

# Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

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

14(3)

**Rational Pharmacotherapy in Cardiology**

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

**2018**

**Heart Rate Levels in the Populations of the Russian Federation  
and the USA / ЧСС в популяциях Российской Федерации и США**

**Фармакоэпидемиология антигипертензивных препаратов  
в Курске и Кишиневе**

**Тромбоз ушка левого предсердия на фоне терапии  
прямыми пероральными антикоагулянтами**

**Эмболический инфаркт миокарда**

**Поражения сердца у больных вирусным циррозом печени**

**Экономический ущерб от гиперхолестеринемии  
в Российской Федерации**

**Приверженность к лечению и качество жизни больных ИБС**

**Возможности применения фиксированной комбинации  
розувастатина и аспирина**

**Гиполипидемическая терапия в профилактике ОНМК**

**Выбор антикоагулянта при сочетании фибрилляции  
предсердий, ИБС и периферического атеросклероза**

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**



**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.** Антиагинальное средство. **Показания к применению.** Стабильная стенокардия у пациентов с нормальным синусовым ритмом; при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов; в комбинации с бета-адреноблокаторами при неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокатора. Хроническая сердечная недостаточность для снижения частоты развития 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 5 мг 2 раза в сутки). В зависимости от терапевтического эффекта через 3-4 недели применения 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 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); кардиологический шок; острый инфаркт миокарда; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое 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; синусовая блокада; нестабильная или острая сердечная недостаточность; наличие искусственного водителя ритма; нестабильная стенокардия; атриовентрикулярная (АВ) блокада III степени; одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 3A4 (кетоканазол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (нефенавир, ритонавир) и нефазодон; беременность и период кормления грудью, женщины детородного возраста, не использующие соответствующих средств контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период лактации»); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата в данной возрастной группе не изучались); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. **С осторожностью.** Препарат не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией) или другими типами аритмий, связанными с функцией синусового узла; во время терапии следует проводить клинические наблюдения за пациентами на предмет выявления фибрилляции предсердий (пароксизмальной или постоянной). Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями внутрисердечной проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и желудочковой диссинхронией должны находиться 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 пациента 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. Умеренно выраженная печеночная недостаточность (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); тяжелая печеночная недостаточность (КК менее 15 мл/мин); врожденное удлинение интервала QT; одновременный прием лекарственных средств, удлиняющих интервал QT; одновременный прием умеренных ингибиторов изоферментов цитохрома CYP3A4 и грейпфрутового сока; бессимптомная дисфункция левого желудочка; хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA; атриовентрикулярная блокада II степени; недавно перенесенный инсульт; пигментная дегенерация сетчатки глаза (retinitis pigmentosa); артериальная гипотензия; одновременное применение с блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК), урежающими ЧСС, такими как верапамилом или дилтиазем. При возможности отложить плановую электрическую кардиоверсию прием препарата Кораксан® следует прекратить за 24 часа до ее проведения. При изменении гипотензивной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, принимающих Кораксан®, требуется мониторинг АД через соответствующие интервалы времени. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Противопоказано: сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, антибиотик группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нефенавир, ритонавир) и нефазодон. Нерекондовано: с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT, умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (дилтиазем или верапамилом). С осторожностью: умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, индукторы изофермента CYP3A4, грейпфрутовый сок. **Беременность и период лактации.** Препарат Кораксан® противопоказан для применения при беременности и кормлении грудью. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций.** Возможное возникновение временного изменения световосприимчивости должно приниматься во внимание при управлении автотранспортом или другими механизмами при резком изменении интенсивности света, особенно в ночное время. **Побочное действие.** Очень часто: изменения световосприимчивости (фотоопсия). Часто: нечеткость зрения, брадикардия, AV-блокада I степени; желудочковая экстрасистолия, головная боль, головокружение, кратковременное повышение АД. Нечасто: ощущение сердцебиения, наджелудочковая экстрасистолия, тошнота, запор, диарея, ошущка, вертиго, спазмы мышц, гиперурикемия, зозинодия, повышение концентрации креатинина в плазме крови, выраженное снижение АД. Очень редко: фибрилляция предсердий, AV-блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла. **Неуточненной частоты:** обморок, кожная сыпь, зуд, аризма, ангионевротический отек, крапивница, астеня, повышенная утомляемость, недомогание, диплопия, ухудшение зрения. **Передозировка.** **Фармакологическое действие.** Действие Кораксана основано исключительно на снижении ЧСС, благодаря селективному и специфическому ингибированию ионных токов I-синусового узла. Снижение ЧСС приводит к нормализации потребления кислорода тканями сердца. Кораксан® дозозависимо снижает ЧСС и обеспечивает высокую антиаритмическую и антиагинальную эффективность. **Форма выпуска.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 7,5 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. При расфасовке (упаковке) на российский рынок препарат ОО «Сервье» по 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. **Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин).**





ацетилсалициловая кислота+розувастатин

Единственная в России  
комбинация розувастатина  
и ацетилсалициловой  
кислоты<sup>1</sup>



- ⚓ Антиагрегантный и гиполипидемический эффекты в одной капсуле<sup>2</sup>
- ⚓ Профилактика повторного инфаркта миокарда или инсульта<sup>2</sup>

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Розулип® АСА

Регистрационное удостоверение ЛП-004546. Торговое название препарата: Розулип® АСА. Международное непатентованное название: ацетилсалициловая кислота+розувастатин. Лекарственная форма: капсулы с модифицированным высвобождением. Фармакотерапевтическая группа: Гиполипидемическое средство комбинированное (ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор + антиагрегантное средство). Показания к применению: Вторичная профилактика инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта, и профилактика тромбозомболических осложнений после операций и инвазивных вмешательств на сосудах у взрослых пациентов, страдающих такими нарушениями липидного обмена, как: первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb), семейная гиперхолестеринемия или гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона), и нуждающихся в терапии розувастатином в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии, или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна. Розулип® АСА показан для применения у пациентов, которые ранее получали ацетилсалициловую кислоту и розувастатин в таких же дозах. Противопоказания: повышенная чувствительность к розувастатину, АСК, вспомогательным веществам в составе препарата и другим нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП); бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и других НПВП, сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой к-ты (АСК); эрозивно-язвенные поражения ЖКТ (в стадии обострения); желудочно-кишечное кровотечение; геморрагический диатез; сочетание применения с метотрексатом в дозе 15 мг в неделю и более; детский и подростковый возраст (до 18 лет); тяжелая почечная или тяжелая печеночная недостаточность; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы); хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по классификации NYHA; миопатия; предрасположенность к развитию миотоксических осложнений; одновременный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания, а также отсутствие надежных методов контрацепции у женщин с сохранной репродуктивной функцией. Побочные действия: Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме розувастатина, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Нарушения со стороны нервной системы. Часто: имеются сообщения о случаях появления головокружения, головной боли. Нарушения со стороны ЖКТ, печени и желчевыводящих путей. Часто: тошнота, боли в животе, запор. Нарушения со стороны эндокринной системы. Часто: сахарный диабет 2-го типа. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани. Часто: миалгия. Общие расстройства и нарушения в месте введения. Часто: астения. Для ознакомления со всеми побочными действиями см. полную инструкцию по медицинскому препарату. Влияние на способность к вождению транспортных средств и управлению механизмами. Следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе, связанной с повышенной концентрацией внимания и психомоторной реакцией. Код АТХ: C10BX05. Срок годности: 3 года. Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

1. Государственный реестр лекарственных средств (на 25.02.2018)

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Розулип® АСА.

Компания, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС». 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.

Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



# Выбирая Ксарелто® сегодня, вы можете защитить ваших пациентов с фибрилляцией предсердий завтра<sup>1, #</sup>



**Подтвержденный профиль эффективности в профилактике инсульта и снижение риска жизнеугрожающих кровотечений даже у пожилых и коморбидных пациентов<sup>\*, \*\*, 1</sup>**



**Только Ксарелто® подтвердил значимое снижение риска ИМ/ОКС среди ПОАК по данным крупного мета-анализа РКИ<sup>2</sup>**



**Выбор дозы Ксарелто® основан на одном надежном показателе – клиренсе креатинина, что позволяет снизить вероятность ошибки при назначении препарата<sup>\$, 3, 4</sup>**



**Однократный режим дозирования способствует высокой приверженности к терапии Ксарелто®<sup>5, 6</sup>**

<sup>\*</sup>В сравнении с варфарином; <sup>\*\*</sup>Высокий риск инсульта (по шкале CHADS<sub>2</sub> ≥ 3 балла) и кровотечений (по шкале HAS-BLED ≥ 3 балла); <sup>1</sup>Препарат Ксарелто® изучен и зарегистрирован по показанию «Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения»; <sup>2</sup>При КЛКр 30–49 мл/мин доза Ксарелто® 15 мг 1 р/д, при КЛКр ≥ 50 мл/мин доза Ксарелто® 20 мг 1 р/д.

ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; РКИ – рандомизированные клинические исследования; КЛКр – клиренс креатинина.

**КСАРЕЛТО®.** Международное непатентованное название: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патологии сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписксабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); почечная недостаточность (клиренс креатинина <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); при лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 49–30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; при лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29–15 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза), и вследствие этого они подвержены повышенному риску кровотечения; у пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства), Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например,

кетоканазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты являются сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина. Как следствие, эти лекарственные препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимого уровня (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечений. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол, умеренный ингибитор CYP3A4, оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно. Пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29–15 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоизлияние десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор\*, диарея, рвота\*, лихорадка\*, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровоизлияние из раны), избыточная гематома при ушибе, повышение активности «печеночных» трансаминаз, боли в конечностях\*, головокружение, головная боль, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию\*\*), почечная недостаточность (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины)\*, носовое кровотечение, кровохарканье, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, выраженное снижение артериального давления, гематома, \* – Регистрировались после больших ортопедических операций.

\*\* Регистрировались при лечении ВТЗ как очень частые у женщин <55 лет.  
**Регистрационный номер:** ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.10.2017. **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Байер АГ, Германия. **Производитель:** Байер АГ, Германия или Байер Хелскал Мануфакчуринг С.р.л., Италия.  
Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. Patel M.R. et al. N Engl J Med. 2011 Sep 8; 365(10): 883–91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. 2. Mak K-H. BMJ Open 2012;2:e001592. doi:10.1136/bmjopen-2012-001592. 3. Fox K.A. et al. N Engl J Med. 2011 Sep 8; 365(10): 883–91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата Ксарелто 15/20 мг ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.10.2017. 5. McHorney C.A. et al. Curr Med Res Opin. 2015 Dec; 31(12): 2167–73. doi: 10.1185/03007995.2015.1096242. 6. Camm J. et al. Eur Heart J. 2016 Apr 7; 37(14): 1145–53. doi: 10.1093/eurheartj/ehv466.



# 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 2018; т.14, №3 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2018; v.14, N 3

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 на-  
учного цитирования (включен в ядро РИНЦ)

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

### Адрес редакции:

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

### Editorial office address:

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

### Отпечатано:

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



Столичная  
Издательская  
Компания

Издатель: ООО «Столичная  
Издательская Компания»

107076, Москва, Стромкинка, 19-2

Тел: +7 (925) 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

Васильева И.В.

Vasilyeva I.V.

### Дизайн, верстка

Меликян Т.Г.

Melikyan T.G.

### Создание и поддержка сайта

NEICON (лаборатория Elpub)

На платформе PKP OJS

### Marketing and Sales Manager

Vasilyeva I.V.

### Design, desktop publishing

Melikyan T.G.

### Web site is supported by

NEICON (Elpub lab)

Powered by PKP OJS

Номер подписан в печать 25 июня 2018 г. Цена свободная.

© РФК, 2005-2018

© ООО «Столичная Издательская Компания», 2018

### Главный редактор

Бойцов С.А.

### Editor-in-Chief

Boytsov S.A.

### Заместители главного редактора

Драпкина О. М.

Марцевич С. Ю.

Оганов Р. Г.

Шальнова С. А.

### Deputies Editor-in-Chief

Drapkina O.M.

Martsevich S.Yu.

Oganov R.G.

Shalnova S.A.

### Ответственный секретарь

Бутина Е.К.

### Executive Editor

Butina E.K.

### Выпускающий редактор

Лишута А. С.

### Managing Editor

Lishuta A. S.

### Редакционная коллегия

Аничков Д. А. (Москва)

Ахмеджанов Н. М. (Москва)

Бурцев В. И. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Гиляревский С. Р. (Москва)

Горбунов В. М. (Москва)

Деев А. Д. (Москва)

Дошечин В. Л. (Москва)

Задонченко В. С. (Москва)

Калинина А. М. (Москва)

Концевая А. В. (Москва)

Кутишенко Н. П. (Москва)

Кухарчук В. В. (Москва)

Лукьянов М. М. (Москва)

Мартынов А. И. (Москва)

Напалков Д.А. (Москва)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Подзолков В. И. (Москва)

Поздняков Ю. М. (Жуковский)

Савенков М. П. (Москва)

Смирнова М.И. (Москва)

Ткачева О. Н. (Москва)

Чазова И. Е. (Москва)

Шостак Н. А. (Москва)

Якушевич В. В. (Ярославль)

Якушин С. С. (Рязань)

### Editorial Board

Anichkov D. A. (Moscow)

Akhmedzhanov N. M. (Moscow)

Burtsev V. I. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Gilyarevskiy S. R. (Moscow)

Gorbunov V.M (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Doshchitsin V. L. (Moscow)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Kalinina A. M. (Moscow)

Kontsevaya A. V. (Moscow)

Kutishenko N. P. (Moscow)

Kukharchuk V. V. (Moscow)

Loukianov M. M. (Moscow)

Martynov A. I. (Moscow)

Napalkov D.A. (Moscow)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovsky)

Savenkov M. P. (Moscow)

Smirnova M.I. (Moscow)

Tkacheva O. N. (Moscow)

Chazova I. Ye. (Moscow)

Shostak N. A. (Moscow)

Yakusevich V. V. (Yaroslavl)

Yakushin S. S. (Ryazan)

### Редакционный совет

Адамян К. Г. (Ереван, Армения)

Вардас П. (Ираклион, Греция)

Виджейрагхаван Г. (Тируванантапурам, Индия)

ДеМария А. (Сан-Диего, США)

Довгалецкий П.Я. (Саратов, Россия)

Джузипов А. К. (Алматы, Казахстан)

Закирова А.Н. (Уфа, Россия)

Кенда М.Ф. (Любляна, Словения)

Коваленко В.Н. (Киев, Украина)

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

Курбанов Р. Д. (Ташкент, Узбекистан)

Латфуллин И.А. (Казань, Россия)

Лопатин Ю.М. (Волгоград, Россия)

Матюшин Г.В., (Красноярск, Россия)

Мрочек А. Г. (Минск, Беларусь)

Никитин Ю.П., (Новосибирск, Россия)

Олейников В.Э. (Пенза, Россия)

Перова Н.В. (Москва, Россия)

Попович М. И. (Кишинев, Молдова)

Пушка П. (Хельсинки, Финляндия)

Стаченко С. (Эдмонтон, Канада)

Фишман Б.Б. (Великий Новгород, Россия)

Цинамдзгвршвили Б. В. (Тбилиси, Грузия)

Шалаев С.В. (Тюмень, Россия)

### Advisory Board

Adamjan K. G. (Erevan, Armenia)

Vardas P. (Heraklion, Greece)

Vijayaraghavan G. (Thiruvananthapuram, India)

DeMaria A. (San Diego, USA)

Dovgalevsky P. Ya. (Saratov, Russia)

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)

Latfullin I. A. (Kazan, Russia)

Lopatin Yu. M. (Volgograd, Russia)

Matyushin G. V. (Krasnoyarsk, Russia)

Mrochek A. G. (Minsk, Belarus)

Nikitin Yu. P. (Novosibirsk, Russia)

Oleynikov V. E. (Penza, Russia)

Perova N. V. (Moscow)

Popovich M. I. (Kishinev, Moldova)

Puska P. (Helsinki, Finland)

Stachenko S. (Edmonton, Canada)

Fishman B. B. (Veliky Novgorod, Russia)

Tsinamdzgvrishvili B. V. (Tbilisi, Georgia)

Shalaev S. V. (Tyumen, Russia)

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



## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Частота сердечных сокращений в популяциях Российской Федерации и Соединенных Штатов Америки в тридцатилетней перспективе**

Шальнова С.А., Вилков В.Г., Капустина А.В., Деев А.Д. ....312

**Кардиопротективные свойства лизиноприла: новые возможности**

Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Гатаулин Р.Г. ....319

**Роль шкалы SYNTAX Score в стратификации внутрибольничного риска сердечно-сосудистых осложнений и летальности у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST**

Немик Д.Б., Матюшин Г.В., Устюгов С.А. ....324

**Оптимизация контроля частоты сердечных сокращений при фибрилляции предсердий методом мониторинга сывороточной концентрации дигоксина у больных старших возрастных групп**

Задворьев С.Ф., Яковлев А.А., Пушкин А.С., Рукавишников С.А., Филиппов А.Е., Обрезан А.Г. ....330

**Исследование приверженности к лекарственной терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями районной больницы малого города Саратовской области и кардиологического отделения университетской клиники г. Саратова**

Булаева Ю.В., Наумова Е.А., Семенова О.Н. ....337

**Связь нарушений электрической активности эритроцитов с дислипидемией при метаболическом синдроме**

Подзолков В.И., Королева Т.В., Брагина А.Е., Кудрявцева М.Г., Брагина Г.И., Писарев М.В. ....344

### КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

**Клиническое наблюдение тромбоза ушка левого предсердия, возникшего на фоне терапии прямым пероральным антикоагулянтом**

