития острых сердечно-сосудистых событий при курении многообразны и включают, в том числе, активацию процессов воспаления, агрегации тромбоцитов/тромбогенеза, симпатической нервной системы, развитие эндотелиальной дисфункции под воздействием компонентов табачного дыма.

**Ключевые слова:** курение, сердечно-сосудистые заболевания, инсульт, прекращение курения.

**Для цитирования:** Остроумова О.Д., Извеков А.А., Воеводина Н.Ю. Курение как фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний: распространенность, влияние на прогноз, возможные стратегии прекращения курения и их эффективность. Часть 1. Распространенность курения и влияние на прогноз. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(6):871-879. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-871-879

## **Smoking as a Risk Factor of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases: Prevalence, Impact on Prognosis, Possible Smoking Cessation Strategies and their Effectiveness**

### **Part 1. Smoking Prevalence and Impact on Prognosis**

Olga D. Ostroumova<sup>1,2\*</sup>, Alexander A. Izvekov<sup>3</sup>, Nadezhda Yu. Voevodina<sup>3</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. 8-2, Moscow, 119991 Russia

<sup>3</sup> City Clinical Hospital named after E.O. Mukhin  
Federativnii prospr. 17, Moscow, 111399 Russia

The prevalence of smoking in the Russian Federation is 27.7%. Losses of potential years of life in working age associated with premature death due to smoking in Russia on average are 9 years for men, for women – 5.6 years. Tobacco use is a risk factor for 6 of 8 main causes of death in the world: ischemic heart disease (IHD); cerebral circulation disorders; lower respiratory tract infection; chronic obstructive pulmonary disease; tuberculosis; trachea, bronchus, and lung cancer. The risk of developing IHD in smoking patients is increased by 2-4 times in men and women and in any age group. Myocardial infarction occurs in smoking patients at a younger age, and they have a similar risk of coronary events with patients of older age groups. The increased risk of recurrent coronary events persists with the continuation of smoking in the patient after myocardial infarction. Smoking is associated with a double risk of ischemic stroke and a 2-4-fold increase in the risk of subarachnoid hemorrhage. The risk of peripheral arteries diseases in smokers is increased 3-6 times than this in non-smokers. The mechanisms of development of acute cardiovascular events during smoking include the activation of inflammation, platelet aggregation/thrombogenesis, the sympathetic nervous system, and the development of endothelial dysfunction due to exposure to tobacco smoke components.

**Keywords:** smoking, cardiovascular diseases, stroke, smoking cessation.

**For citation:** Ostroumova O.D., Izvekov A.A., Voevodina N.Y. Smoking as a Risk Factor of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases: Prevalence, Impact on Prognosis, Possible Smoking Cessation Strategies and their Effectiveness. Part 1. Smoking Prevalence and Impact on Prognosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(6):871-879. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-871-879

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

Received / Поступила: 05.10.2017

Accepted / Принята в печать: 28.11.2017

## **Введение**

Первые данные о негативном действии табака на здоровье человека появились в начале XX века, а уже в конце столетия курение рассматривалось Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как фактор, способствующий развитию более чем 40 болезней и состояний, многие из которых являются причинами преждевременной смерти [1]. По данным ВОЗ в мире в среднем каждые восемь секунд от заболеваний, связанных с курением табака, умирает один человек, а ежегодно по этой причине умирают пять миллионов человек. «Если тенденции нарастания распространенности курения не будут снижаться, то к 2020 г. ежегодно будут преждевременно умирать 10 млн человек, а к 2030 г. курение табака станет одним из самых значимых факторов, приводящих к преждевременной смерти» [2]. Прогнозируется, что к 2020 г. 12% всех случаев смерти будет связано с табакокурением [2].

Российская Федерация находится «в топе» стран с высоким распространением табакокурения [3]. Данные ВОЗ по ситуации с употреблением табака в нашей стране представлены в таблице 1 [3].

В таблице также указаны прогнозные цифры на 2020 и 2025 гг., составленные математическим методом (то есть без оценки социально-экономических факторов).

По данным академика РАН Н.Ф. Герасименко «от причин, связанных с курением, в России каждый год умирает до полумиллиона человек». Он также отмечал, что «в структуре смертности в России первое место занимают сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, основным фактором возникновения которых в большинстве случаев является активное или пассивное курение» [4].

**Table 1. Prevalence of smoking among men and women in Russia according to WHO**

**Таблица 1. Распространенность курения среди мужчин и женщин в России по данным ВОЗ**

Пол	Год						
	2000	2005	2010	2012	2015	2020	2025
Женщины	21,8%	22,1%	22,4%	22,5%	22,8%	23,4%	24,0%
Мужчины	67,2%	64,0%	61,2%	60,2%	59,0%	56,8%	54,6%

По данным исследования ЭССЕ-РФ [5], целью которого было изучение распространенности поведенческих факторов риска (ФР), в том числе, курения, среди населения ряда регионов России, отличающихся по климатогеографическим, экономическим и демографическим характеристикам, в котором участвовали 18305 человек, распространенность курения составила 27,7%. Распространенность курения среди российских мужчин оказалась выше, чем среди женщин (40,0% и 12,8%, соответственно). В этом исследовании к курящим относили лиц, выкуривающих хотя бы одну сигарету/папиросу в сут или бросивших курить менее одного года назад. Данные ЭССЕ-РФ согласуются и с данными Росстата (2011 г.), полученными при обследовании 19905 россиян: распространенность курения составляла 25,7% [6].

Распространенность курения, по данным ЭССЕ-РФ, снижается с возрастом: наибольшая выявлена в возрастной группе 25-34 года (33,2%), тогда как в группе 55-64 года – только 15,3%, причем, у женщин возрастной градиент частоты курения более четкий, чем у мужчин [5]. Выявлена ассоциация распространенности курения и образования: среди лиц обоего пола повышение уровня образования ассоциировано с меньшей распространенностью курения, что является хорошо известным фактом. Среди мужчин с высшим образованием (в среднем по анализируемым российским регионам) курили 34,4%, в то время как среди мужчин с образованием ниже среднего – 53,7%, среди женщин аналогичные показатели составили 11,3 и 23,4%, соответственно. Ассоциация частоты курения с типом поселения выявлена только у женщин, среди жительниц города этот показатель оказался несколько выше, чем среди сельских жительниц (14,5 и 12,7%, соответственно) [5].

Пассивному курению в России до вступления в силу в 2013 г. запрета на курение в общественных местах были подвержены более 50% взрослого населения [7].

По данным Минздрава РФ [8] потери потенциальных лет жизни в трудоспособном возрасте, связанные с преждевременной смертностью, обусловленной курением, в среднем составляют у мужчин 9 лет, у женщин – 5,6 года. С учетом потерь лет потенциальной жизни или непрожитых лет вследствие преждевременных смертей от всех причин, связанных с курением, упущенная выгода в производстве ВВП составляет около 2-3% ВВП [8,9].

### Чем опасно курение?

Употребление табака служит фактором риска в отношении 6-ти из восьми основных причин смерти в мире, а именно – ишемической болезни сердца (ИБС), нарушений мозгового кровообращения, инфекции нижних дыхательных путей, хронической обструктивной болезни легких, туберкулеза, рака трахеи, бронхов, легких [10]. Курение сигарет увеличивает риск развития ИБС, артериальной гипертонии (АГ), фибрillation предсердий, аневризмы аорты, хронической обструктивной болезни легких, пневмонии, эмфиземы легких, рака ротовой полости, горла, голосовых связок, легких, поджелудочной железы, почек, мочевого пузыря, толстого кишечника, кожи, матки, остеопороза, заболевания зубов и десен, катараракты, нарушений сна, язвенной болезни желудка, облысения, эректильной дисфункции [11-14]. На рис. 1 представлены риски развития сердечно-сосудистых

заболеваний у курящих по сравнению с некурящими [15-26].

Риск развития ИБС у курящих пациентов повышен в 2-4 раза [11]. Курение повышает риск ИБС у лиц обоего пола и в любой возрастной группе [26-28]. Так, например, Tolstrup J.S. с соавт. [27] представили результаты анализа данных из the Pooling Projecton DietandCoronary Heart Disease (8 проспективных исследований, 1974-1996 гг., 192067 мужчин и 74720 женщин в возрасте от 38 до 77 лет, средний возраст 51,8 лет, 35% курили на момент включения в исследование). В течение периода наблюдения, который составил в среднем 7,2 года у женщин и 8,0 лет у мужчин, были зарегистрированы 4326 случаев ИБС. По сравнению с никогда не курившими риск развития ИБС среди курильщиков обоего пола был повышен во всех возрастных группах (40-49 лет, 50-59 лет, 60-69 лет, 70 лет и старше). При этом риск развития ИБС был максимальным в младшей возрастной группе. Например, среди женщин в возрасте от 40 до 49 лет относительный риск (ОР) составил 8,5 (95% доверительный интервал [ДИ] 5,0-14), тогда как среди женщин в возрасте 70 лет и старше – 3,1 (95%ДИ 2,0-4,9). На основании всех полученных результатов авторы сделали вывод о том, что среди курильщиков во всех возрастных группах большинство случаев развития ИБС обусловлено именно курением.

В крупном эпидемиологическом исследовании [26], охватывающем период с 1997 по 2010 гг., в котором анализировали данные почти 2 млн человек, а период наблюдения в среднем составил 5,5 года, уста-



**Figure 1. The risk of cardiovascular disease in smokers than non-smokers [15-26]**

**Рисунок 1. Риск развития ССЗ у курящих по сравнению с некурящими [по 15-26]**

новлено, что у курящих лиц по сравнению с никогда не курившими достоверно повышается риск стабильной стенокардии (1,08; 95% ДИ 1,01-1,15), нестабильной стенокардии (1,54; 95% ДИ 1,38-1,72), инфаркта миокарда (ИМ) (2,32; 95% ДИ 2,20-2,45) и сердечно-сосудистой смерти (2,70; 95% ДИ 2,45-2,98). Риск развития неблагоприятных коронарных событий значимо повышался у лиц обоего пола, однако у курящих женщин по сравнению с мужчинами риск ИМ повышался в достоверной большей степени (после поправки на возраст).

Центральным исследованием, изучавшим вклад разных факторов риска в развитие ИМ, является исследование INTERHEART [29]. Исследователи выделили девять факторов риска и оценили их вклад в развитие ИМ у 15152 больных и 14820 относительно здоровых лиц из группы контроля, охватив 52 страны и каждый населенный континент земного шара. Эти 9 факторов все вместе объясняли 90% популяционного атрибутивного риска у мужчин и 94% – у женщин. Результаты оказались одинаковыми во всех географических регионах и этнических группах среди мужчин и женщин, молодых и пожилых лиц. Вклад курения в популяционный атрибутивный риск ИМ был самым высоким – до 35,7%. Курение повышает относительный риск ИМ – 2,87 (95% ДИ 2,58-3,19), и по данному показателю занимает второе место среди 9 факторов риска, уступая только дислипидемии (Апо В/Апо А1) – 3,25 (2,81-3,76) [29].

В исследовании Howe M. и соавт. [30], в котором были проанализированы данные более 3500 пациентов, госпитализированных за период 1999-2006 гг. с острым коронарным синдромом (ОКС), и выявлено, что курящие мужчины и женщины были значительно моложе ( $55,2 \pm 11,2$  и  $56,6 \pm 12,8$  лет, соответственно) в момент развития ОКС, чем некурящие ( $64,4 \pm 12,9$  и  $69,9 \pm 13,4$  лет, соответственно), с меньшим количеством сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет (СД), АГ, другие сердечно-сосудистые события. Несмотря на это, курильщики имели сходную госпитальную частоту осложнений, а у курящих женщин отмечено больше неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 6-ти месячного периода наблюдения. Wakabayashi K. с соавт. [31] проанализировали данные 1424 больных с ИМ, которым были выполнены чрезкожные коронарные вмешательства с установкой стентов с лекарственным покрытием, и которых они разделили на 3 группы, в том числе – курящих на момент развития ИМ ( $n=486$ ), бросивших курить ( $n=349$ ) и никогда не куривших ( $n=589$ ). Авторы также выявили, что курящие пациенты были достоверно моложе по сравнению с никогда не курившими ( $p<0,001$ ). Также у курильщиков развивающийся ИМ был более обширным, чем у неку-

рящих [максимальный уровень тропонина I 8,9 (2,4-38,4) против 6,8 (1,4-30,1) нг/мл;  $p=0,01$ ]. При этом статистический анализ, выполненный с поправкой на исходные данные и данные ангиографического исследования, показал, что частота первичной конечной точки (общая смертность+нефатальный инфаркт миокарда+диагностированный тромбоз стента в течение 30 дней) не отличалась в группах курящих и некурящих пациентов. Подобные результаты были получены и в других крупных исследованиях, включая the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) registry [32], the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications study (CADILLAC) [33].

Следовательно, ИМ у курящих пациентов обоего пола развивается в более молодом возрасте, при этом, несмотря на возраст и меньшее количество сопутствующих заболеваний, они имеют сходный прогноз в плане развития неблагоприятных коронарных событий с пациентами старших возрастных групп, имеющих множественные факторы риска.

Представляют интерес цитируемые выше данные, полученные Howe M. С соавт. [30]: среди курильщиков женский пол был важным фактором риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 6 мес после ОКС. Исследования, выполненные с помощью внутрисосудистого ультразвука, показали, что в месте разрыва атеросклеротической бляшки у женщин содержится больше тромбов [34], а, учитывая меньший диаметр коронарных артерий [35], меньшего по размеру тромба может оказаться достаточно для развития окклюзии [30]. Другим возможным объяснением может быть снижение стрессоустойчивости, которое у курящих женщин выражено в большей степени по сравнению с курящими мужчинами [36]. Поэтому рекомендации по прекращению курения особо важны для женщин, кроме того, у них возникает необходимость в более «агрессивной» медикаментозной терапии (антитромботической, терапии статинами, антигипертензивной).

Если курящий пациент, перенесший ИМ, не прекращает курить, у него в течение длительного времени сохраняется повышенный риск повторных коронарных событий [37]. Так, Rea Th.D. с соавт. [37] анализировали взаимосвязь курения с риском острых коронарных событий (сердечно-сосудистая смерть+фатальный/нефатальный повторный ИМ) у 2619 больных, перенесших ИМ. Среди включенных пациентов 880 (средний возраст 68,2 года, 46,8% женщины) никогда не курили, а 359 больных (средний возраст 59 лет, 35,9% женщины) курили ранее, и продолжили курить после перенесенного первого ИМ. Период наблюдения в среднем составил 3 года. Авторы выявили, что после поправки на возраст, пол, наличие застойной

сердечной недостаточности, СД, АГ, использование ацетилсалициловой кислоты, употребление алкоголя, индекс массы тела, уровень глюкозы в плазме крови и время от выписки из стационара, у продолжающих курить больных относительный риск повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с никогда не курившими выше, и составляет 1,51 (95% ДИ 1,10-2,07).

Крайне велико влияние курения на прогноз пациентов, нуждающихся в кардиохирургических вмешательствах. Анализ реальной практики в США показал, что 30-дневная летальность после хирургических вмешательств у курящих пациентов на 38% выше по сравнению с некурящими [38]. Курение связано с худшим прогнозом даже после проведения процедур реваскуляризации у пациентов с ИБС, и снижает очевидные преимущества их проведения [39]. Был проведен специальный анализ результатов проспективного рандомизированного многоцентрового исследования SYNTAX (SYNergy Between PCI With TAXUS and Cardiac Surgery), в котором приняли участие 1800 больных, перенесших аортокоронарное шунтирование или чрескожные коронарные вмешательства, период наблюдения в исследовании составлял 5 лет. Среди данной когорты больных 35,3% никогда не курили, а 20,2% курили на момент включения в исследование, при этом в течение 5 лет 40% из них продолжили курить, в то время как 60% – прекратили. Результаты анализов наглядно демонстрируют, что курение является независимым предиктором развития событий первичной комбинированной конечной точки (смерть/ИМ/инфаркт) – ОР 1,8 (95% ДИ 1,3-2,5;  $p=0,001$ ) и MACCE (смерть/ИМ/инфаркт/повторная процедура реваскуляризации) – ОР 1,4 (95% ДИ 1,1-1,7;  $p=0,02$ ). Пациенты, продолжавшие курить, имели достоверно больший риск инфаркта миокарда и тромбоза стента/шунта.

Механизмы развития острых сердечно-сосудистых событий при курении многообразны, и под воздействием компонентов табачного дыма включают, в т.ч., активацию процессов воспаления, агрегации тромбоцитов/тромбогенеза, симпатической нервной системы, развитие эндотелиальной дисфункции [40]. Подробно данные механизмы рассматриваются в ряде специальных обзоров [41,42]. Курение вызывает необратимые изменения в стенках артерий: атеросклеротические изменения магистральных артерий у курильщиков встречаются уже в молодом возрасте [43].