Даабуль И.С., Королева С.Ю., Кудрявцева А.А., Соколова А.А., Напалков Д.А., Фомин В.В. ....350

**Стентирование сонной артерии у пациента с исходной синусовой брадикардией: описание клинического случая**

Булгакова Е.С., Творогова Т.В., Руденко Б.А., Драпкина О.М. ....356

**Эмболический инфаркт миокарда.**

**Опыт ведения и диагностики**

Шилова А.С., Гилярова Е.М., Андреев Д.А., Щекочихин Д.Ю., Новикова Н.А., Гиляров М.Ю. ....361

**Декомпенсация гипертонического сердца у больного со злокачественной параганглиомой мочевого пузыря: этапы диагностики и лечения**

Благова О.В., Алиева И.Н., Безруков Е.А., Ипполитов Л.И., Полунин Г.В., Коган Е.А., Седов В.В., Мершина Е.А., Синицын В.Е., Саркисова Н.Д., Недоступ А.В., Фомин В.В. ....370

### СМЕЖНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

**Современные аспекты ремоделирования сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких**

Ли В.В., Тимофеева Н.Ю., Задонченко В.С., Адашева Т.В., Высоцкая Н.В. ....379

**Особенности поражения сердца у больных вирусным циррозом печени**

Чистякова М.В., Говорин А.В. ....387

## CONTENTS

### ORIGINAL STUDIES

**Heart Rate Levels in the Populations of the Russian Federation and the United States of America during the Thirty-Year Perspective**

Shalnova S.A., Vilkov V.G., Kapustina A.V., Deev A.D. ....312

**Cardioprotective Properties of Lisinopril: New Possibilities**

Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I., Gataulin R.G. ....319

**Role of SYNTAX Score Scale in the Stratification of the Nosocomial Risk of Cardiovascular Complications and Lethality in Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction**

Nemik D.B., Matyushin G.V., Ustyugov S.A. ....324

**Optimization of the Heart Rate Control in Atrial Fibrillation by Monitoring of the Digoxin Concentration in Elderly Patients**

Zadvorev S.F., Yakovlev A.A., Pushkin A.S., Rukavishnikova S.A., Filippov A.E., Obrezan A.G. ....330

**Study of Adherence to Drug Therapy of Patients with Cardiovascular Diseases in District Hospital of Small Town in Saratov Region and in Cardiology Department of University Clinic in Saratov**

Bulaeva Y.V., Naumova E.A., Semenova O.N. ....337

**Relation of Disturbances in the Erythrocytes Electrical Activity with Dyslipidemia in the Metabolic Syndrome**

Podzolkov V.I., Koroleva T.V., Bragina A.E., Kudryavtseva M.G., Bragina G.I., Pisarev M.V. ....344

### NOTES FROM PRACTICE

**Thrombosis of Left Atrial Appendage during Therapy with Direct Oral Anticoagulant. Clinical Case**

Daaboul I.S., Koroleva S.Y., Kudryavtseva A.A., Sokolova A.A., Zhilenko A.V., Tsarev I.L., Napalkov D.A., Fomin V.V. ....350

**Carotid Artery Stenting in a Patient with Sinus Bradycardia: Clinical Case**

Bulgakova E.S., Tvorogova T.V., Rudenko B.A., Drapkina O.M. ....356

**Embollic Myocardial Infarction. Experience in Diagnosis and Management**

Shilova A.S., Gilyarova E.M., Andreev D.A., Shchekochikhin D.Y., Novikova N.A., Gilyarov M.Y. ....361

**Acute Decompensation of Hypertensive Heart Disease in Patient with Malignant Urinary Bladder Paraganglioma: Stages of Diagnostics and Treatment**

Blagova O.V., Alijeva I.N., Bezrukov E.A., Ippolitov L.I., Polunin G.V., Kogan E.A., Sedov V.V., Mershin E.A., Sinitsyn V.E., Sarkisova N.D., Nedostup A.V., Fomin V.V. ....370

### ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY

**Recent Aspects of Cardiac Remodeling in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease**

Lee V.V., Timofeeva N.Y., Zadionchenko V.S., Adasheva T.V., Vysotskaya N.V. ....379

**Features of Heart Lesions in Patients with Viral Liver Cirrhosis**

Chistyakova M.V., Govorin A.V. ....387





# Премия XXIII национального конгресса «Человек и Лекарство» KRKA – лидер в области кардиологии! <sup>1</sup>



**Вальсакор<sup>®</sup>**  
таблетки **валсартана**  
80 мг и 160 мг №30, №90, 320 мг №30

**Вальсакор<sup>®</sup> Н**  
таблетки **валсартана/гидрохлоротиазида**  
80/12,5 мг и 160/12,5 мг №30, №90, 160/25 мг №30



**Вамлосет<sup>®</sup>**  
таблетки **амлодипина/валсартана**  
5/80 мг, 5/160 мг, 10/160 мг №30, №90

**Ко-Вамлосет**  
амлодипин/**валсартан**/гидрохлоротиазид  
5/160/12,5, 10/160/12,5, 10/160/25 мг №30

**НОВИНКА!**

## Победа в нашем сердце!

**Показания к применению препарата Вальсакор<sup>®</sup>:** Артериальная гипертензия. Хроническая сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по классификации NYHA) в составе комплексной терапии (на фоне стандартной терапии) у пациентов, не получающих ингибиторы АПФ. Повышение выживаемости пациентов после перенесенного острого ИМ, осложненного левожелудочковой недостаточностью и/или систолической дисфункцией левого желудочка, при наличии стабильных показателей гемодинамики.

**Показания к применению препаратов Вальсакор<sup>®</sup> Н80, Вальсакор<sup>®</sup> Н160, Вальсакор<sup>®</sup> НД160:** Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

**Показания к применению препарата Вамлосет<sup>®</sup>:** Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

**Показания к применению препарата Ко-Вамлосет:** Артериальная гипертензия II и III степени.

**Форма выпуска:** Вальсакор<sup>®</sup> – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 80 мг, 160 мг и 320 мг. Вальсакор<sup>®</sup> Н80, Вальсакор<sup>®</sup> Н160, Вальсакор<sup>®</sup> НД160 – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 80/12,5 мг, 160/12,5 мг, 160/25 мг. По 30 и 90 таблеток в упаковке. Вамлосет<sup>®</sup> – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 5/80 мг, 5/160 мг и 10/160 мг. По 30 и 90 таблеток в упаковке. Ко-Вамлосет – таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 5/160/12,5 мг, 10/160/12,5 мг, 10/160/25 мг. По 30 таблеток в упаковке.

**Способ применения и дозы:** Внутрь, вне зависимости от приема пищи, 1 раз в день. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту.

\* В линейке препаратов торговой марки KRKA.

Источники информации: 1. Премия XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», апрель 2016, г. Москва. [www.chelovekilekarstvo.ru](http://www.chelovekilekarstvo.ru)

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

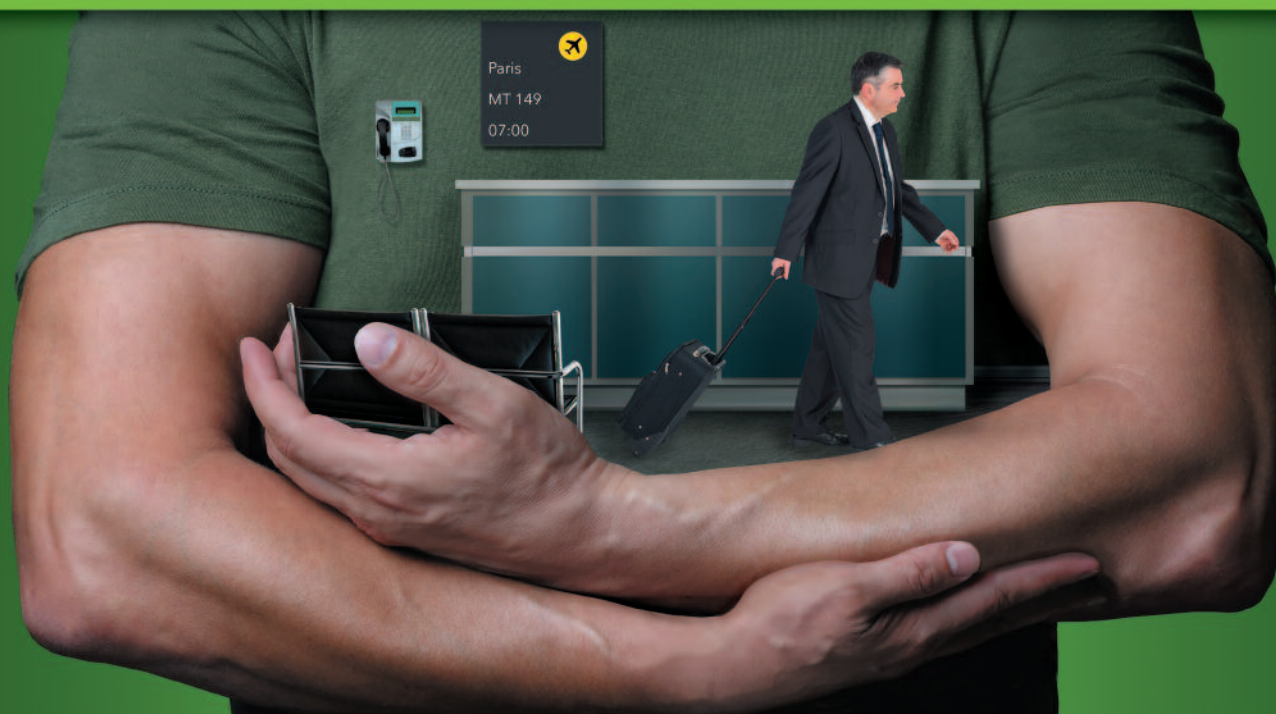
Заказчик размещения рекламы ООО «KRKA ФАРМА»

125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1.

Тел.: (495) 981 1095, факс: (495) 981 1091. Е-mail: [info@krka.ru](mailto:info@krka.ru), [www.krka.ru](http://www.krka.ru)







## ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ТРЕБУЕМАЯ ВРАЧАМИ, БЕЗОПАСНОСТЬ, НЕОБХОДИМАЯ ПАЦИЕНТАМ<sup>1</sup>

Эффиент – антиагрегант нового поколения:

- > Более выраженная эффективность снижения сердечно-сосудистых событий по сравнению с клопидогрелем<sup>2</sup>
- > Большая эффективность в предупреждении тромбоза стента в сравнении с клопидогрелем<sup>2</sup>
- > Более высокая приверженность к лечению благодаря однократному приему по сравнению с тикагрелором<sup>3, 4</sup>



### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ\*

**Состав.** Прасугрел гидрохлорид 5,49/10,98 мг, соответствует прасугрелу (основанию) 5,00/10,00 мг.

**Показания к применению.** Для предупреждения тромботических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которым планируется стенокардия (ИС) или инфарктом миокарда, без подъема сегмента ST (ИМБПСТ), которым планируется стенокардия с подъемом сегмента ST (ИМБПСТ), которым планируется стенокардия с подъемом сегмента ST (ИМБПСТ), которым планируется первичная или отложенная коронарная ангиопластика. Для предупреждения тромбоза стента при острых коронарных синдромах (ОКС).

**Способ применения и дозы.** Внутрь, независимо от приема пищи. Недопустимо разламывать или ломать таблетку перед приемом. Прием начинают с одной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 10 мг. Пациенты с ИМБПСТ/ИС, которым проводится коронарная ангиопластика в течение 48 часов после госпитализации, должны принимать нагрузочную дозу только во время чрезвычайной коронарной ангиопластики. Пациенты, принимающие прасугрел, также должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (75–325 мг). У пациентов с ОКС, которым была проведена чрезвычайная коронарная ангиопластика, преждевременное прекращение терапии любым антиагрегантом, может привести к повышенному риску тромбоза, инфаркта миокарда или смерти. Рекомендуется лечение продолжительностью до 12 месяцев, если не возникнет показаний для отмены препарата. Пациенты с массой тела <60 кг: прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 5 мг. Пациенты в возрасте 75 лет или старше: прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее в качестве альтернативы ежедневной поддерживающей дозе 10 мг может рассматриваться ежедневная поддерживающая доза 5 мг.

Пациенты с почечной недостаточностью: коррекция дозы не требуется. Пациенты с печеночной недостаточностью: Для пациентов с умеренной печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется (класс А и В по шкале Чайлд-Пью). Дети и подростки не рекомендуются, так как данные об эффективности и безопасности недостаточны.

**Противопоказания.** Установленная повышенная чувствительность к прасугрелу или к любому компоненту входящему в состав препарата; состояния с повышенным риском кровотечения (патологические кровотечения, например, при печеночной язве); пре-

существующее нарушение мозгового кровообращения (ПНМК) или инсульт в анамнезе; тяжелая печеночная недостаточность (класс С по шкале Чайлд-Пью); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; возраст до 18 лет; планируемое срочное АКШ, в связи с тем, что это связано с более высоким риском послеоперационного кровотечения. При проведении планового АКШ рекомендуется предупредительная (за 7 дней до планируемой операции) отмена прасугрела.

**Особые указания.** Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) может возникнуть менее чем через 2 недели после начала приема препарата. ТТП – серьезное заболевание, которое может привести к летальному исходу и требующее срочного лечения, включая плазмаферез. ТТП характеризуется тромбоцитопенией, неврологическими нарушениями, нарушением функции почек и лихорадкой. Хирургические вмешательства. Пациентам рекомендуется сообщать врачам, в том числе стоматологам, о применении прасугрела перед назначением плановых операций и до того, как будут назначены другие препараты. Увеличение частоты кровотечений в 3 раза и их тяжести может наблюдаться у пациентов с АКШ в течение 7 дней после отмены прасугрела. Риск кровотечения. Пациентов с пониженным артериальным давлением, тем, кому недавно была проведена коронарная ангиопластика, пациентов с АКШ или другими хирургическими процедурами необходимо обследовать на наличие кровотечений, даже при отсутствии явных признаков. У пациентов с ИМБПСТ, принимавших нагрузочную дозу прасугрела в среднем за 4 часа перед диагностической коронарной ангиографией увеличился риск больших и малых кровотечений по сравнению с пациентами, принимавшими нагрузочную дозу прасугрела во время чрезвычайной коронарной ангиопластики. Гиперчувствительность, включая ангионевротический отек, у пациентов, принимавших прасугрел, в том числе у пациентов с реакцией гиперчувствительности к другим тиазидиридам в анамнезе.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами.**

Варфарин: с осторожностью в связи с возможностью увеличения риска кровотечения. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): одновременный прием не исследовался. В связи с возможностью увеличения риска кровотечения, применение НПВП и прасугрела должно проводиться с особой осторожностью. Лекарственные средства, метаболизирующиеся изоферментом CYP2B6. Прасугрел – слабый ингибитор изофермента CYP2B6. У здоровых субъектов прасугрел на 23% снижает эффект гидроксипропиона

– метаболита бупропиона, образованного изоферментом CYP2B6. Такой эффект может быть клинически выраженным только когда прасугрел применяется совместно с препаратами, имеющими узкое терапевтическое окно и метаболизирующимися исключительно изоферментом CYP2B6 (например, с циклофосфамидом или эфавирензом). Другие виды сочетанного применения препаратов: можно одновременно применять с препаратами, метаболизируемыми изоферментами цитохрома P450, включая статины, или с препаратами, являющимися индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома P450. Также можно одновременно применять с ацетилсалициловой кислотой, гетазиком, дигоксином и препаратами, повышающими pH желудочного сока, включая ингибиторы протонной помпы и блокаторами H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов.

**Беременность и период грудного вскармливания.** Клинических исследований не проводилось. Неизвестно, выделяется ли прасугрел с грудным молоком. Должно быть принято решение, прекратить ли кормление или прекратить прием препарата, принимая во внимание соотношение польза/риск при назначении препарата кормящей женщине.

Прасугрел может назначаться во время беременности, только если потенциальная польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода.

**Побочное действие.** Побочные эффекты, выявленные в ходе клинических исследований (при лечении острых коронарных синдромов).

Кровотечения не связанные с АКШ: большие кровотечения по классификации TIMI (угрожающие жизни, в том числе: фатальные, клинически выраженные ВЧК, требующие интродных препаратов, требующие хирургического вмешательства, требующие переливания крови (≥ 4 единицы)), малые кровотечения по TIMI.

Кровотечения, связанные с АКШ: большие кровотечения по классификации TIMI, малые кровотечения по классификации TIMI, повторная операция, переливание ≥ 5 единиц крови, кровоизлияние в мозг.

**Побочные реакции геморрагического характера.** Нарушения со стороны органа зрения. Нечасто (>0.1% и <1%); кровоизлияние в глаз. Нарушения со стороны сосудов. Часто (>1% и <10%); гематома. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения. Часто (>1% и <10%); носовое кровотечение; нечасто (>0.1% и <1%); кровоизлияние.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Часто (>1% и <10%); желудочно-кишечное кровотечение; нечасто (>0.1% и <1%); ректальное кровотечение, кровотечение из десен, кровянистый стул (гематокизис), заброшенные кровотечения. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Часто (>1% и <10%); эзоимоз. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей. Часто (>1% и <10%); гематурия. Общие расстройства и нарушения в месте введения. Часто (>1% и <10%); гематома в месте пункции сосуда, кровотечение в месте пункции. Травмы, интоксикация и осложнения манипуляций. Часто (>1% и <10%); ушиб; нечасто (>0.1% и <1%); подкожная гематома, кровотечение после проведения процедуры.