Продемонстрирована устойчивая связь между интенсивностью воздействия табачного дыма и более высокими показателями развития атеросклероза сонной артерии [18]. Показано, что у курильщиков ниже уровень холестерина (ХС) липопротеидов высокой

плотности (ЛПВП), причем, отмечена зависимость между уровнем последнего и интенсивностью курения, а также апопротеинами апо-A1 и апо-A2 [44]. Выявленное повышение общего холестерина и снижение ХС ЛПВП в плазме [45] сочеталось с признаками активации процессов перекисного окисления липидов [46]. В этих условиях липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) также подвержены окислительной модификации, что усиливает их иммунодепрессивный эффект и вносит новый элемент в механизм давления клеточного иммунитета [47]. Усиление процессов перекисного окисления липидов является одним из наиболее неблагоприятных эффектов курения [46,47]. Курение (окись углерода и никотин) повреждает эндотелий сосудов; в поврежденном эндотелии коронарных артерий формирование атеросклеротических бляшек происходит гораздо быстрее. Также поврежденный эндотелий утрачивает способность продуцировать эндогенные вазодилататорные вещества, способствуя возникновению спазмов и ишемии миокарда [44,48]. Дисфункция эндотелия наиболее выражена в молодом возрасте [48]. Под влиянием курения наблюдается повышение адгезивности и способности тромбоцитов к агрегации; экспрессия гена PIA-2, отвечающего за высокую активность тромбообразования, инициируется курением, что особенно выражено у молодых людей [48].

Учитывая воздействие курения на процессы атерогенеза, а также высокий вклад курения в общий сердечно-сосудистый риск, в европейских рекомендациях ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий (2016 г.) подчеркивается необходимость отказа от курения [49]. В них, в частности, записано, что «отказ от курения имеет явные преимущества воздействия на общий сердечно-сосудистый риск, и, в частности, на ХС ЛПНП, особое внимание должно быть уделено предотвращению увеличения веса у людей, которые бросают курить» [49].

Курение вызывает острое повышение артериального давления (АД) и увеличение частоты сердечных сокращений, которые сохраняются более 15 мин после выкуривания одной сигареты [50], являясь следствием стимуляции симпатической нервной системы на центральном уровне и на уровне нервных окончаний [51]. Параллельно при курении изменяются концентрации катехоламинов в плазме и АД, а также нарушается барорефлекс [51,52]. Хронического влияния курения на офисное АД не выявлено [53], и отказ от курения эти показатели не снижает. Однако исследования с применением суточного мониторирования АД показали, что как у лиц с нормальным АД, так и у нелеченых курящих больных АГ дневное АД оказывается более высоким, чем у некурящих [53-55]. Следует обратить внимание, что уровни АД при суточ-

ном мониторировании более значимо коррелируют с риском развития поражения органов-мишеней и осложнений АГ [56]. Кроме того, помимо влияния на АД, курение является мощным сердечно-сосудистым фактором риска, и отказ от курения, по-видимому, единственное эффективное мероприятие по коррекции образа жизни, служащее профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, включая инсульт, инфаркт миокарда и поражение периферических артерий [56]. По этой причине, как записано в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2013 г.) [56], при каждом контакте с пациентом следует оценивать статус курения и давать больным АГ рекомендации по отказу от него.

Курение повышает риск развития фибрилляции предсердий и ее осложнений: отношение рисков для курящих по сравнению с никогда не курившими составляет 2,05 (95% ДИ 1,71-2,47) [57,58]. Оценка статуса курения наряду с выявлением других факторов риска и сопутствующих заболеваний, оказывающих влияние на прогноз у больных с фибрилляцией предсердий, их профилактика и лечение (в том числе мероприятия, направленные на прекращение курения) представляются крайне важным, подчеркивается в Европейских рекомендациях по фибрилляции предсердий (2016) [57].

Курение повышает риск развития хронической сердечной недостаточности: в цитируемом выше крупном когортном исследовании отношение рисков (курящие в настоящее время/никогда не курившие) составило 1,62 (1,47-1,79) [26], данная закономерность была выявлена у курящих лиц разного пола примерно в одинаковой степени [26].

Существует четкая зависимость между курением и риском как ишемического, так и геморрагического инсульта, особенно в молодом возрасте [19-21, 59]. В частности, это подтверждено результатами крупного международного исследования INTERSTROKE [59] типа «случай-контроль», в которое были включены 3000 пациентов с первым в жизни инсультом и 3000 контрольных субъектов из 22 стран. Средний возраст больных в INTERSTROKE составил 62 года, в том числе, 1559 пациентов в возрасте до 45 лет. В исследование вошли 10349 пациентов с ишемическим инсультом и 3039 пациентов с внутримозговыми кровоизлияниями, в результате были идентифицированы 10 факторов риска, признанных ответственными за 90% всех инсультов. Как фактор риска инсульта (без подразделения на типы) курение оказалось на 2-ом месте (ОР 2,09; 99% ДИ 1,75-2,51; популяционный добавочный риск 18,9%, 99% ДИ 15,3-23,1). Курение повышало риск развития обоих анализируемых подтипов инсульта, особенно значительно – ишемического. Относительный риск развития ишемического инсульта у

курильщиков по сравнению с некурящими (никогда не курившими и бросившими курить) составил 2,32 (99%ДИ 1,91-2,81), популяционный добавочный риск – 21,4% (99% ДИ 17,5-25,8). Для внутримозгового кровоизлияния относительный риск был 1,45 (99% ДИ 1,07-1,96), популяционный добавочный риск – 9,5% (99% ДИ 4,2-20,0) [59].

В целом курение ассоциируется с примерно вдвое большим риском развития ишемического инсульта [19-21, 59] после поправки на другие факторы риска. Курение также ассоциируется с 2-4-х кратным увеличением риска развития субарахноидального кровоизлияния [20, 60-62]. Имеются данные по влиянию курения на риск внутримозгового кровоизлияния. Помимо уже цитируемого исследования INTERSTROKE [59], в многоцентровом исследовании также по типу «случай-контроль» было обнаружено, что скорректированное отношение шансов для ВМК составляет 1,58 (95% ДИ: 1,02-2,44) [63]. При анализах исследований PHS (Physicians' Health Study) [62] и WHS (Women's Health Study) [20] также была обнаружена подобная зависимость.

В крупном когортном исследовании, проведенном в Великобритании [26], у курящих пациентов по сравнению с никогда не курившими значимо возрастал риск транзиторных ишемических атак – 1,41 (95% ДИ 1,28-1,55), ишемического инсульта – 1,90 (95% ДИ 1,72-2,10), субарахноидального кровоизлияния – 2,70 (2,27-3,21) и внутримозгового кровоизлияния – 1,61 (1,37-1,89).

Риск развития инсульта у курильщиков повышен как у мужчин, так и у женщин – соответственно, на 67% и 83% по сравнению с некурящими [64]. Это установлено, в частности, в специальном проведенном мета-анализе 2013 г. [64], в который было включено 81 популяционное когортное исследование, проведенные за период с 1966 по 2013 гг., в которых в общей сложности приняли участие около 4 млн больных. Согласно полученным результатам, риск инсульта был достоверно выше у курящих больных обоего пола по сравнению с некурящими, а между лицами разного пола значимых отличий не выявлено. Однако, картина меняется, если анализировать разные типы инсульта. Так, в данном мета-анализе установлено, что риск ишемического инсульта примерно в одинаковой степени возрастает у курящих мужчин и женщин по сравнению с некурящими (53% и 54%, соответственно), тогда как риск развития геморрагического инсульта (без подразделения на подтипы) хотя и достоверно возрастает по сравнению с некурящими у лиц обоего пола, но у женщин – в значимо большей степени (на 63% у женщин и на 22% – у мужчин) [64]. В крупном английском когортном исследовании [26] также выявлено, что риск развития всех подтипов инсульта (ишемический, суб-

аракноидальное и внутримозговое кровоизлияние) и транзиторных ишемических атак достоверно возрастал (после поправки на возраст) как у мужчин, так и женщин, однако в этом исследовании никаких значимых различий в зависимости от пола пациентов не обнаружено. Риск как ишемического, так и геморрагического (субарахноидальное и внутримозговое кровоизлияние) инсульта возрастает в зависимости от количества выкуриемых сигарет в день [20, 59].

Курение повышает и риск смерти от инсульта [21, 65, 66]. По оценкам в США курение обуславливает от 12% до 14% всех смертей от инсульта [65]. На основании данных, полученных в исследовании NHIS (National Health Interview Survey), и анализа свидетельств о смерти с 2000 по 2004 гг., Центры по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention) сообщили, что курение послужило причиной 61616 смертей от инсульта среди мужчин и 97681 смертей среди женщин [66].

Курение сигарет также может усиливать эффекты других факторов риска инсульта, в том числе, высокого систолического АД [67], а также приема пероральных контрацептивов (ПК) [68, 69]. В частности, обнаружен синергетический эффект между использованием ПК и курением в отношении риска мозгового инфаркта. По сравнению с референтной группой некурящих женщин, не принимавших ПК, у женщин, которые курили, но не использовали препараты этой группы, риск мозгового инфаркта был выше в 1,3 раза (95% ДИ 0,7-2,1), у некурящих женщин, которые принимали ПК – выше в 2,1 раза (95% ДИ 1,0-4,5), а у курящих, которые принимали данные препараты – выше в 7,2 раза (95% ДИ 3,2-16,1). Обратите внимание, что «ожидаемое» отношение риска без учета взаимодействия фактора курения и приема ПК, составило 2,7 [68]. Также отмечался синергетический эффект курения и приема пероральных контрацептивов в отношении риска геморрагического инсульта. По сравнению с референтной группой некурящих женщин, не принимавших ПК, у курящих женщин, которые не принимали эти препараты, риск геморрагического инсульта был выше в 1,6 раза (95% ДИ 1,2-2,0), у некурящих, которые использовали ПК – выше в 1,5 раза (95% ДИ: 1,1-2,1), у курящих, которые использовали ПК – выше в 3,7 раза (95% ДИ: 2,4-5,7) (обратите внимание, что «ожидаемое» отношение риска без учета взаимодействия фактора курения и приема ПК составляет 2,4) [69]. Воздействие курения сигарет на риск ишемического инсульта может быть более выраженным у молодых пациентов, являющихся носителями аллели ε4 аполипопротеина Е (апо-Е) [70].

Курение, вероятно, вносит вклад в повышение риска инсульта посредством как немедленного воздействия на риск образования тромба в пораженных

атеросклерозом артериях, так и хронического воздействия, связанного с ускорением прогрессирования атеросклероза [71]. Выкуривание всего одной сигареты увеличивает частоту сердечных сокращений, среднее АД и сердечный индекс, а также уменьшает растяжимость артерий [50, 72, 73]. Помимо немедленных эффектов курения, как активное, так и пассивное воздействие сигаретного дыма ассоциируется с развитием атеросклероза [18]. В дополнение к повышению риска как тромботического, так и эмболического инсульта, курение сигарет примерно утраивает риск развития криптогенного инсульта среди лиц с небольшой степенью атеросклероза и отсутствием источников эмболии в сердце [74].

Учитывая вышеизложенное, в американских рекомендациях по первичной профилактике инсульта [75] записано, что «воздержание от курения сигарет некурящими и отказ от курения продолжающими курить – вот рекомендации, основанные на эпидемиологических исследованиях, которые свидетельствуют об устойчивой и очень сильной зависимости между курением и развитием как ишемического инсульта, так и субарахноидальной гематомы (Класс I; Уровень доказательности В)». Также подчеркивается, что использование комплексного подхода, включающего консультирование, никотинзаместительную терапию и пероральные препараты для отказа от курения, может быть полезным компонентом в рамках общей стратегии по отказу от курения. У каждого пациента внимательно оценивать статус курения табака (Класс I; Уровень доказательности В) [75].

Курение сигарет является самым важным фактором риска для развития и прогрессирования заболеваний периферических артерий (ЗПА) [22, 23, 25, 26, 76-78]. Среди пациентов с ЗПА около 80% либо курят в данный момент, либо курили в прошлом [77]. Риск развития ЗПА у курильщиков в 3-6 раз выше, чем у некурящих [26, 78]. Так, в мета-анализе Lu L. И соавт. [78], в который были включены результаты 55 исследований, выявлена значимая взаимосвязь курения и ЗПА в общей популяции: ОР составил 3,08 (95% ДИ 2,56-3,59). В цитируемом выше крупном когортном исследовании [26] соотношение рисков у курящих и никогда не куривших в отношении ЗПА достигало 5,16 (4,80-5,54). Риск был значительно повышен у курильщиков обоего пола, однако у курящих мужчин в достоверно большей степени, чем у курящих женщин. Поэтому прекращение курения является главной задачей в лечении пациентов с ЗПА [79]. Курение значительно повышает и риск развития аневризмы брюшного отдела аорты у лиц обоего пола [24, 26]. Установлено, что отношение рисков ее развития у курильщиков по сравнению с никогда не курившими, достигает 5,18 (95% ДИ 4,61-5,82) [26].

## **Заключение**

Таким образом, курение на сегодняшний день является главным «поведенческим» неблагоприятным фактором риска развития сердечно-сосудистых, церебро-васкулярных заболеваний и смертности. Поэтому борьба с курением является приоритетной задачей здравоохранения.