**Побочные реакции негеморрагического характера.** Нарушения со стороны крови и лимфатической системы. Часто (>1% и <10%); анемия; редко (>0.01% и <0.1%); тромбоцитопения (содержание тромбоцитов <50 × 10<sup>9</sup>/л). Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Часто (>1% и <10%); сыпь. При использовании стандартных режимов дозирования прасугрела пациенты, перенесшие ранее инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), имеют больший риск развития инсульта или ТИА, чем пациенты с отсутствием этих заболеваний в анамнезе.

**Спонтанные побочные реакции.** Реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек, встречались с частотой >0.01% и <0.1%. Тромбоцитопеническая пурпура встречалась с частотой <0.01%.

**Передозировка.** Фармакологические свойства\*. Антиагрегантное средство; является антагонистом рецепторов класса P2Y<sub>12</sub> к аденозиндифосфату (АДФ) и вследствие этого ингибирует активацию и агрегацию тромбоцитов.

**Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

\*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. АО «Сервиз», Россия, [www.serviz.ru](http://www.serviz.ru)

Номер регистрационного удостоверения:

**Эффиент®**  
прасугрел таблетки





# Кординик®

никорандил

Активатор калиевых каналов, антиангинальное средство

## Европейский стандарт здоровья

- Снижает количество приступов стенокардии
- Оказывает кардиопротективное действие
- Улучшает качество жизни
- Улучшает прогноз ИБС



Per. № - ЛСП 006552/09



ПИК-ФАРМА

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

### Никорандил включен в рекомендации:

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



## ИНГИБИТОР АПФ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ<sup>1</sup>

- ♥ Уменьшает выраженность гипертрофии миокарда<sup>1</sup>
- ♥ Улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда<sup>1</sup>
- ♥ Замедляет прогрессирование дисфункции ЛЖ у перенесших инфаркт миокарда<sup>1</sup>
- ♥ Способствует нормализации функции поврежденного гломерулярного эндотелия, уменьшает альбуминурию<sup>1</sup>

## Защищая настоящее, сохраняем будущее

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент;  
ЛЖ – левый желудочек  
1. Инструкция по медицинскому применению  
препарата Диротон®: РУ П N011426/01-141113



**ГЕДЕОН РИХТЕР**

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

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



## ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

### Экономический ущерб от гиперхолестеринемии на популяционном уровне в Российской Федерации

Концевая А.В., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Худяков М.Б.,  
Карпов О.И., Драпкина О.М. ....393

### Сравнительная фармакоэпидемиологическая оценка назначения антигипертензивных препаратов в амбулаторной практике г. Курска и г. Кишинева

Поветкин С.В., Левашова О.В., Гикавый В.И., Бачински Н.Г.,  
Подгурски Л.А., Цуркан Л.М. ....402

## СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

### Приверженность к лечению и качество жизни больных стабильной ишемической болезнью сердца при лечении никорандилом: взаимосвязь и взаимовлияние (по результатам наблюдательного исследования НИКЕЯ)

Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Воронина В.П.,  
Лерман О.В., Гайсенко 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. ....408

## ИННОВАЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

### Подходы к персонализированной терапии

Белялов Ф.И. ....418

## ТОЧКА ЗРЕНИЯ

### Возможности применения новой фиксированной комбинации розувастатина и ацетилсалициловой кислоты: фокусные группы пациентов

Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Воеводина Н.Ю.,  
Шаронова С.С. ....425

### Гиполипидемическая терапия в аспекте профилактики острых нарушений мозгового кровообращения: существующие стандарты, данные доказательной медицины и реальная практика

Гайсенко О.В., Рожков А.Н., Лишута А.С. ....434

### Подходы к выбору антикоагулянтной терапии в лечении больного с сочетанием фибрилляции предсердий, ишемической болезни сердца и периферического атеросклероза: возможности апиксана

Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Орлова И.Ю.,  
Смолярчук Е.А., Павлова Ю.С. ....441

### Впервые возникшая фибрилляция предсердий в условиях острого коронарного синдрома. Актуальные вопросы

Галютдинов Г.С., Горелкин И.В., Ибрагимова К.Р.,  
Садриев Р.Р. ....451

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

### Трехкомпонентная антигипертензивная терапия: фокус на эффективность и прогноз

Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Стародубова А.В.,  
Голобородова И.В., Смолярчук Е.А. ....458

Подписка на журнал ....469

## PREVENTIVE CARDIOLOGY AND PUBLIC HEALTH

### Economic Burden of Hypercholesterolemia in the Russian Federation

Kontsevaya A.V., Balanova Y.A., Imaeva A.E., Khudyakov M.B.,  
Karpov O.I., Drapkina O.M. ....393

### Comparative Pharmacoepidemiological Assessment of Antihypertensive Drugs Prescription in Outpatient Practice in Kursk and Chisinau

Povetkin S.V., Levashova O.V., Ghicavii V.I., Batchinschi N.G.,  
Pjdgurschi L.A., Turcan L.M. ....402

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

### Treatment Adherence and Quality of Life of Patients with Stable Ischemic Heart Disease in Treatment with Nicorandil: Interrelation and Interaction (According to the Results of the Observational Study NIKEA)

Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Kutishenko N.P., Voronina V.P.,  
Lerman O.V., Gaisenk 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. ....408

## INNOVATIVE CARDIOLOGY

### Approaches to Personalized Therapy

Belyalov F.I. ....418

## POINT OF VIEW

### The Possibilities of Using a New Fixed-Dose Combination of Rosuvastatin and Acetylsalicylic Acid: Focus Groups of Patients

Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Voevodina N.Y.,  
Sharonova S.S. ....425

### Hypolipidemic Therapy in Stroke Prevention: Existing Standards, Evidence-Based Medicine Data and Real Practice

Gaisenk O.V., Rozhkov A.N., Lishuta A.S. ....434

### Approaches to the Choice of Anticoagulant Therapy in the Treatment of Patients with Combination of Atrial Fibrillation with Coronary Heart Disease or Peripheral Atherosclerosis: Potential of Apixaban

Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Orlova I.Y.,  
Smolyarchuk E.A., Pavlova J.S. ....441

### New-Onset Atrial Fibrillation in Settings of Acute Coronary Syndrome. Current Issues

Galjautdinov G.S., Gorelkin I.V., Ibragimova K.R.,  
Sadriev R.R. ....451

## CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

### Triple Antihypertensive Therapy: Focus on Efficacy and Prognosis

Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Starodubova A.V.,  
Goloborodova I.V., Smolyarchuk E.A. ....458

Subscription to the journal ....469

## Heart Rate Levels in the Populations of the Russian Federation and the United States of America during the Thirty-Year Perspective

Svetlana A. Shalnova, Vladimir G. Vilkov\*, Anna V. Kapustina, Alexander D. Deev

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

Heart rate (HR) acceleration is one of the risk factors of the number of prevalent chronic non-communicable diseases.

**Aim.** To evaluate changes in mean levels of HR in the Russian Federation (RF) and the United States of America (USA) in different age and sex groups from 1975 to 2014.

**Material and methods.** HR levels in men and women of different age groups were evaluated in the populations of the RF and the USA in 1975-1982 and in 2007-2014 by the secondary analysis of cross-sectional trials data. A total number of cases was 48974.

**Results.** In 80<sup>th</sup> years of XX century Russian men and women of all age groups had lower HR as compared to the USA, the distinctions were statistically significant in all age groups except for men aged 25-34 years ( $p < 0.0001$ ). During the next 3 decades HR significantly decreased in all groups of the USA population, while the RF population demonstrated variety of HR levels trends in different groups, absolute distinctions in mean values were relatively small and did not exceed 2 beats per minute. At the present time HR levels are less in the RF as compared to the USA in women aged 25-55 years and in men aged 25-34 years; in 55-64-year old men HR is somewhat higher in the RF than in the USA, other groups revealed statistically insignificant distinctions.

**Conclusion.** The USA evidently loosed out to the RF in mean levels of HR in all age groups 35 years earlier. During the next 3 decades situation has been worsened as applied to the RF and distinctions with the USA have been largely smoothed over.

**Keywords:** heart rate, risk factors, cardiovascular diseases, NHANES II, Continuous NHANES, ESSE-RF.

**For citation:** Shalnova S.A., Vilkov V.G., Kapustina A.V., Deev A.D. Heart Rate Levels in the Populations of the Russian Federation and the United States of America during the Thirty-Year Perspective. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(3):312-318. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-312-318

### Частота сердечных сокращений в популяциях Российской Федерации и Соединенных Штатов Америки в тридцатилетней перспективе

Светлана Анатольевна Шальнова, Владимир Галикович Вилков\*, Анна Владимировна Капустина, Александр Дмитриевич Деев  
Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины  
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Частота сердечных сокращений (ЧСС) является одним из факторов риска широко распространенных хронических неинфекционных заболеваний.

**Цель.** Изучить динамику средних уровней ЧСС в Российской Федерации (РФ) и Соединенных Штатах Америки (США) в различных возрастных и половых группах с 1975 г. по 2014 г.

**Материал и методы.** Посредством вторичного анализа данных одномоментных исследований популяций РФ и США в 1975-1982 и 2007-2014 гг. изучены величины ЧСС у мужчин и женщин разных возрастных групп. Общее число наблюдений – 48974.

**Результаты.** В 80-х годах XX века во всех возрастных группах мужчин и женщин средние уровни ЧСС были ниже в РФ в сравнении с США, во всех группах, кроме мужчин 25-34 лет, эти различия статистически значимы ( $p < 0,0001$ ). За последующие 30 лет в США во всех группах ЧСС достоверно снизилась, динамика ЧСС в РФ характеризовалась разнонаправленностью в разных группах, абсолютные различия средних величин относительно невелики, и не превышают 2 уд/мин. В настоящее время средние величины ЧСС в РФ меньше в сравнении с США у женщин 25-55 лет и у мужчин 25-34 лет, у мужчин 55-64 лет ЧСС в РФ несколько выше в сравнении с США, в остальных группах различия статистически незначимы.

**Заключение.** США очевидно проигрывали РФ 35 лет назад по средним уровням ЧСС во всех возрастных группах. За последующие три десятилетия ситуация применительно к РФ ухудшилась, и различия с США в значительной степени нивелировались.

**Ключевые слова:** частота сердечных сокращений, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, NHANES II, Continuous NHANES, ЭССЕ-РФ.

**Для цитирования:** Шальнова С.А., Вилков В.Г., Капустина А.В., Деев А.Д. Частота сердечных сокращений в популяциях Российской Федерации и Соединенных Штатов Америки в тридцатилетней перспективе. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(3):312-318. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-312-318

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

Received / Поступила: 30.03.2018

Accepted / Принята в печать: 04.04.2018



Heart rate (HR) of a healthy person is varying from 50 to 75 beats per minute (bpm) depending on age, sex and life style. It is determined by activity of the sinus node cardiac pacemaker under influence of the vegetative nervous system. HR reflects wide range of physiological and pathologic conditions and adapts to support cardiac output and maintain vital organs perfusion [1].

In accordance with experimental and clinical trials data steady HR acceleration can be at the forefront of coronary atherosclerosis pathogenesis and its complications development. Mechanical and metabolic factors resulted from HR increase can promote atherosclerosis progression [2].

High HR is an important factor determining myocardial ischemia as it leads to increase in myocardial oxygen consumption and decreases myocardial perfusion due to reduced diastole. The higher base HR the stronger possibility of an ischemic event. At a base HR of less than 60 bpm, the probability of HR acceleration causing the ischemic event is 8.7% as compared to 18.5% at a HR of more than 90 bpm [3].

There are many evidences that HR acceleration is an important factor influencing unfavorable outcomes in such patients with persistence of the effect after adjustment for other risk factors [4]. Prospective trials revealed independent relationship between high HR and increased cardiovascular morbidity and mortality [5,6]. In particular, HR of more than 80 bpm was demonstrated to more often cause atherosclerotic plaque disruption which is a basis for acute coronary syndrome development [7]. The authors consider a HR of more than 80 bpm to be an important independent risk factor of myocardial infarction morbidity and a predictor of death in such patients [7]. Results of examination of a cohort of Russian men and women had also demonstrated progressive reduction in survival and, accordingly, increase in mortality rates at HR of more than 80 bpm [8].

On the other side many randomized clinical trials have shown that decrease in HR is beneficial to cardiovascular patients' prognosis. There are some data testifying that reduction in HR by itself is more important than influence of pulse-decreasing drugs, in particular, beta-blockers. So, Goteborg study demonstrated favorable effect of metoprolol at HR of more than 70 bpm but it was not significantly better than a placebo effect at HR <70 bpm [9].

Vazir et al. (2018) recently published results of a study of associations between HR and different outcomes [10]. The trial, which enrolled 15680 patients, of them 8656 women (55.2%), showed that HR acceleration in consecutive measurements was

Частота сердечных сокращений (ЧСС) здорового человека составляет приблизительно от 50 до 75 ударов в минуту (уд/мин), в зависимости от возраста, пола и образа жизни. Она определяется активностью клеток кардиостимулятора синусового узла под влиянием вегетативной нервной системы, но также отражает широкий спектр физиологических и патологических состояний и адаптируется для поддержания сердечного выброса и сохранения перфузии жизненно важных тканей и органов [1].

Как было показано в экспериментальных и клинических исследованиях, устойчивое учащение сердечного ритма может играть прямую роль в патогенезе коронарного атеросклероза и его осложнений. Связанные с увеличением ЧСС механические и метаболические факторы могут ускорять прогрессирование атеросклероза [2].

Высокая ЧСС является важным фактором, определяющим ишемию миокарда, поскольку потребление кислорода миокардом увеличивается, и уменьшается перфузия миокарда из-за уменьшения диастолы. Чем выше базовая частота пульса, тем больше вероятность ишемического эпизода. При базовом сердечном ритме <60 уд/мин вероятность ускорения сердечного ритма, вызывающего ишемический эпизод, составляет 8,7%, по сравнению с вероятностью 18,5% при сердечном ритме >90 уд/мин [3].

Большой объем доказательств показывает, что увеличение ЧСС является очень важным фактором, влияющим на неблагоприятные исходы у таких пациентов, и этот эффект сохраняется после корректировки на другие факторы риска [4]. В проспективных исследованиях установлена независимая связь между высокой частотой пульса и повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [5, 6]. В частности, было показано, что ЧСС >80 уд/мин чаще приводит к разрушению атеросклеротической бляшки, что является основой развития острого коронарного синдрома [7]. Авторы считают, что ЧСС >80 уд/мин является серьезным независимым фактором риска заболеваемости и важным предиктором смертности у пациентов с острым инфарктом миокарда [7]. Результаты, полученные при обследовании российской когорты мужчин и женщин, также показали, что при ЧСС >80 уд/мин прогрессивно снижается выживаемость, и, соответственно, растет смертность [8].

С другой стороны, в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях показано, что уменьшение ЧСС у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями благотворно влияет на прогноз. Имеются данные, свидетельствующие о том, что более важное значение имеет снижение ЧСС как таковое, а не влияние пульсурежающих препаратов, в частности, бета-адреноблокаторов. Так, результаты Гетеборгского исследования показали, что вмешательство метопролола было благоприятным при ЧСС >70 уд/мин, но не намного лучше, чем плацебо при ЧСС <70 уд/мин [9].

prognostically unfavorable. Increasing of HR with the course of time correlated with mortality rates and nonfatal outcomes of heart failure, myocardial infarction and stroke in the examined cohort.

Consequently, existing evidences confirm importance of HR measurement in routine clinical practice to reveal persons at increased risk of unfavorable outcomes. However routine clinical practice often underestimates HR significance.

Our study was aimed at evaluation of changes in HR mean values in various age and sex cohorts of the Russian Federation (RF) and the United States of America (USA) populations from 1975 to 2014.

## Material and methods

The work used data of population-based studies conducted in the National Medical Research Center for Preventive Medicine in 1975-1982, protocols of the studies had been published earlier [11,12]. These data were combined in a sample with the working title as "RF-1980". Data of the "ESSE-RF" (Epidemiology of cardiovascular diseases and their risk factors in different regions of the RF), cross-sectional observational trial dealt with a random systematic stratified multistage sample formed by the territorial principle and conducted in 2012-2014, have also been used [13]. The research was approved by the Ethics Committees of the National Medical Research Center for Preventive Medicine, the National Medical Research Center named after V.A. Almazov and the National Medical Research Center of Cardiology. All participants of the study had signed the informed consent to processing of personal data.

The received data were further compared with data of cross-sectional studies of unorganized civilian population of the USA of the NHANES series: NHANES II (1976-1980) and Continuous NHANES (C.NHANES, 2007-2012). The design of these studies and methods of measurements were described in the relevant documentation available at the National Center for Health Statistics (NCHS) site, the USA [14].

Age, sex and HR levels were analyzed. Each population-based study compared HR levels in men and women of the following age groups: 25-34, 35-44, 45-54 and 55-64 years. The number of cases in the groups (n) are listed in the "Results and discussion" section.

Statistical analysis was performed with help of the standard statistical procedures. Nonparametric methods were preferred for the groups comparison, in particular, Mann-Whitney U-test was used. Mean values and standard deviations (M and SD) were also calculated.

Совсем недавно были опубликованы результаты исследования ассоциаций ЧСС с различными исходами, представленные Vazir и соавт. (2018) [10]. Результаты обследования 15680 пациентов, в том числе 8656 (55,2%) женщин, показали, что увеличение ЧСС при последовательных измерениях является прогностически неблагоприятным. В обследованной когорте нарастание с течением времени ЧСС и прироста ЧСС коррелировало со смертностью и нефатальными исходами сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и инсульта.

Таким образом, имеющиеся результаты подтверждают важность измерения ЧСС в повседневной клинической практике для выявления лиц с повышенным риском неблагоприятных исходов. Однако в реальной практике до сих пор роль ЧСС часто недооценивается.