## **References / Литература**

1. Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic. Geneva: World Health Organization; 1998.
2. Gender empowerment and female-to-male smoking prevalence ratios. Available at: <http://www.who.int/bulletin/volumes/89/3/10-079905/en/>. Checked by 30.11.2017.
3. Prevalence of tobacco smoking. WHO - Global Health Observatory data. Available at: <http://www.who.int/gho/tobacco/use/en/>. Checked by 30.11.2017.
4. The State Duma ratified the WHO framework convention on tobacco control. Available at: <http://www.newsru.com/russia/11apr2008/voz.html>. Checked by 30.11.2017. (In Russ.) [Госдумаratифицировала рамочную конвенцию ВОЗ по борьбе против табака. Доступно на: <http://www.newsru.com/russia/11apr2008/voz.html>. Проверено 30.11.2017].
5. Balanova Yu.A., Kontsevaya A.V., Shalnova S.A., et al. The prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular diseases in the Russian population according to the results of the ESSE-RF study. Profilakticheskaja Medicina. 2014;5:42-52. (In Russ.) [Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнova С.А., и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. Профилактическая Медицина. 2014;5:42-52].
6. Comprehensive observation of the living conditions of the population. Federal Service of State Statistics. Available at: [http://www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/KOUZ/survey0/index.html](http://www.gks.ru/free_doc/new_site/KOUZ/survey0/index.html). Checked by 11/30/2012. (In Russ.) [Комплексное наблюдение условий жизни населения. Федеральная служба государственной статистики. Доступно на: [http://www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/KOUZ/survey0/index.html](http://www.gks.ru/free_doc/new_site/KOUZ/survey0/index.html). Проверено 30.11.2017].
7. The fate of smokers in Russia. Press Release №2643. VTsIOM Institute. Available at: <https://wciom.ru/index.php?id=236&uid=114927>. Checked by 11/30/2012 (In Russ.) [Судьба курильщиков в России. Пресс-выпуск №2643. Институт ВЦИОМ. Доступно на: <https://wciom.ru/index.php?id=236&uid=114927>. Проверено 30.11.2017].
8. The Ministry of Health decided to wean Russians from smoking by a ban on the sale of cigarettes. Available at: <http://www.izvestia.ru/news/656193>. Checked by 11/30/2012. (In Russ.) [Минздрав решил отучить россиян от курения запретом на продажу сигарет. Доступно на: <http://www.izvestia.ru/news/656193>. Проверено 30.11.2017].
9. Global survey of the adult population on the use of tobacco products. Russian Federation, 2009. Country report. Federal Service of State Statistics. Available at: [http://www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/population/zdrav/GATS.doc](http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/GATS.doc). Checked by 11/30/2012 (In Russ.) [Глобальный опрос взрослого населения о пользовании табачными изделиями. Российская Федерация, 2009 г. Страновой отчет. Федеральная служба государственной статистики. Доступно на: [http://www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/population/zdrav/GATS.doc](http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/GATS.doc). Проверено 30.11.2017].
10. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Medicine. 2006;3(11):e442. doi: 10.1371/journal.pmed.0030442.
11. The health consequences of smoking - 50 years of progress: a report of the Surgeon General, 2014. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, Atlanta, GA. Available at: <https://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/full-report.pdf>. Checked by 30.11.2017.
12. How Tobacco Smoke Causes Disease: What It Means to You [Электронный ресурс] // U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2010. Available at: [https://www.cdc.gov/tobacco/data\\_statistics/sgr/2010/consumer\\_booklet/pdfs/consumer.pdf](https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2010/consumer_booklet/pdfs/consumer.pdf). Checked by 30.11.2017.
13. Centers for Disease Control and Prevention. QuickStats: Number of Deaths from 10 Leading Causes - National Vital Statistics System, United States, 2010. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2013;62(08):155.
14. Mokdad A.H., Marks J.S., Stroup D.F., Gerberding J.L. Actual causes of death in the United States, 2000. JAMA. 2004;291(10):1238-45. doi:10.1001/jama.291.10.1238.
15. Hasdai D., Garratt K.N., Grill D.E., et al. Effect of smoking status on the long-term outcome after successful percutaneous coronary revascularization. N Engl J Med. 1997;336(11):755-61. doi: 10.1056/NEJM199703133361103.
16. Wannamethee G., Shaper A.G., Macfarlane P.W., Walker M. Risk factors for sudden cardiac death in middle-aged British men. Circulation. 1995;91(6):1749-56. doi: 10.1161/01.CIR.91.6.1749.
17. Goldstein L.B., Adams R., Alberts M.J., et al. Primary Prevention of Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. Stroke 2006;37:1583-133. doi: 10.1161/01ISTR.0000223048.70103.F1
18. Howard G., Wagenknecht L.E., Burke G.L., et al. Cigarette Smoking and Progression of Atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. JAMA. 1998;279(2):119-24. doi:10.1001/jama.279.2.119
19. Colditz G.A., Bonita R., Stampfer M.J., et al. Cigarette Smoking and Risk of Stroke in Middle-Aged Women. N Engl J Med. 1988;318:937-41. doi: 10.1056/NEJM198804143181501.
20. Kurth T., Kase C.S., Berger K., et al. Smoking and risk of hemorrhagic stroke in women. Stroke. 2003;34(12):2792-5. doi: 10.1161/01.STR.0000100165.36466.95.
21. Hart C.L., Hole D.J., Smith G.D. Risk factors and 20-year stroke mortality in men and women in the Renfrew/Paisley study in Scotland. Stroke. 1999;30(10):1999-2007. doi: 10.1161/01.STR.30.10.1999.
22. Hankey G.J., Norman P.E., Eikelboom J.W. Medical treatment of peripheral arterial disease. JAMA. 2006;295(5):547-53. doi:10.1001/jama.295.5.547.
23. Hooi J.D., Kester A.D., Stoffers H.E., et al. Incidence of and risk factors for asymptomatic peripheral arterial occlusive disease: a longitudinal study. Am J Epidemiol. 2001;153(7):666-72.
24. Vardulaki K.A., Walker N.M., Day N.E., et al. Quantifying the risks of hypertension, age, sex and smoking in patients with abdominal aortic aneurysm. Br J Surg. 2000;87(2):195-200. doi: 10.1046/j.1365-2168.2000.01353.x.
25. Criqui M.H. Peripheral arterial disease--epidemiological aspects. Vasc Med. 2001;6(3 Suppl):3-7. doi: 10.1177/1358836X0100600102.
26. Pujades-Rodriguez M., George J., Shah A.D., et al. Heterogeneous associations between smoking and a wide range of initial presentations of cardiovascular disease in 1 937 360 people in England: lifetime risks and implications for risk prediction. International Journal of Epidemiology. 2015;44(1):129-41. doi: 10.1093/ije/dyu218.
27. Tolstrup J.S., Hvilstedt U.A., Flachs E.M., et al. Smoking and risk of coronary heart disease in younger, middle-aged, and older adults. Am J Public Health. 2014;104(1):96-102. doi: 10.2105/AJPH.2012.301091.
28. Menotti A., Lanti M., Nedeljkovic S., et al. The relationship of age, blood pressure, serum cholesterol and smoking habits with the risk of typical and atypical coronary heart disease death in the European cohorts of the Seven Countries Study. Int J Cardiol. 2006;106(2):157-63. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.12.092.
29. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (The INTERHEART study). Lancet. 2004; 364(9438):937-52. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
30. Howe M., Leidal A., Montgomery D., Jackson E. Role of cigarette smoking and gender in acute coronary syndrome events. Am J Cardiol. 2011;108(10):1382-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.059.
31. Wakabayashi K., Romaguera R., Laynez-Carnicer A., et al. Impact of smoking on acute phase outcomes of myocardial infarction. Coron Artery Dis. 2011;22(4):217-22. doi: 10.1097/MCA.0b013e3283441d28.
32. Hibert D., Klutman M., Steg G., et al.; GRACE Investigators. Cigarette smoking and acute coronary syndromes: a multinational observational study. Int J Cardiol. 2005;100(1):109-17. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.10.004.
33. Weisz G., Cox D.A., Garcia E., et al. Impact of smoking status on outcomes of primary coronary intervention for acute myocardial infarction--the smoker's paradox revisited. Am Heart J. 2005;150(2):358-64. doi: 10.1016/j.ahj.2004.01.032.
34. Kruk M., Pregowski J., Mintz G.S., et al. Intravascular ultrasonic study of gender differences in ruptured coronary plaque morphology and its associated clinical presentation. Am J Cardiol. 2007;100(2):185-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.02.084.
35. Kim S.G., Apple S., Mintz G.S., et al. The importance of gender on coronary artery size:in-vivo assessment by intravascular ultrasound. Clin Cardiol. 2004;27:291-4. doi: 10.1002/clc.4960270511.
36. Back S.E., Waldrop A.E., Saladin M.E., et al. Effects of gender and cigarette smoking on reactivity to psychological and pharmacological stress provocation. Psychoneuroendocrinology. 2008;33(5):560-8. doi: 10.1016/j.psyneuen.2008.01.012.
37. Rea T.D., Heckbert S.R., Kaplan R.C., et al. Smoking status and risk for recurrent coronary events after myocardial infarction. Ann Intern Med. 2002;137(6):494-500. doi: 10.7326/0003-4819-137-6-20020917-00009.
38. Turan A., Mascha E.J., Roberman D., et al. Smoking and perioperative outcomes. Anesthesiology. 2011;114(4):837-46. doi: 10.1097/ALN.0b013e318210f560.
39. Zhang Y.J., Iqbal J., van Klaveren D., et al. Smoking is associated with adverse clinical outcomes in patients undergoing revascularization with PCI or CABG: the SYNTAX trial at 5-year follow-up. J Am Coll Cardiol. 2015;65(11):1107-15. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.014.
40. Benowitz N.L., Burbank A.D. Cardiovascular toxicity of nicotine: Implications for electronic cigarette use. Trends Cardiovasc Med. 2016;26(6):515-23. doi:10.1016/j.tcm.2016.03.001.
41. Gupta R., Gurh H., Bartholomew J.R. Smokeless tobacco and cardiovascular risk. Arch Intern Med. 2004;164(17):1845-9. doi: 10.1001/archinte.164.17.1845.

**Конфликт интересов.** Помощь в публикации статьи оказана компанией Pfizer, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

**Disclosures.** Assistance in the publication of the article was provided by Pfizer, but it did not affect the authors' own opinion.

***Smoking as a Risk Factor of Cardiovascular Diseases***  
***Курение как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний***

42. Yanbaeva D.G., Dentener M.A., Creutzberg E.C., et al. Systemic effects of smoking. *Chest.* 2007;131(5):1557-66. doi: 10.1378/chest.06-2179.
43. Todua F.I., Gachechiladze D.G., Balavadze N.B., Avhelediane M.V. Influence of a number of atherosclerotic risk factors on the state of the intima - media complex of the common carotid artery. *Kardiologiya.* 2003;3:50-3. (In Russ.) [Тодуа Ф.И., Гачечиладзе Д.Г., Балавадзе Н.Б., Авхеледиане М.В. Влияние ряда атерогенных факторов риска на состояние комплекса интима-медиа общей сонной артерии. Кardiologiya. 2003;3:50-3.]
44. Oganov R.G. Primary prophylaxis of ischemic heart disease. Moscow: Meditsina; 1990 (In Russ.) [Оганов Р.Г. Первичная профилактика ишемической болезни сердца. М.: Медицина; 1990].
45. Muscat J.E., Harris R.E., Haley N.J., Wynder E.L. Cigarette smoking and plasma cholesterol. *Am Heart J.* 1991;121(1 Pt 1):141-7. doi: 10.1016/0002-8703(91)90967-M.
46. Petruzzelli S., Hietanen E., Bartsch H., et al. Pulmonary lipid peroxidation in cigarette smokers and lung cancer patients. *Chest.* 1990;98(4):930-5. doi: 10.1378/chest.98.4.930.
47. Harrats D., Ben-Naim M., Debach Y. Cigarette smoking renders LDL susceptible to peroxidative modification and enhanced metabolism by macrophages. *Atherosclerosis.* 1989;79(2-3):245-52. doi: 10.1016/0021-9150(89)90130-5.
48. Syrkin A., Novikova N., Horustovich N. Features of coronary heart disease in young. *Vrach.* 2001;4: 5-8 (In Russ.) [Сыркин А., Новикова Н., Горустович Н. Особенности ишемической болезни сердца у молодых. Врач. 2001;4:5-8].
49. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., et al. 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 & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis.* 2016;253:281-344. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018.
50. GropPELLI A., Omboni S., Parati G., Mancia G. Blood pressure and heart rate response to repeated smoking before and after beta-blockade and selective alpha 1 inhibition. *J Hypertens Suppl.* 1990;8(5):S35-40.
51. Grassi G., Seravalle G., Calhoun D.A., et al. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation.* 1994;90(1):248-53. doi: 10.1161/01.CIR.90.1.248.
52. Mancia G., GropPELLI A., Di Renzo M., et al. Smoking impairs baroreflex sensitivity in humans. *Am J Physiol.* 1997;273(3 Pt 2):H1555-60.
53. Primatesta P., Falaschetti E., Gupta S., et al. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. *Hypertension.* 2001;37(2):187-93. doi: 10.1161/01.HYP.37.2.187.
54. GropPELLI A., Giorgi D.M., Omboni S., et al. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens.* 1992;10:495-9.
55. Mann S.J., James G.D., Wang R.S., Pickering T.G. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. A case-control study. *JAMA.* 1991;265(17):2226-8. doi: 10.1001/jama.1991.03460170080037.
56. 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). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
57. Kirchhof P., Benussi S., Koteka D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eurospace.* 2016;18(11):1609-78. doi: 10.1093/europace/euw295.
58. Chamberlain A.M., Agarwal S.K., Folsom A.R., et al. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Heart Rhythm.* 2011;8(8):1160-6. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.03.038.
59. O'Donnell M.J., Xavier D., Liu L., et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet.* 2010;376(9735):112-23. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3.
60. Feigin V., Parag V., Lawes C.M., et al. Smoking and elevated blood pressure are the most important risk factors for subarachnoid hemorrhage in the Asia-Pacific region: an overview of 26 cohorts involving 306,620 participants. *Stroke.* 2005;36(7):1360-5. doi.org/10.1161/01.STR.0000170710.95689.41.
61. Feigin V.L., Rinkel G.J., Lawes C.M., et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke.* 2005;36(12):2773-80. doi.org/10.1161/01.STR.0000190838.02954.e8.
62. Kurth T., Kase C.S., Berger K., et al. Smoking and the risk of hemorrhagic stroke in men. *Stroke.* 2003;34(5):1151-5. doi.org/10.1161/01.STR.0000065200.93070.32.
63. Feldmann E., Broderick J.P., Kernan W.N., et al. Major risk factors for intracerebral hemorrhage in the young are modifiable. *Stroke.* 2005;36(9):1881-5. doi.org/10.1161/01.STR.0000177480.62341.6b.
64. Peters S.A., Huxley R.R., Woodward M. Smoking as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 81 cohorts, including 3,980,359 individuals and 42,401 strokes. *Stroke.* 2013;44(10):2821-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002342.
65. Thun M.J., Apicella L.F., Henley S.J. Smoking vs other risk factors as the cause of smoking-attributable deaths: confounding in the courtroom. *JAMA.* 2000;284(6):706-12. doi:10.1001/jama.284.6.706.
66. Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses—United States, 2000–2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57(45):1226-8.
67. Nakamura K., Barzi F., Lam T.H., et al. Cigarette smoking, systolic blood pressure, and cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *Stroke.* 2008;39(6):1694-702. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.496752.
68. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet.* 1996;348(9026):498-505. doi.org/10.1016/S0140-6736(95)12393-8.
69. Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet.* 1996;348(9026):505-10. doi.org/10.1016/S0140-6736(95)12394-6.
70. Pezzini A., Grassi M., Del Zotto E., et al. Synergistic effect of apolipoprotein E polymorphisms and cigarette smoking on risk of ischemic stroke in young adults. *Stroke.* 2004;35(2):438-42. doi.org/10.1161/01.STR.0000112973.00867.98.
71. Burns D.M. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003;46(1):11-29. doi.org/10.1016/S0033-0620(03)00079-3.
72. Kool M.J., Hoeks A.P., Struijker Boudier H.A., et al. Short- and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(7):1881-6. doi.org/10.1016/0735-1097(93)90773-T.
73. Silvestri M., Troisi E., Matteis M., et al. Effect of smoking on cerebrovascular reactivity. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1996 Jul;16(4):746-9. doi: 10.1097/00004647-199607000-00027.
74. Karttunen V., Alftan G., Hiltunen L., et al. Risk factors for cryptogenic ischaemic stroke. *Eur J Neurol.* 2002;9(6):625-32.
75. Goldstein L.B., Bushnell C.D., Adams R.J., et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011;42(2):517-84. doi: 10.1161/STR.0b013e3181fc238.
76. Agarwal S. The association of active and passive smoking with peripheral arterial disease: results from NHANES 1999-2004. *Angiology.* 2009;60(3):335-45. doi: 10.1177/0003319708330526.
77. Meyers D.G., Neuberger J.S., He J. Cardiovascular effect of bans on smoking in public places: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(14):1249-55. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.022.
78. Lu L., Mackay D.F., Pell J.P. Meta-analysis of the association between cigarette smoking and peripheral arterial disease. *Heart.* 2014;100(5):414-23. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304082. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304082.
79. Gerhard-Herman M.D., Gornik H.L., Barrett C., et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2017;135(12):e686-e725. doi: 10.1161/CIR.0000000000000470.

**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

**Alexander A. Izvekov** – MD, PhD, Head Physician, City Clinical Hospital named after E.O. Mukhin

**Nadezhda Yu. Voevodina** – MD, PhD, Deputy Chief Physician on Medical Issues, City Clinical Hospital named after E.O. Mukhin

**Сведения об авторах**

**Остроумова Ольга Дмитриевна** – д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии и профболезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова; профессор кафедры клинической фармакологии и пропаедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Изеков Александр Александрович** – к.м.н., главный врач, Городская клиническая больница им. Е.О. Мухина

**Воеводина Надежда Юрьевна** – к.м.н., зам. главного врача по медицинской части, Городская клиническая больница им. Е.О. Мухина

# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

## Роль карведилола в предотвращении апоптоза кардиомиоцитов при остром инфаркте миокарда

Аляра Нурмухаметовна Закирова\*, Булат Назирович Гарифуллин,  
Нэлли Эриковна Закирова

Башкирский государственный медицинский университет  
Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3

Представлены данные, раскрывающие механизмы возникновения апоптоза кардиомиоцитов в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ). В эксперименте установлено, что уже через 2 ч от момента окклюзии коронарной артерии соотношение числа кардиомиоцитов, подвергшихся апоптозу и некрозу, составляет приблизительно 30:1, что указывает на важную роль апоптоза как ведущей причины гибели кардиомиоцитов в ранние сроки ИМ. Показано, что апоптоз кардиомиоцитов вносит существенный вклад в процессы ремоделирования миокарда и развитие дисфункции левого желудочка после перенесенного ИМ. Накоплены экспериментальные данные о важной роли активных форм кислорода в формировании клеточного апоптоза при реперфузионном синдроме. Обоснована необходимость и пути предотвращения апоптоза кардиомиоцитов, в том числе, с использованием бета-адреноблокаторов. Рассмотрено многофакторное позитивное влияние на апоптоз кардиомиоцитов бета-адреноблокатора III поколения карведилола, обладающего дополнительными плейотропными, в том числе, антиоксидантными свойствами. В эксперименте *in vivo* установлено, что карведилол, вводимый непосредственно после начала реперфузии, на 77% снижал число кардиомиоцитов, подвергшихся апоптозу. Показано, что карведилол обладает антиоксидантными свойствами и предотвращает апоптоз клеток миокарда за счет уменьшения концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в митохондриальном матриксе. Результаты экспериментальных работ и данные крупных рандомизированных клинических исследований указывают на возможность использования карведилола в терапии ИМ для уменьшения зоны некроза и предотвращения апоптоза кардиомиоцитов, снижения сердечно-сосудистой смертности.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, апоптоз, бета-адреноблокатор, карведилол.