Целью настоящего исследования является изучение динамики средних уровней ЧСС в России и США в различных возрастно-половых категориях с 1975 г. по 2014 г.

## Материал и методы

В работе использованы данные популяционных российских исследований, выполненных в 1975-1982 гг. в Национальном медицинском исследовательском центре профилактической медицины, протокол которых опубликован ранее [11, 12], эти данные были объединены в выборку с условным названием РФ-1980. Использованы также данные одномоментного наблюдательного исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в различных регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ), выполненного в 2012-2014 гг., в котором использовалась сформированная по территориальному принципу случайная систематическая стратифицированная многоступенчатая выборка [13]. Исследование одобрено этическими комитетами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии». Информированное согласие на обработку персональных данных подписано всеми участниками данного исследования.

Проводили сопоставление с данными одномоментных исследований неорганизованной популяции гражданского населения США серии NHANES: NHANES II (1976-1980 гг.) и Continuous NHANES (C.NHANES, 2007-2012 гг.). Дизайн этих исследований и методы определения показателей описаны в соответствующей документации, доступной на сайте National Center for Health Statistics (NCHS) США [14].

Анализировали возраст, пол, величины ЧСС. В каждом из популяционных исследований величины ЧСС сравнивали у мужчин и женщин в возрастных группах 25-34, 35-44, 45-54 и 55-64 лет, число наблюдений в группах (n) приведено в разделе «Результаты и обсуждение».



## Results and discussion

Results of comparison of HR in the populations of the RF and the USA at the end of the tenth years of this century and 30 years earlier are listed in Tables 1 and 2, respectively.

In accordance with ESSE-RF and Continuous NHANES of 2007-2012 data mean HR was less in Russian women under 55 years and men aged 25-34 years as compared to the USA population; in men aged 55-64 years HR was somewhat high in the RF than in the USA; other groups revealed insignificant distinctions (Table 1).

According to the data of 35-year statute of limitations (Table 2) mean HR was less in all age groups of Russian men and women than this in American groups, the distinctions were statistically significant in all groups except in men aged 25-34 years.

So, 35 years earlier the populations revealed distinct unidirectional differences: HR was less in the RF as compared to the USA. At the present time these differences have been largely smoothed over, however the trend to higher HR among Americans remains in majority of age groups (especially in women).

As Table 3 shows HR changes in the RF during 30-year time span were diverse in different groups, absolute distinctions of mean levels were relatively small and did not exceed 2 bpm.

HR has significantly decreased in all the USA groups in the 30-year time span (Table 4).

So, in accordance with our study results American men and women of all age groups have significantly decreased HR during the 30-year time span. In the RF changes of mean HR was relatively small and diverse in different age and sex groups.

Similar data were received at comparison of HR in a sample of American men of the LRC study and Russian men in the Moscow-Leningrad sample which presented two Soviet centers (participants of the LRC) – Russian men revealed lower HR. It could be explained by higher exercise load in Russian men and is in line with our study results. Three decades earlier the RF could not boast of large number of motor-cars which were rather welfare measure than means of transport; while the USA were more urbanized, this led to higher prevalence of low physical activity and higher mean HR in men [15]. At the present time the RF is characterized by very large number of motor-cars, low physical activity of residents, wide prevalence of stress loads; while the USA, having achieved a higher level of welfare, are looking toward increase in physical activity which results in decreased HR – association of high level of physical training with low HR is well known [16, 17].

Для статистического анализа использовали стандартные статистические процедуры. При сравнении групп предпочтении отдавали непараметрическим методам, в частности, использовали U-критерий Манна-Уитни. Рассчитывали также средние величины и стандартные отклонения (M и SD).

## Результаты и обсуждение

Результаты сравнения величин ЧСС в популяциях РФ и США в конце 2010-х гг. и тридцатью годами ранее представлены в табл. 1 и 2, соответственно.

По данным исследований ЭССЕ-РФ и Continuous NHANES 2007-2012 гг. средние величины ЧСС в РФ меньше в сравнении с США для женщин до 55 лет и мужчин 25-34 лет, у мужчин 55-64 лет ЧСС в РФ несколько выше в сравнении с США, в остальных группах различия недостоверны (табл. 1).

По данным 35-летней давности (табл. 2) во всех возрастных группах мужчин и женщин средние уровни ЧСС ниже в РФ в сравнении с США, во всех группах, кроме мужчин 25-34 лет, эти различия статистически значимы.

Таким образом, 35 лет назад между популяциями наблюдались отчетливые однонаправленные различия – ЧСС в РФ была ниже в сравнении с США. В настоящее время эти различия в значительной степени нивелировались, хотя направленность их в сторону более высокого уровня ЧСС среди американцев сохранилась в большинстве возрастных групп (особенно у женщин).

Из данных табл. 3 видно, что динамика ЧСС в РФ за 30-летний период характеризуется разнонаправленностью в разных группах, абсолютные различия средних величин относительно невелики, и не превышают 2 уд./мин.

В США за 30-летний период (табл. 4) ЧСС достоверно снизилась во всех группах.

Таким образом, по данным нашего анализа, в США за 30-летний период имело место значительное снижение ЧСС во всех возрастных группах мужчин и женщин. В РФ изменения средней ЧСС относительно небольшие и разнонаправленные в разных возрастно-половых группах.

Сходные данные были получены при сравнении ЧСС в мужской американской выборке LRC-Study и Московско-Ленинградской выборке, которая представляла 2 советских центра, участника LRC – русские мужчины имели более низкую ЧСС. Это могло быть связано с большей физической нагрузкой российских мужчин, и хорошо согласуется с полученными в настоящем исследовании результатами. Тридцать лет назад Россия не могла похвастаться большим числом автомобилей, которые скорее являлись показателем благосостояния, чем средством передвижения, тогда как США были более урбанизированными, что повлекло большую распространенность низкой физической активности и более высокую популяционную частоту пульса у мужчин [15]. В настоящее время Россия характеризуется наличием очень большого количества автомобилей, малой физической активностью граждан, широкой распростра-

**Table 1. Heart rate in the populations of the RF (ESSE-RF) in 2012-2014 and in the USA (C.NHANES) in 2007-2012**  
**Таблица 1. Частота сердечных сокращений в популяциях РФ (ЭССЕ-РФ) в 2012-2014 гг. и США (C.NHANES) в 2007-2012 гг.**

Age (years) Возраст (лет)	Parameter Параметр	Men Мужчины			Women Женщины		
		ESSE-RF / ЭССЕ-РФ	C.NHANES	p	ESSE-RF / ЭССЕ-РФ	C.NHANES	p
25-34	n	2059	500		2333	517	
	HR, bpm / ЧСС, уд/мин	71.5±11.1	72.9±11.6	0.02	73.7±10.6	78.1±12.1	0.0001
35-44	n	1687	517		2509	600	
	HR, bpm / ЧСС, уд/мин	72.0±10.9	72.3±12.1	0.5	74.1±10.5	76.1±12.0	0.0001
45-54	n	2050	538		3842	553	
	HR, bpm / ЧСС, уд/мин	72.5±11.5	71.9±12.5	0.1	73.3±10.8	74.4±11.3	0.01
55-64	n	2095	490		4472	501	
	HR, bpm / ЧСС, уд/мин	72.3±11.6	71.0±12.8	0.2	73.0±11.2	73.6±11.4	0.3

This Table and Tables 2,3,4 present mean levels of HR in the groups (M±SD), level of distinctions significance between the groups (p) by the Mann-Whitney U-test and the number of cases (n) in respective age groups of men or women  
Здесь и в таблицах 2,3,4 приведены средние величины ЧСС в группах (M±SD), уровень значимости различий (p) между группами по U-критерию Манна-Уитни и число наблюдений (n) в соответствующих возрастных группах мужчин или женщин

**Table 2. Heart rates in the populations of the RF (RF-1980, 1975-1982) and the USA (NHANES II, 1976-1980)**  
**Таблица 2. Частота сердечных сокращений в популяциях РФ (РФ-1980, 1975-1982 гг.) и США (NHANES II, 1976-1980 гг.)**

Age (years) Возраст (лет)	Parameter Параметр	Men Мужчины			Women Женщины		
		RF-1980 / РФ-1980	NHANES II	p	RF-1980 / РФ-1980	NHANES II	p
25-34	n	715	95		932	120	
	HR, bpm / ЧСС, уд/мин	73.4±9.8	75.3±12.7	0.1	74.9±10.0	80.6±11.0	0.0001
35-44	n	2886	69		1431	72	
	HR, bpm / ЧСС, уд/мин	71.5±10.2	76.7±10.3	0.0001	73.3±10.2	78.3±11.9	0.0001
45-54	n	5248	90		1390	80	
	HR, bpm / ЧСС, уд/мин	71.8±10.4	77.7±12.5	0.0001	72.8±9.4	81.7±11.7	0.0001
55-64	n	1971	122		1332	138	
	HR, bpm / ЧСС, уд/мин	71.6±10.6	78.3±12.5	0.0001	73.4±9.7	81.0±13.0	0.0001