**Для цитирования:** Закирова А.Н., Гарифуллин Б.Н., Закирова Н.Э. Роль карведилола в предотвращении апоптоза кардиомиоцитов при остром инфаркте миокарда. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(6):880-884. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-880-884

### The Role of Carvedilol in the Prevention of Cardiomyocyte Apoptosis Caused by Acute Myocardial Infarction

Aliara N. Zakirova\*, Bulat N. Garifullin, Nelli E. Zakirova

Bashkir State Medical University  
Lenina ul. 3, Ufa, 450000 Russia

Data on the mechanisms of cardiomyocyte apoptosis in myocardial infarction are presented. It has been experimentally established that the ratio of the number of cardiomyocytes with signs of apoptosis and necrosis is 30:1 already 2 hours after acute artery occlusion. This fact points out the leading role of apoptosis in cardiomyocyte death in acute period of myocardial infarction. Cardiomyocyte apoptosis makes a significant contribution in myocardial remodeling and left ventricular dysfunction after myocardial infarction. The essential role of active forms of oxygen in the development of cell apoptosis after reperfusion was proved in experimental data. Carvedilol is a third-generation beta-blocker with additional pleiotropic and antioxidant effects. The multifactorial positive influence of carvedilol on apoptosis prevention gives the opportunity to adopt experimental results into real-life clinical practice. It was established *in vivo* that administration of carvedilol just after start of coronary reperfusion decreases by 77% the number of cells suffered from apoptosis. Carvedilol has antioxidant effects and prevents cell apoptosis due to reduction in calcium concentration in mitochondrial matrix. The experimental results and the data of large randomized clinical trials give an opportunity of using carvedilol in treatment of myocardial infarction to decrease necrotic zone and prevent cardiomyocyte apoptosis.

**Keywords:** myocardial infarction, apoptosis, beta-blocker, carvedilol.

**For citation:** Zakirova A.N., Garifullin B.N., Zakirova N.E. The Role of Carvedilol in the Prevention of Cardiomyocyte Apoptosis Caused by Acute Myocardial Infarction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(6):880-884. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-880-884

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): a.n.zakirova@yandex.ru

Received / Поступила: 05.07.2017

Accepted / Принята в печать: 07.07.2017

## Введение

Бета-адреноблокаторы (БАБ) являются неотъемлемой частью терапии пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) вследствие доказанного позитивного влияния на прогноз данной группы больных [1]. Согласно рекомендациям Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца [2] и Европейского общества кардиологов [3] необходимо использовать БАБ у всех пациентов при ОИМ, не имеющих противопоказаний к их приему, инициировав терапию в течение 24 ч от момента появления симптомов вне зависимости от проведения тромбolyticской терапии или первичного чрескожного коронарного вмешательства.

Установлено, что выбор конкретного препарата из группы БАБ при ОИМ во многом обусловлен фармакокинетическим подходом (в частности, периодом полувыведения БАБ), практическим опытом врача, доступностью того или иного лекарственного средства в стационаре для обеспечения его первоначального парентерального введения [2]. Тем не менее, только при использовании ограниченного числа БАБ доказано снижение частоты негативных исходов у пациентов, перенесших ОИМ. В этот список входит и карведилол – неселективный БАБ III поколения, обладающий вазодилатирующим эффектом. Доказательной базой для его использования являются небольшое многоцентровое плацебоконтролируемое исследование CHAPS (Carvedilol Heart Attack Pilot Study), и более крупное клиническое испытание CAPRICORN (Carvedilol Post Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction) [1,4,5]. Представляется обоснованным изучение эффектов карведилола, в том числе, антиапоптотического, в аспекте изменения подходов к дифференцированному назначению БАБ у больных ОИМ.

## Апоптоз кардиомиоцитов при ишемии и реперфузии миокарда

Апоптоз или программируемая клеточная смерть представляет собой процесс самоликвидации клеток, наблюдаемый при регуляции численности пролиферирующих клеточных популяций, повреждении генома клеток вследствие остро возникшего травматического фактора или в результате суммации возрастных изменений ДНК. Кардиомиоциты являются основным источником фрагментированной нуклеосомной ДНК как маркера апоптоза среди всех типов клеток, формирующих сердце [6]. Апоптоз кардиомиоцитов, изначально подвергнутых ишемии, например, путем окклюзии коронарной артерии с последующей реперфузией, был продемонстрирован на животных в ряде работ, вышедших в свет в середине 90-х годов прошлого века, и с тех пор подобная

методика стала классической, а для ее обозначения используют аббревиатуру IR (ischemia-reperfusion) [7]. Важно отметить, что данный метод во многом имитирует реальную клиническую практику, когда пациенту с ОИМ, сопровождающимся подъемом сегмента ST, осуществляют реканализацию инфарктсвязанной артерии. Представляет интерес тот факт, что при патоморфологическом исследовании образцов миокарда, изъятых у пациентов, умерших в течение первых десяти сут от дебюта ОИМ, в периинфарктной зоне были обнаружены кардиомиоциты, подвергшиеся апоптозу, а их содержание составило приблизительно 12% от общего числа клеток миокарда [8]. Значительное число кардиомиоцитов при развитии ОИМ подвергается апоптозу в области гипоперфузии миокарда, обрамляющей зону некроза, однако в первые часы от развития симптомов апоптические клетки могут превалировать и в центральной зоне, характеризующейся полным отсутствием коронарного кровотока [7,9]. Так, через 2 ч от момента окклюзии коронарной артерии соотношение числа подвергшихся апоптозу и некрозу кардиомиоцитов составляет приблизительно 30:1, что позволяет рассматривать апоптоз как ведущую причину гибели кардиомиоцитов в ранние сроки ИМ [10]. Следовательно, реперфузионная терапия, начатая без существенных временных задержек, способна уменьшить число апоптотических клеток миокарда, однако имеются данные, что подобный подход может быть сопряжен и с парадоксальным ростом числа кардиомиоцитов, подвергшихся апоптозу [6].

Кроме того, апоптоз кардиомиоцитов играет важную роль в процессах ремоделирования миокарда в отдаленном периоде у пациентов, перенесших ОИМ, и таким образом вносит существенный вклад в прогрессирующее усугубление дисфункции левого желудочка [11]. Следовательно, апоптоз кардиомиоцитов, являющийся одним из ключевых компонентов при ишемической болезни сердца, требует всестороннего изучения, в том числе, в аспекте лекарственного воздействия на данный процесс.

## Возможности предотвращения апоптоза кардиомиоцитов при остром инфаркте миокарда

Предотвращение апоптоза клеток миокарда, исходя из теоретических предпосылок, может быть достигнуто путем ингибирования действия апоптогенных стимулов, потенцирования механизмов, ответственных за естественное антиапоптотическое действие, или за счет влияния на эффекторные системы апоптоза [11].

В качестве одного из стимулов к запуску процесса апоптоза рассматривается воздействие на подверженный ишемии миокард избытка катехоламинов,

что, несомненно, наблюдается при ОИМ. БАБ способны тормозить апоптоз, индуцированный активацией  $\beta_1$ -адренорецепторов, путем ингибиции киназы II кальмодулина [12]. В исследовании Romeo и соавт. карведилол препятствовал обусловленному адреналином апоптозу эндотелиальных клеток коронарных артерий по причине воздействия на систему сигнальной трансдукции, связанную с каспазой-3 [13].

Стимуляция  $\beta_2$ -адренорецепторов, наоборот, повышает порог апоптоза кардиомиоцитов за счет фосфатидилинозитол-3'-киназозависимого пути [14,15], что должно ставить карведилол в заведомо худшую позицию по сравнению с селективным БАБ. Однако установлено, что одновременное использование антагониста  $\beta_1$ -адренорецепторов и  $\beta_2$ -агониста не приводит к синергии в воздействии на апоптоз кардиомиоцитов [16].

### **Антиоксидантные эффекты карведилола в предотвращении апоптоза кардиомиоцитов при ишемии и реперфузии миокарда**

Накоплены убедительные данные о важной роли активных форм кислорода в формировании клеточного апоптоза, в частности, при реперфузионном синдроме [17-19]. Так, апоптоз кардиомиоцитов во многом обусловлен воздействием супероксида аниона, пероксида водорода и гидроксилрадикала на респираторную цепь и компоненты регуляторных систем, поддерживающих цитоплазматический и митохондриальный гомеостаз ионов кальция [20]. Карведилол, подобно другим антиоксидантам, способен предотвращать апоптоз клеток миокарда за счет уменьшения концентрации ионов  $Ca^{2+}$  в митохондриальном матриксе и редукции митохондриального мембранныго потенциала [21-23]. В этой связи естественно рассматривать антиапоптотический эффект карведилола и его метаболитов как производное антиоксидантных свойств. Важно отметить, что антиоксидантное действие не является классовым для БАБ, подавляющее число препаратов данной группы лекарственных средств лишено подобного эффекта, так как структурный мотив, необходимый для связывания с  $\beta_1$ -адренорецепторами, не способен к взаимодействию с активными формами кислорода.

Имеются данные, что у пациентов ОИМ на фоне тромболитической терапии стрептокиназой карведилол обнаруживает антиоксидантные свойства, не связанные непосредственно с блокадой  $\beta_1$ -адренорецепторов. Полагают, что эти эффекты обусловлены повышением активности ферментов, обеспечивающих деградацию активных форм кислорода (в частности, Cu/Zn супероксиддисмутазы) [24]. Ан-

тиоксидантные эффекты карведилола определяются уникальностью его химической структуры, а именно, наличием в его молекуле гетероциклической 9Н-карбазольной группы [25].

В эксперименте *in vivo* карведилол, вводимый непосредственно после начала реперфузии, на 77% ( $p<0,001$ ) снижал число кардиомиоцитов, подвергшихся апоптозу в области миокарда, на который воздействовали по методике IR [26]. Эффект достигался за счет ингибирования стресс активируемой протеинкиназы (SAPK) и негативного влияния на экспрессию Fas-белка вне зависимости от степени сопутствующей  $\beta$ -блокады. Аналогичные данные относительно отсутствия четкой взаимосвязи между блокадой  $\beta$ -адренорецепторов и антиапоптотическим эффектом карведилола были получены и другими авторами на схожих моделях [27].

Карведилол в концентрации 1-10 мкмоль/л препятствует апоптозу кардиомиоцитов, обусловленному полиморфнодерными лейкоцитами, возможно, за счет ингибирования сигнальной системы, связанной с митогенактивируемой протеинкиназой (p38-МАРК) [28]. Выраженным антиапоптотическим действием обладает и метаболит карведилола BM-91.028, представляющий собой гидроксилированное по третьему положению 9Н-карбазольной группы производное карведилола [27].

### **Многофакторное влияние карведилола на процессы апоптоза кардиомиоцитов и течение острого инфаркта миокарда**

Данные экспериментальных исследований свидетельствуют, что карведилол препятствует гибели кардиомиоцитов, эффективно влияя на два ведущих механизма развития ОИМ: некроз и апоптоз [23]. С позиций практической кардиологии наиболее важно, что карведилол уменьшает размеры зоны некроза миокарда, находившейся в течение 60 мин в состоянии де-привации коронарного кровотока, и этот эффект достигается, в т.ч., снижением числа кардиомиоцитов, вставших на путь апоптоза [27]. Следует полагать, что  $\beta_1$ -блокада, реализуемая препаратом, обеспечивает преимущественно протективное воздействие на клетки миокарда, сокращая зону некроза, а воспрепятствование прохождению кардиомиоцитами черты необратимости апоптоза происходит вследствие наличия у карведилола дополнительных плейотропных, в частности, антиоксидантных свойств.

Результаты экспериментальных работ подтверждают многофакторное позитивное влияние карведилола на развитие ОИМ и согласуются с данными крупных рандомизированных клинических исследований, результаты которых нашли отражение и в реальной клинической практике. Ранее нами

установлено, что прогрессирование ишемической болезни сердца с развитием ОИМ ассоциируется с активацией провоспалительных цитокинов и экспрессией молекул межклеточной адгезии, с повышенной генерацией свободных радикалов и инициацией оксидативного стресса, оказывающих кардиодепрессивное действие, и индуцирующих процессы апоптоза кардиомиоцитов с развитием дезадаптивного ремоделирования миокарда [29, 30].

Нами показано, что использование карведилола у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших ОИМ, замедляет процессы дезадаптивного ремоделирования левого желудочка, ингибитирует иммуновоспалительные реакции, улучшает функциональное состояние эндотелия и подавляет интенсивность процессов свободнорадикального окисления липидов [31]. Кроме того, при оценке влияния карведилола на ключевое звено развития ОИМ – агрегацию тромбоцитов, нами установлено, что его использование у пациентов с ОИМ способствует существенному снижению показателей агрегации тромбоцитов, индуцированной аденоzin-5-дифосфатом, и при введении коллагена [32]. Следовательно, карведилол способен активно воздействовать на этапы каскада агрегации тромбоцитов в экстремальных условиях избытка проагрегантных стимулов.

Таким образом, накопленные экспериментальные данные и результаты клинических исследований свидетельствуют о важной роли карведилола в предотвращении апоптоза кардиомиоцитов в остром периоде инфаркта миокарда, а также о его влиянии на ключевые звенья развития ОИМ и его осложнений.

Полученные результаты, по-видимому, в значительной степени связаны с уникальными свойствами

карведилола, осуществляющего всестороннюю  $\alpha_1$ - $\beta_1$ -адренергическую блокаду. Его преимущества объясняются и тем, что карведилол обладает дополнительными плейотропными свойствами, такими как антиоксидантная активность, эндотелий-протективные, противовоспалительные, антитромботические и антиапоптические эффекты, которые могут самостоятельно уменьшать нежелательные проявления гиперактивации симпатoadреналовой системы и предотвращать апоптоз кардиомиоцитов при ОИМ.

## Заключение

Нельзя не согласиться с J. Sackner-Bernstein, который в статье, посвященной анализу результатов рандомизированного клинического исследования CAPRICORN, постулировал необходимость отдавать приоритет в терапии ОИМ БАБ, продемонстрировавшим свою эффективность с позиций доказательной медицины, отказавшись от практики назначения препаратов согласно личным предпочтениям врача [5].

В связи с этим карведилол, широко изученный во многих экспериментальных и крупных рандомизированных клинических исследованиях, свидетельствующих о многофакторном позитивном его влиянии на ключевые звенья развития ОИМ, может быть использован в терапии ОИМ для уменьшения зоны некроза и предотвращения апоптоза кардиомиоцитов, снижения сердечно-сосудистой смертности.

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

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

## References / Литература

1. Lopez-Sendon J., Swedberg K., McMurray J., et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. The Task force on beta-blockers of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2004;25:1341-62. doi: 10.1016/j.ehj.2004.06.002.
2. O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D. et al. 2013 ACCF/AHA Guidelines for Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;61(4):e78-e140. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.019.
3. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Rev Esp Cardiol. 2009;62(3):e1-47. doi: 10.1016/S1885-5857(09)71559-2
4. Basu S., Senior R., Raval U. et al. Beneficial effects of intravenous and oral carvedilol treatment in acute myocardial infarction. Circulation. 1997;96:183-91. doi: 10.1161/01.CIR.96.1.183.
5. Sackner-Bernstein J.D. New evidence from the CAPRICORN trial: the role of carvedilol in high-risk, post-myocardial infarction patients. Rev Cardiovasc Med. 2003;4:25-9.
6. Gottlieb R.A., Burleson K.O., Klener R.A. et al. Reperfusion injury induces apoptosis in rabbit cardiomyocytes. J Clin Invest 1994; 94: 1621-1628. doi: 10.1172/JCI117504.
7. Umansky S.R., Cueno G.M., Khutzman S.S. et al. Post-ischemic apoptotic death of rat neonatal cardiomyocytes. Cell Death Differ. 1995;2:236-41.
8. Olivetti G., Quaini F., Sala R. et al. Acute myocardial infarction in humans is associated with activation of programmed myocyte cell death in the surviving portion of the heart. J Mol Cell Cardiol. 1994;28:2005-2016. doi: 10.1006/jmcc.1996.0193.
9. Saraste A., Pulkki K., Kallajoki M. et al. Apoptosis in human acute myocardial infarction. Circulation 1997;95:320-3. doi: 10.1161/01.CIR.95.2.320.
10. Anversa P., Cheng W., Liu Y. et al. Apoptosis and myocardial infarction. Basic Res Cardiol. 1998;93(Suppl 3):8-12. doi: 10.1007/s003950050195.
11. Bennett M.R. Apoptosis in the cardiovascular system. Heart. 2002;87:480-7. doi: 10.1136/heart.87.5.480
12. Zhang R., Khoo M.S., Wu Y. et al. Calmodulin kinase II inhibition protects against structural heart disease. Nat Med. 2005;11:409-17. doi: 10.1038/nm1215.
13. Romeo F., Li D., Shi M., Mehta J.L. Carvedilol prevents epinephrine-induced apoptosis in human coronary artery endothelial cells: Modulation of Fas/Fas ligand and caspase-3 pathway. Cardiovasc Res 2000; 45:788-794. doi: 10.1016/S0008-6363(99)00369-7.
14. Ahmet I., Krawczyk M., Heller P. et al. Beneficial effects of chronic pharmacological manipulation of  $\beta$ -adrenoreceptor subtype signaling in rodent dilated ischemic cardiomyopathy. Circulation. 2004;110:1083-90. doi: 10.1161/01.CIR.0000139844.15045.F9.
15. Chesley A., Lundberg M.S., Asai T. et al. The  $\beta$ (2)-adrenergic receptor delivers an antiapoptotic signal to cardiomyocytes through G(i)-dependent coupling to phosphatidylinositol 3'-kinase. Circ Res 2000;87:1172-9.
16. Xydas S., Kherani A.R., Chang J.S. et al.  $\beta$ 2-Adrenergic stimulation attenuates left ventricular remodeling, decreases apoptosis, and improves calcium homeostasis in a rodent model of ischemic cardiomyopathy. J Pharm Exp Ther. 2006;317(2):553-61. doi: 10.1124/jpet.105.099432.
17. Buttke T.M., Sandstrom P.A. Oxidative stress as a mediator of apoptosis. Immunol Today. 1994;15:7-10. doi: 10.1016/0167-5699(94)90018-3.
18. Giordano F.J. Oxygen, oxidative stress, hypoxia and heart failure. J Clin Investig. 2005; 115:500-8. doi: 10.1172/JCI200524408.
19. Sabri A., Hughie H.H., Lucchesi P.A. Regulation of hypertrophic and apoptotic signaling pathways by reactive oxygen species in cardiac myocytes. Antioxid. Redox Signal. 2003;5:731-40. doi: 10.1089/15230860370380034.

***Carvedilol & Cardiomyocyte Apoptosis in Acute Myocardial Infarction***  
***Карведилол и апоптоз кардиомиоцитов при ОИМ***

20. Ide T, Tsutsui H, Hayashidani S. et al. Mitochondrial DNA damage and dysfunction associated with oxidative stress in failing hearts after myocardial infarction. *Circ Res.* 2001;88:529-35. doi: 10.1161/01.RES.88.5.529.
21. Koitabashi N., Arai M., Tomaru K. et al. Carvedilol effectively blocks oxidative stress-mediated down-regulation of sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase 2 gene transcription through modification of Sp1 binding. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;328:116-24. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.12.139.
22. Spallarossa P., Garibaldi S., Altieri P. et al. Carvedilol prevents doxorubicin-induced free radical release and apoptosis in cardiomyocytes in vitro. *J Mol Cell Cardiol.* 2004;37:837-46. doi: 10.1016/j.jmcc.2004.05.024.
23. Wang R., Miura T., Harada N. et al. Pleiotropic effects of the β-adrenoreceptor blocker carvedilol on calcium regulation during oxidative stress-induced apoptosis in cardiomyocytes. *J Pharm Exp Ther.* 2006;1:42-52.
24. Kastratovic D.A., Vasiljevic Z.M., Spasic M.B. et al. Carvedilol increases copperzinc superoxide dismutase activity in patients with acute myocardial infarction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2007;101(2):138-42. doi: 10.1111/j.1742-7843.2007.00094.x.
25. Cheng J., Kamiya K., Kodama I. Carvedilol: molecular and cellular basis for its multifaceted therapeutic potential. *Cardiovasc Drugs Rev.* 2001;19:152-71. doi: 10.1111/j.1527-3466.2001.tb00061.x.
26. Yue T.L., Ma X.L., Wang X. et al. Possible involvement of stress-activated protein kinase signaling pathway and Fas receptor expression in prevention of ischemia/reperfusion-induced cardiomyocyte apoptosis by carvedilol. *Circ Res.* 1998;82:166-74.
27. Schwarz E.R., Kersting P.H., Reffelmann T. Cardioprotection by carvedilol: antiapoptosis is independent of beta-adrenoceptor blockade in the rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2003; 8(3):207-215. doi: 10.1177/107424840300800306.
28. Dun Y., Zhi J.M., Sun H.Y. et al. Activated polymorphonuclear leukocytes induce cardiomyocyte apoptosis and the protective effects of carvedilol. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2002;24(7):403-6. doi: 10.1358/mf.2002.24.7.696541.
29. Zakirova N.E., Zakirova A.N. The Role of Immune Inflammatory Reactions and Endothelial Dysfunction in Myocardial Remodeling and Progression of Ischemic Heart Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(5):488-494. (In Russ.) [Закирова Н.Э., Закирова А.Н. Роль иммуновоспалительных реакций и дисфункции эндотелия в ремоделировании миокарда и прогрессировании ишемической болезни сердца. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(5):488-93]. doi: 10.20996/1819-6446-2014-10-5-488-494.
30. Zakirova A.N., Mukhamedrakhimova A.R., Zakirova N.E. Remodeling of the left ventricle and the level of proinflammatory cytokines in acute myocardial infarction. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2004;3(4):170-2. (In Russ.) [Закирова А.Н., Мухамедрахимова А.Р., Закирова Н.Э. Ремоделирование левого желудочка и уровень провоспалительных цитокинов при остром инфаркте миокарда. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2004; 3(4):170-2].
31. Zakirova A.N., Gabidullin R.R., Zakirova N.E. Clinico-hemodynamic effects of carvedilol, the effect on lipid peroxidation and markers of inflammation in patients with coronary heart disease with chronic heart failure. *Serdechnaja Nedostatochnost'.* 2006;2:24-8. (In Russ.) [Закирова А.Н., Габидуллин Р.Р., Закирова Н.Э. Клинико-гемодинамические эффекты карведипола, влияние на перекисное окисление липидов и маркеры воспаления у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью. Сердечная Недостаточность. 2006;2:24-8].
32. Garifullin B.N., Zakirova A.N., Zarudij F.S. Metoprolol and carvedilol in therapy of acute myocardial infarction: when and which drug to prefer. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2009;5(4):51-7. (In Russ.) [Гарифуллин Б.Н., Закирова А.Н., Зарудий Ф.С. Метопролол и карведилол в терапии острого периода инфаркта миокарда: когда и какой препарат предпочесть. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2009;5(4):51-7]. doi: 10.20996/1819-6446-2009-5-4-51-57.

---

**About the Authors**

**Alyara N. Zakirova** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Clinical Cardiology, Bashkir State Medical University  
**Bulat N. Garifullin** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Cardiology, Bashkir State Medical University  
**Nelly E. Zakirova** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Clinical Functional Diagnostics, Bashkir State Medical University

---

**Сведения об авторах**

**Закирова Аляра Нурумхаметовна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической кардиологии, Башкирский государственный медицинский университет  
**Гарифуллин Булат Назирович** – к.м.н., доцент кафедры клинической кардиологии, Башкирский государственный медицинский университет  
**Закирова Нэлли Эриковна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики, Башкирский государственный медицинский университет



## В центре внимания врача должен быть человек, а не технологии

Доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, кавалер Ордена «Знак почета», лауреат премии правительства Российской Федерации в области науки и техники (2008), лауреат Государственной премии РСФСР в области киноискусства (за цикл фильмов о профилактике сердечно-сосудистых заболеваний), лауреат премии «Профессия – жизнь» в номинации «Мэтр мировой медицины» (2008), почетный президент Российского кардиологического общества Рафаэль Оганов рассказал корреспонденту журнала о том, что помогло ему стать выдающимся кардиологом.

**– Рафаэль Гегамович, глядя на вас, ни за что не скажешь, что вы отметили 80-летний юбилей. Что помогает вам оставаться в отличной форме, и без устали заниматься любимым делом – спорт, баня, прогулки на природе, особое отношение к жизни и окружающим?**

– Факторов много, но на первом месте, конечно, генетика, на втором – жизненная установка: скучно без работы. Выносливость, стремление к победе, умение играть в команде дал спорт: с 15 до 30 лет серьезно занимался вольной борьбой, я мастер спорта. Если говорить об отношении к жизни и окружающим, то оно у меня простое: все конфликты стараюсь разрешать мирным путем. А определила круг моих интересов, увлечений и друзей – медицина, с которой связана практически вся моя жизнь.

**– Как вы сменили борцовский ковер на аудиторию Мединститута?**

– Я бы назвал это стечением обстоятельств. Отличником в школе я не был, но о том, что нужно получить

высшее образование, думал вместе с родителями постоянно. Пошел по пути наименьшего сопротивления: поступил в Государственный центральный институт физкультуры. По распределению попал в Ташкент, где работал преподавателем по спортивной борьбе в Институте физкультуры. Со временем понял: спорт, вольная борьба хороши, пока ты молод и силен, вот и стал задумываться о профессии на всю оставшуюся жизнь. Судьба пошла мне навстречу. Всесоюзный комитет по физической культуре и спорту набирал выпускников Института физкультуры для подготовки спортивных врачей. Меня взяли сразу на второй курс Второго Московского Медицинского института им. Н.И. Пирогова, который я окончил с отличием.

**– Что повлияло на формирование вашего мировоззрения, жизненных принципов?**

– Конечно развал Советского Союза, его последствия затронули каждую российскую семью, изменили весь мир, в том числе, и меня. Слава Богу, мы пережили этот трудный период, и Центр продолжает развиваться.

События, касающиеся лично меня – это окончание ординаторы, аспирантуры, защита кандидатской, док-

торской диссертаций, педагогическая деятельность, организационная работа. Я старался постоянно повышать свой профессиональный уровень, но, к сожалению, с клинической и педагогической работой пришлось расстаться и заняться научно-организационной деятельностью. А принцип у меня, как и всех медиков, один: не навреди.

**– Вы – миротворец. Как вам это удается в наше непростое время?**

– С мальчишеских лет я убедился, что любой конфликт можно урегулировать переговорами: они лучше войны. После нее победителей не будет, а куча врагов останется. Это понимание проявилось в полной мере, когда стал руководителем: я не мешал людям работать, даже если то, что они делали, казалось мне не нужным или неправильным, потому что полной уверенности в своей правоте у меня не было. Практика показала, что это правильная позиция: некоторые коллеги добивались хороших результатов, несмотря на мое негативное отношение сначала.

**– Видимо, выдержка, умение не рубить с плеча помогали вам почти 30 лет возглавлять Институт профилактической кардиологии Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР – предшественника Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Министерства здравоохранения России, стать президентом общества кардиологов. Судьба вам благоволила: вы работали с людьми, оставившими значительный след в отечественной медицине. Кто они, и как повлияли на вашу жизнь?**

– В моей жизни действительно было много людей, которые повлияли на мою жизнь и судьбу. Прежде всего это два великих человека – академики Павел Евгеньевич Лукомский и Евгений Иванович Чазов.

На кафедру госпитальной терапии, которой руководил выдающийся ученый-клиницист Павел Евгеньевич Лукомский, я пришел студентом, под его руководством дослужился до доктора медицинских наук. Павел Евгеньевич был прекрасным кардиологом, и мне посчастливилось, что именно он руководил моей научной и профессиональной деятельностью. Так что с чистой совестью могу сказать, что я был его учеником, и под его влиянием сформировался как врач и ученый.

Когда Павла Евгеньевича не стало, по приглашению Е.И. Чазова я перешёл в Всесоюзный кардиологический научный центр АМН, и по его поручению возглавил одно из трех направлений деятельности центра – профилактическое. Тогда профилактика в медицине и

в кардиологии, в частности, начинала бурно развиваться на государственном уровне.

Под руководством Евгения Ивановича Чазова я прошел путь от доктора медицинских наук до академика Российской академии медицинских наук. В Центре занялся научно-организационными вопросами, а клиническую практику, которую я любил, пришлось, к сожалению, оставить.

**– Что в этих двух великих медиках произвело на вас самое большое впечатление?**

– Прежде всего, конечно, их широкий научный кругозор, академические знания во многих областях, а не только в медицине, бережное отношение к человеку. И Павел Евгеньевич, и Евгений Иванович без труда устанавливали контакт и со студентами, и с академиками, и с Правительством. Уважительно относились к пациенту и собеседнику, но небрежности не терпели, и строго за нее спрашивали. Увлеченность работой, глубокие знания предмета и уважение к людям – вот главные качества, которые мне в них нравились, и, конечно, все это повлияло на мое мировоззрение и отношение к выполнению своих обязанностей.

**– Вы – ученый, руководитель, врач, педагог, общественный деятель. Как вам это удается?**

– Само собой. Просто на любом месте я стремился работать хорошо.

**– Посоветуйте молодым коллегам, как им сегодня совмещать медицинскую науку, клиническую практику и преподавание. В советское время это было нормой, сегодня врач-клиницист настолько перегружен, что у него нет времени на научную работу или преподавание.**

– Это серьезный вопрос, на который трудно ответить. Наука, клиническая практика и преподавание – три движущие силы развития медицинской науки, и без совмещения этих направлений хорошим специалистом не станешь. Наука развивается, опираясь на новые знания об истоках болезни, полученные в процессе клинической практики. Здесь нужен тесный контакт пациента и врача. А сегодня, на мой взгляд, врач все больше и больше удаляется от больного, увлекаясь современными технологиями. Они, безусловно, хороши, когда помогают врачу, а не заменяют его. Слово лечащего врача для больного имеет большое значение. Мы прекрасно знаем, что им можно и убить, и оживить человека. Поэтому главный совет и пожелание молодым коллегам – не отдаляйтесь от пациента: в центре вашего внимания должен быть человек, а не технологии.

**– Раз мы о них заговорили, самое время спросить: каким вы видите будущее кардиологии и медицины в целом?**

– Если о медицине в целом, то, во-первых, изменятся структура заболеваний. Сегодня основная проблема – сердечно-сосудистые и другие неинфекционные заболевания, особенно, в экономически развитых странах. Со временем их станет меньше, зато из-за роста продолжительности жизни на первый план выйдут дегенеративные геронтологические заболевания. Если говорить о кардиологии, то это профилактика на популяционном и индивидуальном уровнях.

Медицина сегодня развивается столь стремительно, что врачи физически не успевают отслеживать новшества. Значит, возрастет значение симпозиумов, конгрессов и конференций, на которых врач в концентрированном виде одномоментно получает новейшую информацию от ведущих клиник и специалистов со всего мира. Таких мероприятий, на мой взгляд, должно быть больше, и врач должен иметь возможность их посещать и в них участвовать.

Если говорить о повышении квалификации врача, то этот процесс, как известно, является непрерывным, чтобы исключить пробелы в знаниях. Это позволит врачу в большей степени использовать достижения науки и техники для диагностики и лечения, но, повторю, не забывайте обследовать пациента лично. О своей болезни больной должен узнавать не из интернета, а от лечащего врача – его обязанность объяснять пациенту, что у него за болезнь, как с ней бороться, что надо и не надо делать, чтобы стать здоровым.

**– Как вы относитесь к новым медицинским технологиям?**

– Прогресс медицинских технологий – процесс неизбежный. С одной стороны, новые технологии врачам в работе очень помогают: сокращают время от постановки диагноза до лечения, роботы-интерны помогают хирургам во время операций, в интернете собрана важнейшая информация для врачей всех специализаций, которой можно свободно пользоваться практически в любой точке мира, где есть связь, и консультироваться со своими коллегами в режиме онлайн. Скоро начнут выращивать в массовом масштабе органы, требующие замены, новые суставы из искусственных материалов, искусственную кожу. Внедряется телемедицина, с помощью которой больной может проконсультироваться у врача, не выходя из квартиры, по телевизору. Все это замечательно, но, повторюсь, технологии – помощники, а не заменители лечащего врача. Конечно, остановить прогресс невоз-

можно, технологии, цифровая медицина будут развиваться. Но, надеюсь, будет найден компромисс, который позволит врачу заниматься больным столько, сколько нужно, а новые технологии ему помогут.

**– Что выйдет на первый план: технологии или лекарства?**

– Сначала, думаю, они будут идти параллельно, затем вперед выйдут новые медицинские технологии, потому что лекарства делают, в основном, на их основе. Новые знания приведут к разработке новых подходов и требований к лечению заболеваний. Затем все повторится сначала: появятся новые технологии, которые позволят разработать новые лекарства. Совершенствование медицинских технологий, знаний, приемов лечения и лекарств идет по спирали, это целинаправленный, непрерывный процесс.

**– Рафаэль Гегамович, завершая наш разговор, хочу спросить: все ли, что было задумано, удалось сделать? Что не получилось? Что хотели бы изменить?**

– О том, что удалось, я сказал. Что не получилось? Я всегда любил клиническую работу, а большую часть жизни занимался научно-организационной, которая особой радости не приносила. А изменить что-либо уже не получится.

**– Каковы ваши планы на будущее – работа или отдых вдали от Москвы, на даче – с удочкой на берегу озера, с фотоаппаратом? Может быть, в спортивном зале?**

– В спортивный зал я сегодня вряд ли пойду, разве что случайно, хотя стараюсь постоянно поддерживать себя в форме. От физического труда не отказываюсь, особенно, на даче. Мне там очень нравится. А в Центре, пока позволяет здоровье, конечно, буду работать и помогать коллегам, если возникнет такая необходимость. Я, как вы уже знаете, – трудоголик, и не могу представить себя без любимого дела, коллег и друзей по работе.

*Уважаемый Рафаэль Гегамович!*

*Сотрудники журнала от всего сердца поздравляют Вас с юбилеем силы и мудрости – с 80-летием добродой и чудесной жизни. Желаем Вам светлых и счастливых воспоминаний из прошлых лет, веселых и радостных моментов в жизни, крепкого здоровья и стабильного благополучия на будущее.*

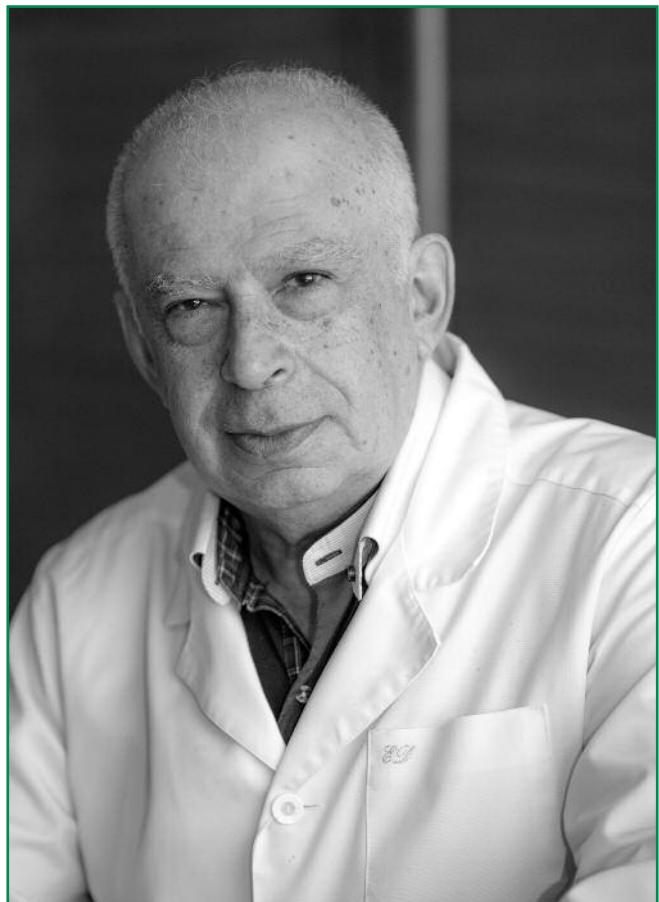
*Наталья Долгушина*

## **Павлу Яковлевичу Довгалевскому 70 лет!**

26 ноября 2017 г. исполнилось 70 лет Павлу Яковлевичу Довгалевскому – доктору медицинских наук, профессору, директору Научно-исследовательского института кардиологии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации.

П.Я. Довгалевский – ведущий специалист-кардиолог, внесший значительный вклад в развитие отечественной кардиологии. Им впервые были разработаны методы использования новых медицинских технологий для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, он является одним из создателей в нашей стране телемедицинских дистанционных кардиологических центров для передачи ЭКГ, которые до сих пор успешно и эффективно работают во многих регионах России. П.Я. Довгалевским были разработаны и методы прогнозирования течения острого инфаркта миокарда, изучения вариабельности ритма сердца при нагрузочных пробах. Ряд его работ посвящен острому коронарному синдрому, поэтому он активно участвует в создании национальных рекомендаций по острому коронарному синдрому. Работы П.Я. Довгалевского по проблемам применения информационных телемедицинских технологий признаны приоритетными. Профессор Довгалевский ведет большую работу по практическому внедрению результатов научных исследований в использовании новых технологий при реализации Федеральной программы по профилактике и лечению больных артериальной гипертонией.

Received / Поступила: 20.11.2017  
Accepted / Принята в печать: 20.11.2017



П.Я. Довгалевский принимает активное участие в работе Российского кардиологического общества (РКО), в течение ряда лет он избирался вице-президентом общества. В 2011 г. избран членом правления РКО, он – председатель Саратовского регионального отделения РКО, также является главным внештатным кардиологом Приволжского федерального округа.

Активная научная деятельность Павла Яковлевича отмечена заслуженной наградой Правительства Российской Федерации – Почетной грамотой за большой вклад в дело охраны здоровья населения. П.Я. Довгалевский награжден и почетными грамотами Министерства здравоохранения и социального развития РФ за заслуги в области здравоохранения и многолетний добросовестный труд.

Коллеги, ученики и друзья сердечно поздравляют Павла Яковлевича с юбилеем и от всей души желают ему здоровья и успехов во всех начинаниях!

*Редакция журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» присоединяется к этим поздравлениям. Желаем Павлу Яковлевичу благополучия и новых достижений в научной кардиологической деятельности с юбилеем и желают ему доброго здоровья, счастья и дальнейших творческих успехов.*

## Распространенность гиперурикемии среди пациентов с метаболическим синдромом: результаты исследования в реальной клинической практике

Недавно завершилась первая Всероссийская наблюдательная неинтервенционная программа по выявлению распространенности гиперурикемии (повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови) в сочетании с артериальной гипертензией и сопутствующими заболеваниями. Доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела профилактики метаболических нарушений Национального медицинского исследовательского центра профилактической медицины МЗ РФ, член правления Российского медицинского общества артериальной гипертонии Давид Васильевич Небиеридзе рассказал, насколько важны результаты исследования

**– Давид Васильевич, вы – эксперт в области профилактики метаболических нарушений. Расскажите, пожалуйста, об этой программе.**

– Она уникальна: пациенты определяли уровень мочевой кислоты на приеме у врача, используя систему Easy Touch, предназначенную для самостоятельного измерения уровня мочевой кислоты в крови с помощью тест-полосок. Результаты анализа появлялись на экране монитора через 6 секунд. За рубежом есть подобные исследования, но не такие масштабные, и проводят их не на приеме у врача.

В наблюдательном исследовании участвовали 880 врачей, почти 10000 пациентов более чем из 50 городов России. Проанализированы данные 9617 пациентов в возрасте от 30 до 80 лет, наблюдающихся в 395 различных лечебно-профилактических учреждениях, 4176 (43,4%) обследованных – мужчины; 5441 (56,6%) – женщины. Неинтервенционная программа и анализ данных проводились РООИ «Здоровье человека» при поддержке компании «ЭГИС».

Критерии включения позволили сформировать группу пациентов с метаболическим синдромом, сахарным диабетом и болями в суставах.

Существуют данные о связи повышенного уровня мочевой кислоты с артериальной гипертензией, метаболическим синдромом, сахарным диабетом. Данное наблюдательное исследование позволило объективно оценить масштаб этих связей. Это очень важно, поскольку повышенный уровень мочевой кислоты ассоциирован с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Received / Поступила: 11.10.2017

Accepted / Принята в печать: 16.11.2017

**– К какому выводу пришли исследователи?**

– Следует отметить два главных вывода: при артериальной гипертензии в сочетании с метаболическим синдромом уровень мочевой кислоты повышен почти у половины пациентов (49,9%), и у 70% тех, кто имел АГ с артритами.

**– Получается, в ходе исследования сделано два открытия?**

– Это не открытия. В ходе исследования подтверждена связь гиперурикемии с артериальной гипертензией, метаболическим синдромом и сахарным диабетом, установлен масштаб проблемы. Кроме того, у многих обследованных были диагностированы излишний вес или ожирение I степени – средний показатель индекса массы тела составил 29,44 у мужчин и 30,16 у женщин. Это выше нормы.

**– В научной литературе обсуждается роль гиперурикемии в развитии некоторых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Или гиперурикемия сама является следствием ССЗ и несущественно влияет на их прогрессирование?**

– Сложный вопрос. Одни исследования выявили такую связь, другие – не полностью ее доказали. Есть основания полагать, что мочевая кислота способствует развитию ССЗ, поскольку влияет на свертываемость крови и тромбообразование, на сосуды, то есть, усиливает развитие атеросклероза, что, в конечном итоге, и приводит к сердечно-сосудистым заболеваниям. Что здесь причина, что следствие, до сих пор точно не установлено. Может быть, это и не столь важно: просто надо корректировать гиперурикемию.

**– Какие еще сопутствующие симптомы (синдромы, заболевания) отличают артериальную гипертензию в сочетании с гиперурикемией от гипертензии с нормальным уровнем мочевой кислоты в крови?**

– Здесь три варианта: артериальная гипертензия с повышенной мочевой кислотой, но без симптомов, то есть случайное определение мочевой кислоты; подагра – когда уровень мочевой кислоты повышен. Ее симптомы – боли в суставах, покраснение, отеки и т.п. Третий вариант, самый запущенный: это сердечно-сосудистые и почечные заболевания. Повышенный уровень мочевой кислоты – через гипертензию или самостоятельно – ведет к поражению суставов, почек и к другим сопутствующим заболеваниям.

**– Какие медикаментозные методы существуют для коррекции повышенного уровня мочевой кислоты при сердечно-сосудистом риске?**

– Из медикаментозных препаратов подавляет образование мочевой кислоты и ее солей аллопуринол. Но иногда можно обойтись немедикаментозными методами, достаточно соблюдать диету. Но если на ее фоне уровень мочевой кислоты не снижается, необходимо перейти на аллопуринол, а также на другие препараты, снижающие риск прогрессирования и развития сердечно-сосудистых заболеваний.

**– Как не допустить развития гиперурикемии?**

– В первую очередь, периодически контролировать уровень мочевой кислоты и соблюдать диету. Но как только мочевая кислота повышается, следует ограничить продукты, богатые пуринами (жареные мясо, птицу и рыбу, копчености, колбасы, бульоны, печень, бобовые, кофе, шоколад), а также любой алкоголь. В рацион нужно включать больше фруктов, особенно яблоки, лимоны, зелень, морковь, огурцы, очищенный картофель, творог, сметану, нежирное вареное мясо и рыбу, растительное масло, особенно, оливковое, зеленый чай и арбуз.

**– Какое значение имеют результаты этого исследования для вас как члена экспертной группы ряда отечественных кардиологических рекомендаций?**

– Самое существенное. Результаты программы, показавшие частое выявление повышенного уровня мочевой кислоты при АГ, имеют важное практическое значение. В российских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии определение уровня мочевой кислоты не входит в перечень обязательных исследований, поэтому результаты этой программы дают серьезное основание для постановки вопроса о включении определения уровня мочевой кислоты в перечень обязательных исследований при АГ. Тем более что в Европейских рекомендациях определение уровня мочевой кислоты входит в список обязательных исследований при АГ.

*Наталья Долгушина*

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины»  
Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний  
Национальное научное общество «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация»  
Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики  
Национальное общество доказательной фармакотерапии  
Российское кардиологическое общество

## Всероссийская научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России»

17-19 мая 2018 г., Москва

### ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

#### Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие во Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России», посвященной 30-летию создания Центра профилактической медицины, которая состоится 17-19 мая 2018 г. в Москве, в здании НМИЦ профилактической медицины по адресу: Петроверигский пер., дом 10; проезд: ст. метро «Китай-город», «Лубянка».

Научная программа конференции включает пленарное заседание, научные симпозиумы, сателлитные конференции, круглые столы, школы и мастер-классы, конкурс молодых ученых.

В рамках конференции состоится заседание Профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по профилактической медицине.

#### Адрес оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10, (ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России). [www.gnicpm.ru](http://www.gnicpm.ru)

Подробную информацию Вы можете найти на сайте конференции [www.gnicpm-conf.ru](http://www.gnicpm-conf.ru) и на сайте НМИЦПМ [www.gnicpm.ru](http://www.gnicpm.ru)

Тезисы принимаются на электронный адрес: [www.gnicpm-conf.ru](http://www.gnicpm-conf.ru) или [tesisi-ncd@gnicpm.ru](mailto:tesisi-ncd@gnicpm.ru) до 01 марта 2018 г.  
**РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС И ОПЛАТА ЗА ПУБЛИКАЦИЮ ТЕЗИСОВ НЕ ВЗИМАЮТСЯ**

Ответственный секретарь – Метельская Виктория Алексеевна

Тел. (495) 628-94-17; (499) 553-68-14

E-mail: [vmetelskaya@gnicpm.ru](mailto:vmetelskaya@gnicpm.ru)

**В рамках конференции для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:** сателлитные симпозиумы; выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

#### Контакты:

Оксана Владимировна Стефанюк

Тел.: +7 903 250 5288; E-mail: [OStefanyuk@gnicpm.ru](mailto:OStefanyuk@gnicpm.ru)

# УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ «РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ» В 2017 Г.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Бойцов С.А., Лукьянин М.М., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Стаковская Л.В., Воробьев А.Н., Загребельный А.В., Кутищенко Н.П., Козминский А.Н., Мосейчук К.А., Переверзева К.Г., Правкина Е.А., Белова Е.Н., Кудряшов Е.В., Деев А.Д. – Исследование «РЕГИСТр больных, перенесших Острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН)». Часть 2. Амбулаторный проспективный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по результатам пилотного этапа исследования) – 1, 4
- Тарасов А. В., Давтян К. В., Марцевич С. Ю. – Сравнение эффективности антиаритмической терапии в постоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен для профилактики ранних рецидивов предсердных тахиаритмий в рамках исследования ПРУФ – 1, 18
- Олейников В.Э., Шиготарова Е.А., Кульцин А.В., Душина Е.В., Гуськова Ю.А. – Динамика аритмических событий при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST после фармаконизавивной реваскуляризации – 1, 25
- 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 – 1, 31
- Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю., Тихова Г.П. – Вариабельность уровней холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в зависимости от возраста и пола и ее значение в диагностике данного заболевания – 1, 36
- Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Смирнова В.О. – Сравнительная клинико-экономическая оценка применения ривароксабана и апиксабана у больных с неклапанной фибрillationью предсердий – 1, 45
- Степина Е.В., Лукьянин М.М., Бичурина М.А., Белова Е.Н., Кудряшов Е.В., Юзьков Ю.В., Бойцов С.А. – Терапия оральными антикоагулянтами у больных с фибрillationью предсердий в сочетании с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью на госпитальном и амбулаторном этапах лечения по данным регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА – 2, 146
- Драпкина О.М., от имени исследователей СИНЕРГИЯ – Комбинированная терапия пациентов высокого риска в условиях реальной клинической практики. Результаты исследования СИНЕРГИЯ. Часть 1. Антигипертензивная ветвь – 2, 155
- Гиляров М.Ю., Желтоухова М.О., Константинова Е.В., Муксинова М.Д., Мурадова Л.Ш., Нестеров А.П., Удовиченко А.Е. – Особенности лечения острого коронарного синдрома у по-жилых: опыт Городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова – 2, 164
- Фитилев С.Б., Шкребнева И.И., Возжаев А.В., Димитрова Д.А. – Вторичная медикаментозная профилактика у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, на примере специализированного амбулаторного кардиологического учреждения г. Москвы (фармакоэпидемиологическое исследование) – 2, 171
- Загатина А.В., Журавская Н.Т., Сайганов С.А. – Модели риска неблагоприятных исходов по результатам стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой в сочетании с неинвазивным исследованием коронарного кровотока у пациентов с ишемической болезнью сердца – 2, 178
- Васют Ю.А., Несветов В.В., Школьник Е.Л., Школьник Л.Д., Варлан Г.В., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. – Возможности селективного ингибитора ионных f-каналов синусового узла и вазодилатации в профилактике антраклиновой кардиотоксичности у больных раком молочной железы – 2, 184
- Толстов С.Н., Салов И.А., Ребров А.П. – Нарушения функциональной активности эндотелия и возможности их коррекции у женщин в ранней постменопаузе – 2, 191
- Бабанская Е.Б., Меньшикова Л.В. – Объективные и субъективные факторы врачебного выбора лекарственного препарата – 2, 197
- Исаикина О.Ю., Розанов В.Б., Зволинская Е.Ю., Пугоева Х.С., Александров А.А. – Жесткость сосудов и факторы сердечно-сосудистого риска у мужчин молодого возраста (41–44 лет) – 3, 290
- Панов А.В., Гордеев М.Л., Жлоба А.А., Субботина Т.Ф., Сухова И.В., Буткевичи М.И., Абесадзе И.Т., Алушишвили М.З., Лоховинина Н.Л., Корженевская К.В., Соловьева М.В., Михайлова Л.В., Алексеевская Е.С. – Резекалационная терапия аторвастатином при коронарном шунтировании – 3, 301
- Драпкина О.М., Лишута А.С. – Лечение артериальной гипертензии и дислипидемии в условиях реальной клинической практики. Исследование СИНЕРГИЯ. Часть 2 – 3, 309
- Фитилев С.Б., Димитрова Д.А., Шкребнева И.И., Возжаев А.В. – Особенности вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов разных возрастных групп, перенесших инфаркт миокарда, на примере амбулаторного кардиологического учреждения – 3, 317
- Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Загребельный А.В., Лукьянин М.М., Воробьев А.Н., Правкина Е.А. от имени рабочих групп регистров ПРОФИЛЬ и РЕКВАЗА – Комбинированная антигипертензивная терапия в реальной клинической практике. Фокус на фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов (по данным амбулаторных регистров РЕКВАЗА и ПРОФИЛЬ) – 3, 323
- Муллерова Т.А., Артамонова Г.В., Воевода М.И., Груздева О.В., Огарков М.Ю., Барбаш О.Л. – Генетические аспекты модифицируемых факторов риска, ассоциированных с артериальной гипертензией на примере коренного населения Горной Шории – 3, 330
- Концевая А.В., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Деев А.Д., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Шальнова С.А. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ – Обращения за медицинской помощью и временная нетрудоспособность популяции в возрасте 50–64 года по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ – 4, 432
- Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Лопухина М.В. – Сравнительный анализ эффективности фиксированных комбинаций амлодипин/лизинопропил и бисопропол/гидрохлоротиазид у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ожирением и избыточной массой тела – 4, 443
- Драпкина О.М., Лишута А.С. – Использование комбинации периндоприла, индапамида и розувастатина в лечении пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией – 4, 454
- Мазур Е.С., Рабинович Р.М., Мазур В.В., Кузнецова Н.С., Кудряшова Е.А., Веселов С.В., Бобков В.В., Платонов Д.Ю. – Сравнительные результаты применения рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы и тенектеплазы при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в реальной клинической практике – 4, 463
- Марцевич С.Ю., Захарова Н.А., Кутищенко Н.П., Загребельный А.В., Лукина Ю.В., Лукьянин М.М., Воробьев А.Н., Козминский А.Н. – Практика применения бета-адреноблокаторов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями при хронических болезнях органов дыхания. Данные амбулаторных регистров ПРОФИЛЬ и РЕКВАЗА – 4, 469
- Польская И.И., Марусенко И.М., Кулагина Т.И., Везикович Н.Н. – Встречаемость метаболического синдрома и его влияние на сердечно-сосудистый риск у пациентов с подагрой – 4, 476
- Смирнова М.И., Горбунов В.М., Бойцов С.А., Лукьянин М.М., Калинина А.М., Волков Д.А., Деев А.Д., Кошелевская 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 – 5, 578
- Тавлуева Е.В., Алексеенко А.В., Груздева О.В., Барбаш О.Л. – Влияние замены клопидогре-ла на тикагрелор у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на разви-тие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий – 5, 590
- 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-Уай-та – 5, 597
- Сарычева А.А., Небиридзе Д.В., Камышова Т.В. – Можно ли улучшить приверженность к лече-нию артериальной гипертонии и дислипидемии у пациентов без клинических проявле-ний атеросклероза? – 5, 602
- Николаев Н.А., Скирденко Ю.П., Бунова С.С., Ершов А.В. – Рациональная фармакотерапия в кар-диологии: от рутинного контроля к эффективному управлению – 5, 609
- Куркина М.В., Автандилов А.Г., Крутовцев И.А. – Роль факторов, влияющих на формирование хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса – 5, 615
- Сумин А.Н., Корок Е.В., Щеглова А.В., Барбаш О.Л. – Коморбидность у больных ишемиче-ской болезнью сердца: гендерные особенности – 5, 622
- Смирнова М.И., Горбунов В.М., Бойцов С.А., Лукьянин М.М., Калинина А.М., Волков Д.А., Деев А.Д., Кошелевская Я.Н., Белова Е.Н. – Фенотипы артериального давления в летний и зимний период у больных артериальной гипертонией: внимание на скрытую неэффектив-ность антигипертензивной терапии. Часть 2. Основные маркеры – 6, 736
- Сумин А.Н., Косова М.А., Медведева Ю.А., Щеглова А.В., Райх О.И., Макаров С.А., Артамонова Г.В., Барбаш О.Л. – Факторы, влияющие на летальный исход у пациентов с облитери-рующими заболеваниями артерий нижних конечностей – 6, 746
- Соколова А.А., Жиленко А.В., Царев И.Л., Уддин Л.Н., Напалков Д.А., Фомин В.В. – Предикто-ры риска геморрагических событий у пациентов с фибрillationью предсердий, получающими длительную терапию прямыми пероральными антикоагулянтами – 6, 756
- Золотовская И.А., Давыдкин И.Л., Федорович А.А., Драпкина О.М. – Функциональное состоя-ние микрососудистого русла кожи по данным лазерной допплеровской флюометрии у пациентов с фибрillationью предсердий, перенесших кардиоэндоболический инсульт – 6, 764

- Ахметова А.И., Клейменова Е.Б., Сычев Д.А., Паршина О.В., Яшина Л.П. – Использование фармакогенетического тестирования по CYP2C19 для персонализации выбора антиагрегантов при остром коронарном синдроме в условиях реальной клинической практики – 6, 771
- Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутищенко Н.П., Акимова А.В., Воронина В.П., Лерман О.В., Гайсенок О.В., Гомова Т.А., Ежов А.В., Куимов А.Д., Либис Р.А., Матюшин Г.В., Митрошина Т.Н., Нечаева Г.И., Резник И.И., Скибицкий В.В., Соколова Л.А., Чесникова А.И., Добринина Н.В., Якушин С.С. – Оценка приверженности к лечению и факторов, влияющих на нее, у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при назначении никорандила – 6, 776
- Шиготарова Е.А., Душина Е.В., Галимская В.А., Олейников В.Э. – Вариабельность сердечного ритма, поздние потенциалы желудочков и турбулентность сердечного ритма как индикаторы коронарной реперфузии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST – 6, 787
- Озерова И.Н., Метельская В.А., Гаврилова Н.Е. – Субфракционный спектр apo B-содержащих липопротеинов в зависимости от достижения целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности при приеме статинов у пациентов с коронарным атеросклерозом – 6, 794
- Бритов А.Н., Тюпачева С.А., Елисеева Н.А., Мешков А.Н., Деев А.Д. – Факторы риска развития артериальной гипертонии в организованной когорте мужчин машиностроительного завода – 6, 800
- КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ**
- Костогрыз В.Б. – Результаты госпитального применения рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST – 1, 51
- Ильина Е.С., Богова О.Т., Горбатенкова С.В., Сычев Д.А. – Падение пациента старческого возраста как неблагоприятное событие, связанное с применением лекарственных средств: клиническое наблюдение – 2, 203
- Карпова Н.Ю., Рашид М.А., Казакова Т.В., Чипигина Н.С., Аксенова А.В., Ершов Р.В., Банова Ж.И., Левин Е.М., Бышов А.А., Уваровская Б.В. – Ангиосаркома сердца – случай из практики – 3, 339
- Драпкина О.М., Акашева Д.У. – Пациент с хронической сердечной недостаточностью. Выбор оптимальной терапии – 4, 482
- Болдуева С.А., Рыжикова М.В., Швец Н.С., Леонова И.А., Титова И.Ю., Kochanov И.Н. – Синдром таукоубо как острая форма микроваскулярной стенокардии. Описание клинического случая – 4, 489
- 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 – 5, 630
- Болдуева С.А., Петрова В.Б., Данилова И.А. – Кистозный медионекроз ствола легочной артерии как вероятная причина тромбоза ее ветвей – 6, 806
- Коломиец Е.А., Курмуков И.А., Кашия Ш.Р., Бесова Н.С., Лимарева С.В., Сандомирская А.П. – Острый инфаркт миокарда в отсутствии обструкции коронарных артерий – осложнение противоопухолевой терапии капецитабином – 6, 813
- ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ**
- Малай Л.Н., Марцевич С.Ю., Солохина Л.В., Бухонкина Ю.М., Пошатаев К.Е., Гараева Н.В., Лецкин А.Я. – Анализ лечения больных с острым инфарктом миокарда до развития рефренского события и до выписки из стационара: данные регистра (г. Хабаровск). Часть 2 – 1, 55
- Лукьянов М.М., Козминский А.Н., Марцевич С.Ю., Якушин С.С., Воробьев А.Н., Загребельный А.В., Масников Р.П., Переферзева К.Г., Правкина Е.А., Андреенко Е.Ю., Белова Е.Н., Деев А.Д., Кляшторный В.Г., Кудряшов Е.Н., Бойцов С.А. – Больные с сочетанием хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертонии и перенесенного ранее инфаркта миокарда: клинико-анамнестические характеристики и практика назначения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина и β-адреноблокаторов, приверженность лечению (данные амбулаторного регистра РЕКВАЗА) – 2, 207
- Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Стаковская Л.В., Воробьев А.Н., Загребельный А.В., Козминский А.Н., Мосейчик К.А., Переферзева К.Г., Правкина Е.А., Белова Е.Н., Кляшторный В.Г., Кудряшов Е.В., Окшина Е.Ю., Деев А.Д. – Медикаментозное лечение больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения: данные пилотного этапа амбулаторного регистра «РЕГИОН» – 3, 346
- Валиахметов М.Н., Гомова Т.А., Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Надежкина К.Н., Артемова М.Н., Жилин Д.Н., Федотова Е.Е., Загребельный А.В., Кудряшов Е.В., Бойцов С.А. – Больные с фибрилляцией предсердий в условиях многопрофильного стационара: структура госпитализации, сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и медикаментозная терапия (данные регистра РЕКВАЗА ФП-Тула) – 4, 495
- 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) – 5, 637
- Шальнова С.А., Деев Д.А., Белова О.А., Гринштейн Ю.И., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Индукаева Е.В., Кулакова Н.В., Либис Р.А., Недогода С.В., Ротарь О.П., Толпаров Г.В., Трубачева И.А., Черных Т.М., Шабунова А.А., Бойцов С.А. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ – Частота сердечных сокращений и ее ассоциации с основными факторами риска в популяции мужчин и женщин трудоспособного возраста – 6, 819
- СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КАРДИОЛОГИИ**
- Зинченко Ю.П., Первичко Е.И., Остроумова О.Д. – Факторы, влияющие на формирование синдрома выгорания у пациентов с артериальной гипертензией на рабочем месте – 2, 213
- Белялов А.В. – Тезисы психосоматической медицины – 2, 221
- Чистякова М.В., Говорин А.В., Радаева Е.В. – Роль легочной гипертензии в развитии цирротической кардиомиопатии – 3, 357
- Куликов В.Е., Емелина Т.А., Казакова О.Г., Николаева К.В., Хапман М.Э., Тонеева М.А. – Особенности церебральной гемодинамики и проявлений печеночной энцефалопатии при циррозах печени вирусной этиологии на разных стадиях компенсации при сохраненной фракции выброса левого желудочка – 4, 506
- Кароли Н.А., Ребров А.П. – Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертония: сосудистая стенка как орган-мишень у коморбидных больных – 4, 513
- Драпкина О.М., Яфарова А.А. – Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: состояние проблемы – 5, 645
- Стуклов Н.И. – Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью – 5, 651
- 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 гипертонией в сочетании с ревматоидным артритом – 5, 661
- СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ**
- Марцевич С.Ю., Семенова Ю.В., Кутищенко Н.П., Гинзбург М.Л., Загребельный А.В., Фокина А.В., Даниэльс Е.В. – Регистр острого коронарного синдрома ЛИС-3: что изменилось за прошедшие годы в «портрете» больного и ближайших исходах заболевания в сравнении с регистром ЛИС-1 – 1, 63
- Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутищенко Н.П., Воронина В.П., Дмитриева Н.Д., Захарова А.В., Лерман О.В., Гарганеева А.А., Гомова Т.А., Дроздецкий С.И., Чесникова А.И., от имени рабочей группы исследования «ГРАНАТ-2» – Изучение параметров переносимости и приверженности к терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертонией на фоне лечения фиксированной комбинацией рамиприла и амлодипина (по результатам наблюдательного исследования «ГРАНАТ-2») – 2, 229
- Семенова Ю.В., Кутищенко Н.П., Загребельный А.В., Гинзбург М.Л., Деев А.Д., Марцевич С.Ю. – Влияние догоспитальной приверженности пациентов к посещению лечебно-профилактических учреждений на отдаленные исходы острого коронарного синдрома: исследование ЛИС-3 – 3, 363
- Лукина Ю.В., Кутищенко Н.П., Марцевич С.Ю. – Проблема приверженности в современной медицине: возможности решения, влияние на результативность терапии и исходы заболевания – 4, 519
- 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 – 5, 667
- Семенова Ю.В., Загребельный А.В., Кутищенко Н.П., Гинзбург М.Л., Марцевич С.Ю. – Оценка динамики качества догоспитальной терапии больных с острым коронарным синдромом за прошедшие годы: сравнение регистров ЛИС-1 и ЛИС-3 – 6, 827
- ИННОВАЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ**
- Раскина К.В., Мартынова Е.Ю., Перфильев А.В., Сычев Д.А., Шуев Г.Н., Фатхутдинов И.Р., Мусиенко С.В., Николосов Д.А., Жегулина И.О., Бавыкина Л.Г., Потешкин Ю.Е. – От персонализированной к точной медицине – 1, 69
- Творогова Т.В., Булгакова Е.С., Шукров Ф.Б., Руденко Б.А., Драпкина О.М., Шаноян А.С. – Эндо-васкулярные методы лечения каротидного атеросклероза: вопросы и перспективы – 1, 80
- Мамиева З.А., Лишутина А.С., Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Юсупова А.О., Рыкова С.М. – Возможности применения усиленной наружной контрпульсации в клинической практике – 2, 238
- Никифоров В.С., Никищенко Ю.В. – Современные возможности speckle tracking эхокардиографии в клинической практике – 2, 248
- Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Мерайд И.А., Лукина О.И. – Влияние сакубитрил/валсартана на натрийурез, диурез и уровень артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией – 3, 370
- Воробьев А.А., Азова М.М., Гигани О.О., Гармаш И.В., Виллевальде С.В., Кобалава Ж.Д. – Генетические предикторы эффективности интенсивной липидснижающей терапии и ее противовоспалительный эффект у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска – 4, 525

*Index of the Papers Published in 2017*  
*Указатель статей, опубликованных в 2017 г.*

- Павлюкова Е.Н., Кужель Д.А., Матюшин Г.В. – Функция левого предсердия: современные методы оценки и клиническое значение – 5, 675  
Грибкова И.В., Давыдовская М.В. – Тиоловые изомеразы – возможная мишень для борьбы с тромбозами – 6, 835

#### **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

- Диденко Л.В., Улубиева Е.А., Боровая Т.Г., Автандилов А.Г., Шевлягина Н.В., Жуховицкий В.Г., Гринкевич О.М., Мезенцева М.В. – Изменение содержания гликопротеинов на поверхностях клеточной культуры эндотелиоцитов EA.hy 926 и интимы внутренних сонных артерий под влиянием магния оротата – 1, 88  
Латфуллин И.А., Галиуллина Л.Ф., Мусабирова Г.С., Аганова О.В., Ким З.Ф., Аганов А.В., Ключков В.В. – Статины и их взаимодействие с модельными клеточными мембранными по данным спектроскопии ядерного магнитного резонанса – 2, 256  
Вебер Р.Р., Жмайлова С.В., Рубанова М.П., Губская П.М. – Ремоделирование миокарда под влиянием адреналина в эксперименте – 3, 378

#### **ТОЧКА ЗРЕНИЯ**

- Напалков Д.А., Соколова А.А., Фомин В.В. – Данные реальной клинической практики как инструмент при выборе прямого перорального антикоагулянта – 1, 95  
Драпкина О.М., Шепель Р.Н. – Связь между дефицитом витамина B12, риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и процессами старения – 1, 100  
Пучиньян Н.Ф., Фурман Н.В., Малинова Л.И., Долотовская П.В. – Проблема контроля эффективности антитромбоцитарной терапии в кардиологической практике – 1, 107  
Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А. – Антагонисты альдостерона. Современные представления о механизмах действия и эффектах спиронолактона – 2, 263  
Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Наталья Петровна Кутишенко Н.П. – Еще раз об иерархии доказательств в медицине, или можно ли с помощью наблюдательных исследований решить вопрос о выборе наиболее эффективного и безопасного препарата – 2, 270  
Подзолков В.И., Писарев М.В. – Блокаторы рецепторов ангиотензина с плеiotропными свойствами: новый стандарт в управлении сердечно-сосудистыми рисками и лечении артериальной гипертензии – 3, 383  
Кисляк О.А., Стародубова А.В., Копелев А.А. – Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе: обоснование применения антагонистов кальция в составе антигипертензивной терапии – 3, 391  
Марусенко И.М., Петрова Е.Г. – Тиреотоксикоз и фибрилляция предсердий – 3, 398  
Затонская Е.В., Матюшин Г.В., Гоголашвили Н.Г. – Распространенность и клиническое значение нарушений ритма сердца – 3, 403  
Белялов Ф.И. – Ишемическая болезнь сердца и нарушение функции почек – 3, 409  
Явелов И.С., Жаткина М.В., Драпкина О.М., Горшков А.Ю., Мясникова Н.О. – Высокие дозы статинов перед чрескожным коронарным вмешательством: есть ли основания к применению? – 4, 532

- Кобалава Ж.Д., Кохан Е.В., Киябаев Г.К., Шаваров А.А. – Фибрилляция предсердий и артериальная гипертония: гендерные особенности желудочково-предсердного ремоделирования при сохраненной фракции выброса левого желудочка – 4, 541  
Канорский С.Г. – Приверженность к приему новых пероральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий – путь к решению проблемы эффективности и безопасности лечения – 5, 684  
Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Копченов 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 – 5, 693  
Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В. – Варфарин и его значение в эру новых оральных антикоагулянтов. Вопросы контроля эффективности и безопасности лечения – 5, 699

- Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Копченов И.И., Фомина В.М. – Артериальная гипертония в сочетании с избыточной массой тела и ожирением. Возможности комбинации амлодипина и лизиноприла. Часть 2. Антигипертензивные и органопротективные эффекты фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприла у больных с артериальной гипертонией в сочетании с избыточной массой тела и ожирением – 6, 841

- Напалков Д.А., Соколова А.А. – Особенности ведения пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца: современные подходы – 6, 851  
Бунин Ю.А., Микишанская С.В. – Фибрилляция предсердий и хроническая сердечная недостаточность: практические аспекты и дискуссионные вопросы рациональной фармакотерапии – 6, 856

- Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. – Интеграция биомаркеров в практику лечения больных с сердечной недостаточностью: роль определения уровня натрийуретических пептидов в крови – 6, 863  
Остроумова О.Д., Изеков А.А., Воеводина Н.Ю. – Курение как фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний: распространенность, влияние на прогноз, возможные стратегии прекращения курения и их эффективность. Часть 1. Распространенность курения и влияние на прогноз – 6, 871

#### **АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**

- Шимохина Н.Ю., Петрова М.М., Савченко А.А., Черняева М.С. – Место агомелатина в терапии тревожно-депрессивных расстройств у больных ишемической болезнью сердца – 1, 116  
Ушакова Е.А., Зырянов С.К., Думченко Е.В. – Антиагреганты в терапии фибрилляции предсердий: фокус на пожилых – 1, 124  
Бельдиев С.Н. – Схема совместного назначения статинов и урсодезоксихолевой кислоты пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и сопутствующей неалкогольной жировой болезнью печени: проблемы практического применения – 1, 129  
Ушакова Е.А., Зырянов С.К., Думченко Е.В. – Подходы к антитромботической терапии у пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий – 2, 275  
Крюков А.В., Сычев Д.А., Терещенко О.В. – Фармакогенетические аспекты применения новых оральных антикоагулянтов – 3, 416  
Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В., Юсупов Ф.А. – Бета-адреноблокаторы и рено-протекция: возможности карведилола – 3, 422  
Остроумова О.Д., Смолярчук Е.А., Бондарец О.В., Павлеева Е.Е. – Клинические преимущества телимисартана: особенности фармакокинетики, фармакодинамики и возможности контроля артериального давления в течение суток – 4, 550  
Явелов И.С. – Продленная двойная антитромбоцитарная терапия после инфаркта миокарда: о чем говорят результаты исследования PEGASUS-TIMI 54 – 4, 558  
Горбунов В.М., Федорова Е.Ю., Платонова Е.В. – Хронотерапия артериальной гипертонии: современное состояние проблемы – 5, 706  
Бельдиев С.Н., Медведева И.В., Платонов Д.Ю. – Лекарственные взаимодействия новых пероральных антикоагулянтов: внутри и вне ячеек таблицы – 5, 716  
Закирова А.Н., Гарифуллин Б.Н., Закирова Н.Э. – Роль карведилола в предотвращении апоптоза кардиомиоцитов при остром инфаркте миокарда – 6, 880

#### **ЮБИЛЕИ**

- Сергею Анатольевичу Бойцову 60 лет – 1, 136  
К 80-летнему юбилею В.С. Моисеева – 4, 565  
Долгушина Н.В. – Профилактика и доказательная медицина – главные помощники врача. Интервью с профессором С.Ю. Марцевичем – 4, 567  
Анатолию Ивановичу Мартынову 80 лет! – 5, 725  
К 85-летию со дня рождения Давида Meerovich Аронова – 5, 727  
Долгушина Н.В. – В центре внимания врача должен быть человек, а не технологии. Интервью академику Р.Г. Оганова – 6, 885  
Павлу Яковлевичу Довгалевскому 70 лет! – 6, 888

#### **НЕКРОЛОГИ**

- Памяти Алексея Петровича Голикова – 1, 140  
Памяти Валентина Сергеевича Моисеева – 5, 730

#### **ИНФОРМАЦИЯ**

- Бутина Е.К. – Отчет о работе редколлегии журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» в 2016 году – 1, 138  
Пресс-релиз компании Bayer – Данные недавно опубликованного швейцарского исследования SWIVTER (The SWIls Venous ThromboEmbolism Registry) демонстрируют воспроизводимость результатов рандомизированных исследований в реальной клинической практике – 1, 139  
Пресс-релиз компании Bayer – Ривароксабан продемонстрировал преимущество в сравнении с ацетилсалicyловой кислотой в отношении профилактики рецидивов венозных тромбэмболических осложнений в исследовании EINSTEIN CHOICE – 2, 284  
Информационное письмо – Краткосрочный цикл повышения квалификации «Внезапная сердечная смерть. Группы риска, стратегии профилактики и спасения», 28–29 сентября 2017, Москва – 4, 572  
Пресс-релиз компании Bayer – 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 – 5, 729  
Долгушина Н.В. – Распространенность гиперурикемии среди пациентов с метаболическим синдромом: результаты исследования в реальной клинической практике. Интервью профессора Д.В. Небиериձде – 6, 889  
Информационное письмо – Всероссийская научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» 17–19 мая 2018 г., Москва – 6, 891  
Указатель статей, опубликованных в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» в 2017 г. – 6, 892  
Подписка на журнал – 1, 141; 2, 285; 3, 427; 4, 573; 5, 731; 6, 895





# Столичная Издательская Компания

## 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, Стромынка 19-2. ООО «Столичная Издательская Компания»;**
    - по электронной почте (сканированные копии документов): **rpc@sticom.ru**

По вопросам подписки обращайтесь в издательство «Столичная Издательская Компания»:

Тел. (495) 585 4415

E-mail: [rpc@sticom.ru](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)

На этой стороне бланка Вам надо заполнить только поле

*“Ф.И.О., адрес плательщика”*

10

Фамилия.....
Имя.....
Отчество.....
Почтовый индекс.....
Адрес доставки (подробно).....

Для предприятия и организаций  
 Индивидуальный

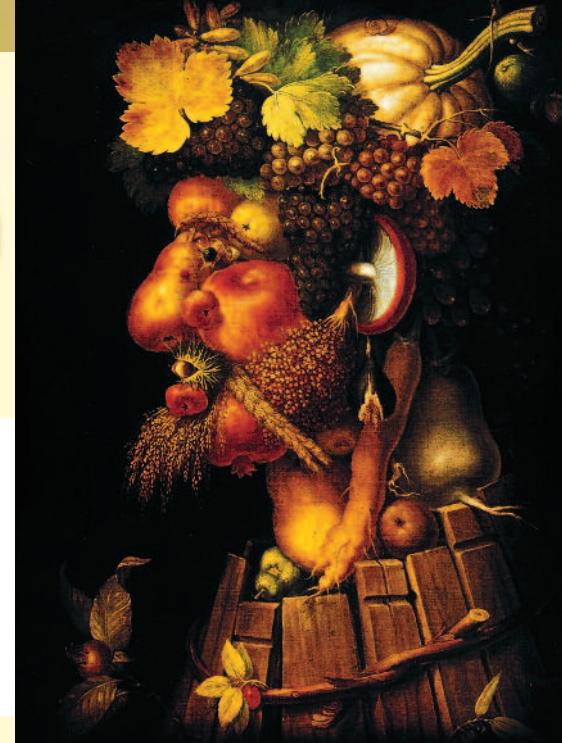
# Аллопуринол-ЭГИС

аллопуринол 100 мг №50, 300 мг №30

Лидер среди препаратов для снижения  
мочевой кислоты в крови<sup>1,2</sup>



Уровни мочевой кислоты:  
мужчины 210-420 мкмоль/л  
женщины 150-350 мкмоль/л



Торговое название: Аллопуринол-ЭГИС. Международное непатентованное название: аллопуринол

Фармакотерапевтическая группа: противодегидратическое средство – ксантиноцидаза ингибитор. Код АТХ: М04АА01

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Фармакодинамика:** Аллопуринол является структурным аналогом гипоксантина. Аллопуринол, а также его основной активный метаболит – оксипуринол, ингибируют ксантиноцидазу – фермент, обеспечивающий преобразование гипоксантина в ксантин, и ксантина в мочевую кислоту. Аллопуринол уменьшает концентрацию мочевой кислоты как в сыворотке крови, так и в моче. Тем самым он предотвращает отложение кристаллов мочевой кислоты в тканях и (или) способствует их растворению. Помимо подавления кatabolizma пуринов у некоторых (но не у всех) пациентов с гиперурикемией, большое количество ксантина и гипоксантина становится доступно для повторного образования пуриновых оснований, что приводит к усилению биосинтеза пуринов de novo по механизму обратной связи.

**ПОКАЗАНИЯ.** Подавление образования мочевой кислоты и ее солей при подтвержденном накоплении этих соединений (например, подагра, кожные туфсы, нефролитаз) или предполагаемом клиническом риске их накопления (например, лечение злокачественных новообразований может осложниться развитием острой мочевикой нефропатии). Ко основным клиническим состояниям, которые могут сопровождаться накоплением мочевой кислоты и ее солей, относятся: - идиопатическая подагра; - мочекаменная болезнь (образование конкрементов из мочевой кислоты); - острая мочевикая нефропатия; - опухолевые заболевания и миелопролиферативный синдром с высокой склонностью к обновлению клеточной популяции, когда гиперурикизма возникает спонтанно или после проведения цитотоксической терапии; - определенные ферментативные нарушения, сопровождающиеся гиперпродукцией солей мочевой кислоты, например, пониженная активность гипоксантин-гуанин-фосфорибо-эпилтрансферазы (включая синдром Леша-Найхана), пониженная активность глюкозо-6-фосфатазы (включая гликогенозы), повышенная активность фосфорибоиль-пирофосфаттазы, повышенная активность фосфорибоиль-пирофосфат-амидотрансферазы, пониженная активность аденин-фосфорибоизотрансферазы. Лечение мочекаменной болезни, сопровождающейся образованием 2,8-дигидроксидиненовых (2,8-ДГА) конкрементов в связи с пониженной активностью аденин-фосфорибоизотрансферазы. Противопоказания и лечение мочекаменной болезни, сопровождающейся образованием смешанных кальциево-оксалатных конкрементов на фоне гиперурикозурии.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Гиперчувствительность к аллопуринолу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность (стадия азотемии), первичный (идиопатический) гемохроматоз, бессимптомная гиперурикиемия, острый приступ подагры, беременность, период лактации, детский возраст до 3-х лет. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны принимать препарат. С осторожностью: хроническая почечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, артериальная гипертензия, детский возраст (до 14 лет назначают только во время цитотоксической терапии лейкозов и др. злокачественных заболеваний, а

также симптоматического лечения ферментных нарушений). Беременность и лактация. В настоящее время данных по безопасности терапии аллопуринолом в период беременности недостаточно, хотя этот препарат широко применяется в течение долгих лет без явных неблагоприятных последствий. Беременным женщинам не следует принимать таблетки Аллопуринол-ЭГИС, за исключением тех случаев, когда не существует менее опасного альтернативного лечения и заболевание составляет больший риск для матери и плода, нежели прием препарата.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Внутрь. Препарат следует принимать после еды, запивая большим количеством воды. Суточный объем мочи должен быть более 2 л, а реакция мочи нейтральная или слабощелочная. Суточную дозу более 300 мг необходимо делить на несколько приемов.

**Взрослые пациенты.** Для того чтобы уменьшить риск развития побочных эффектов рекомендуется использовать аллопуринол в начальной дозе 100 мг один раз в день. Если этой дозы недостаточно для того чтобы должным образом снизить уровень мочевой кислоты в сыворотке крови, то суточную дозу препарата можно постепенно увеличивать по 100 мг до достижения желаемого эффекта. При повышении дозы аллопуринола каждые 1-3 дня необходимо определять концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. При подборе дозы препарата рекомендуется использовать следующие режимы дозирования. Рекомендованная доза препарата при легком течении заболевания составляет 100-200 мг в сутки, при среднетяжелом течении - 300-600 мг в сутки, а при тяжелом течении - 700-900 мг в сутки. Если при расчете дозы исходить из массы тела пациента, то доза аллопуринола должна составлять от 2 до 10 мг/кг/сутки.

**Дети.** От 10 до 15 лет – назначают по 10-20 мг/кг/сут или 100-400 мг в день. Суточная доза препарата не должна превышать 400 мг. От 3-х до 10 лет – по 5-10 мг/кг/сут

Рекомендации по мониторингу. Для коррекции дозы препарата необходимо с оптимальными интервалами оценивать концентрацию солей мочевой кислоты в сыворотке крови, а также уровень мочевой кислоты в уратах мочи.

**ФОРМА ВЫПУСКА.** Таблетки по 100 мг: По 50 таблеток во флаконе из коричневого стекла с ПЭ крышкой с контролем первого вскрытия и амортизатором гармошкой. 1 флакон в картонной пачке вместе с инструкцией по медицинскому применению. Таблетки по 300 мг: По 30 таблеток во флаконе из коричневого стекла с ПЭ крышкой с контролем первого вскрытия и амортизатором гармошкой. 1 флакон в картонной пачке вместе с инструкцией по медицинскому применению.

**СРОК ХРАНЕНИЯ.** 5 лет. Не использовать после истечения срока годности указанного на упаковке.

**УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ.** Аллопуринол-ЭГИС таблетки 100 мг: хранить при температуре не выше 30°C.

Аллопуринол-ЭГИС таблетки 300 мг: хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.



ЧТО ИХ ОБЪЕДИНЯЕТ?



## УВЕРЕННОСТЬ В ВЫБОРЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ



Н  
О  
Р  
В  
А  
С  
К

- НАДЕЖНЫЙ<sup>1-3</sup>
- ОРИГИНАЛЬНЫЙ АМЛОДИПИН
- РАЗУМНАЯ ЦЕНА
- ВЫСОКОЭФФЕКТИВЕН В ЛЕЧЕНИИ  
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ<sup>4, 5</sup> И  
СТЕНОКАРДИИ<sup>6</sup>
- КАЧЕСТВО «ПФАЙЗЕР»

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата НОРВАСК®. Норваск® (амлодипин) – производное дигидропиридина, блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК), оказывает гипотензивное и антиангинальное действие. Блокирует «медленные» кальциевые каналы, снижает трансмембранный переход ионов кальция в клетку (в большей степени в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты). **Показания к применению:** артериальная гипертензия. Стабильная стенокардия и вазоспастическая стенокардия (Стенокардия Принцметала). Применяется как в монотерапии, так и в сочетании с другими антиангинальными и гипотензивными средствами. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к амлодипину и другим производным дигидропиридина, а также вспомогательным веществам, входящим в состав препарата. Тяжелая артериальная гипотензия (системическое АД менее 90 мм рт.ст.). Обструкция выносящего тракта левого желудочка (включая, тяжелый аортальный стеноz). Шок (включая кардиогенный). Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). С осторожностью применять у пациентов с печеночной недостаточностью, ХСН неишемической этиологии III–IV функционального класса по классификации NYHA, нестабильной стенокардией, аортальным стеноzом, митральным стеноzом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, острой инфарктом миокарда (и в течение 1 мес после), синдромом слабости синусового узла (выраженная тахикардия, брадикардия), артериальной гипотензией, при одновременном применении с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4. Безопасность применения препарата Норваск® во время беременности не установлена, поэтому применение во время беременности возможно только в случае, когда польза для матери превышает риск для плода и новорожденного. При необходимости применения препарата Норваск® в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания. **Побочное действие:** при приеме препарата Норваск® наиболее часто встречаются следующие нежелательные явления: периферические отеки (подмышки и стоп), сердцебиение, «приливы» крови к коже лица; головокружение, головная боль, повышенная утомляемость, сонливость, тошнота, боли в животе. **Срок годности:** 4 года. Условия отпуска: отпускают по рецепту. **Форма выпуска:** Таблетки по 5 и 10 мг. По 10 или 14 таблеток в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги. 3, 4 или 9 блистеров по 10 таблеток или 1 блистер по 14 таблеток с инструкцией по применению в картонной пачке, на лицевой стороне которой с целью контроля первого вскрытия наносится перфорированная строчка.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. Регистрационный номер: П 015567/01-160915.

**Список литературы:** 1. Hassan Fares et al., Amlodipine in hypertension: a first-line agent with efficacy for improving blood pressure and patient outcomes. Open Heart 2016;3:e000473. 2. Lee SA and all. Amlodipine and cardiovascular outcomes in hypertensive patients: meta-analysis comparing amlodipine-based versus other anti-hypertensive therapy. Korean J Intern Med. 2014 May;29(3):315-24. 3. Ettehad D, Emdin CA et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. Lancet 2016; 387: 957–67. 4. Neaton JD, Grimm R.H., Prineas R.J. et al. Treatment of Mild Hypertension Study: final results - JAMA, 1993; 270:713-724. 5. Levine C et al. Effect of Amlodipine on Systolic Blood Pressure. Clin Ther.2003; 25:35–57. 6. Deanfield J.E. et al. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE Trial). J Am Coll Cardiol. 1994 Nov 15; 24(6):1460-7.

ООО «Пфайзер»: 112123, Москва, Пресненская наб., 10. БЦ «Башня на Набережной» (блок С). Тел.: +7 (495) 287 50 00, факс: +7 (495) 287 53 00. [www.pfizerprofi.ru](http://www.pfizerprofi.ru)