The RF-1980 combined sample included men and women, the residents of Moscow and Leningrad cities. From the sample of NHANES II residents of USA cities with a population of more than 3 million people were selected for this comparison  
Объединенная выборка РФ-1980 включает мужчин и женщин, проживавших в городах Москва и Ленинград. Из популяции NHANES II для данного сравнения отобраны жители городов США с населением более 3 млн человек

**Table 3. Heart rates in the Russian population in 1975-1982 (RF-1980) and in 2012-2014 ESSE-RF)**  
**Таблица 3. Частота сердечных сокращений в российской популяции в 1975-1982 гг. (РФ-1980) и 2012-2014 гг. (ЭССЕ-РФ)**

Age (years) Возраст (лет)	Parameter Параметр	Men Мужчины			Women Женщины		
		1975-1982	2012-2014	p	1975-1982	2012-2014	p
25-34	n	715	2059		932	2333	
	HR, bpm / ЧСС, уд/мин	73.4±9.8	71.5±11.1	0.001	74.9±10.0	73.7±10.6	0.0001
35-44	n	2886	1687		1431	2509	
	HR, bpm / ЧСС, уд/мин	71.5±10.2	72.0±10.9	0.1	73.3±10.2	74.1±10.5	0.03
45-54	n	5248	2050		1390	3842	
	HR, bpm / ЧСС, уд/мин	71.8±10.4	72.5±11.5	0.02	72.8±9.4	73.3±10.8	0.08
55-64	n	1971	2095		1332	4472	
	HR, bpm / ЧСС, уд/мин	71.6±10.6	72.3±11.6	0.04	73.4±9.7	73.0±11.2	0.01



**Table 4. Heart rates in the population of the USA in 1976-1980 (NHANES II) and in 2007-2012 (C.NHANES)**  
**Таблица 4. Частота сердечных сокращений в популяции США в 1976-1980 гг. (NHANES II)**  
**и 2007-2012 гг. (C.NHANES)**

Age (years) Возраст (лет)	Parameter Параметр	Men Мужчины			Women Женщины		
		1976-1980	2007-2012	p	1976-1980	2007-2012	p
25-34	n	901	500		1000	517	
	HR, bpm / ЧСС, уд/мин	76.4±12.2	72.9±11.6	0.0001	81.3±11.4	78.1±12.1	0.0001
35-44	n	653	517		726	600	
	HR, bpm / ЧСС, уд/мин	77.8±12.4	72.3±12.1	0.0001	82.5±12.2	76.1±12.0	0.0001
45-54	n	617	538		647	553	
	HR, bpm / ЧСС, уд/мин	78.9±12.9	71.9±12.5	0.0001	81.4±11.7	74.4±11.3	0.0001
55-64	n	1086	490		1176	501	
	HR, bpm / ЧСС, уд/мин	78.3±12.8	71.0±12.8	0.0001	81.5±12.5	73.6±11.4	0.0001

The NHANES II study used data from all observations, not just residents of large cities (in contrast to the data in Table 2)  
 В исследовании NHANES II использованы данные по всем наблюдениям, а не только по жителям крупных городов (в отличие от данных табл. 2)

Currently HR is regarded as one of the major cardiovascular risk factors, many trials have demonstrated positive correlation between HR and cardiovascular morbidity and mortality independently on other risk factors. However, disagreement between scientific data and clinical guidelines still exists [18].

Observational studies demonstrate that a lower HR has a protective effect on the cardiovascular system. On the other side, high resting HR is a mortality predictor in wide variety of population groups, that include general population, patients with coronary heart disease, hypertension, heart failure and previous myocardial infarction [19].

So, HR can be potentially useful and simply measured biomarker of general state of health. Lowering of HR in selected subgroups of population may be an effective strategy of interference aimed at diseases risk reduction and improvement of health state prognosis.

## Conclusion

Consistent outputs have been made at analysis of four large-scale samples (RF-1980, ESSE-RF, NHANES II and the Continuous NHANES) of the populations of two different countries: the RF and the USA. A total number of analyzed cases was 48974. The USA evidently loosed out to the RF in mean levels of HR in all age groups 35 years earlier. During the next 3 decades situation has been worsened as applied to the RF and distinctions with the USA have been largely smoothed over.

ненностью стрессовых состояний, тогда как США, перейдя на более высокий уровень благосостояния, максимально стремятся повышать физическую активность, что влечет снижение ЧСС – связь между высоким уровнем физической подготовки и низкой ЧСС хорошо известна [16, 17].

Хотя ЧСС в настоящее время считается одним из основных сердечно-сосудистых факторов риска, а взаимосвязь между увеличенной ЧСС и повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью независимо от других параметров риска была показана во многих исследованиях, все еще существует расхождение между научными данными и клиническими рекомендациями [18].

Наблюдательные исследования показывают, что более низкая частота пульса оказывает защитное действие на сердечно-сосудистую систему. С другой стороны, высокая ЧСС в покое является предиктором смертности у самых разных групп населения, включая общее население, пациентов с ишемической болезнью сердца, гипертензией, сердечной недостаточностью, после инфаркта миокарда [19].

Таким образом, ЧСС может быть потенциально полезным и легко измеряемым биомаркером общего состояния здоровья, а изменение ЧСС у отдельных групп населения может быть эффективной стратегией вмешательства, которая снижает риск заболеваний и улучшает прогноз в отношении здоровья.

## Закключение

Непротиворечивые выводы получены при анализе четырех крупных выборок (РФ-1980, ЭССЕ-РФ, NHANES II и Continuous NHANES) из популяций двух разных стран – РФ и США. Общее число проанализированных в настоящей работе наблюдений составило 48974.

США очевидно проигрывали РФ 35 лет назад по средним уровням ЧСС во всех возрастных группах. За последние три десятилетия ситуация в РФ ухудшилась, и различия с США в значительной степени нивелировались.

**Acknowledgements.** The authors express appreciation to the participants of the ESSE-RF study who had collected the Russian data used in the article.

Besides, our study had become possible due to free access to the data of the trials of the NHANES series provided by the National Center for Health Statistics (NCHS) of the USA. The authors of the article are responsible for analysis results, interpretations and conclusions, the NCHS responsibility is limited by the primary data.

**Disclosures.** The publication of the article was supported by Servier under the CORAXAN program, but it did not affect the authors' own opinion.

**Благодарности.** Авторы выражают признательность участникам исследования ЭССЕ-РФ, усилиями которых были собраны российские данные, использованные в этой статье.

Кроме того, настоящая работа стала возможной благодаря свободному доступу к данным исследований серии NHANES, предоставленному the National Center for Health Statistics (NCHS) США. Ответственность за результаты анализа, интерпретации и выводы лежит на авторах, ответственность NCHS ограничивается первичными данными.

**Конфликт интересов.** Публикация статьи поддержана компанией Сервье по программе поддержки КОРАКСАНА, что никак не отразилось на собственном мнении авторов.

## References / Литература

1. Hjalmarson A. Heart rate in the cardiovascular continuum: pathophysiology and clinical evidence. *Medicographia*. 2008;30(3):196-202.
2. Benetos A., Bean K. Prognostic significance of heart rate in the general population. *Medicographia*. 2002;3:194.
3. Paillard F., Tardif J.-C. Potential benefits of pure heart rate reduction. *Medicographia*. 2008;30(3):222-6.
4. Jensen M.T., Marott J.L., Allin K.H., et al. Resting heart rate is associated with cardiovascular and all-cause mortality after adjusting for inflammatory markers: the Copenhagen City Heart Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(1):102-8. doi: 10.1177/1741826710394274.
5. Berton G.S., Cordiano R., Palmieri R., et al. Heart rate during myocardial infarction: relationship with one-year global mortality in men and women. *Can J Cardiol*. 2002;18(5):495-502.
6. 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(10):967-974. doi: 10.1093/eurheartj/ehi190.
7. Davidovic G., Iric-Cupic V., Milanov S., et al. When heart goes "BOOM" to fast. Heart rate greater than 80 as mortality predictor in acute myocardial infarction. *Am J Cardiovasc Dis*. 2013;3(3):120-8.
8. Shalnova S.A., Deev A.D., Oganov R.G., et al. Pulse rate and cardiovascular mortality of men and women in Russia. Results of epidemiological studies. *Kardiologiya*. 2005;45(10):45-50. (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. *Кардиология*. 2005;45(10):45-50].
9. Hjalmarson A. Heart rate: an independent risk factor in cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2007;9(suppl F):F3-7.
10. Vazir A., Claggett B., Cheng S., et al. Association of resting heart rate and temporal changes in heart rate with outcomes in participants of the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA Cardiol*. 2018;3(3):200-6. doi: 10.1001/jamacardio.2017.4974.
11. Konstantinov V.V., Zhukovsky G.S., Timofeeva T.N., et al. Ischemic heart disease, risk factors and mortality of male population: relationship to education. *Kardiologiya*. 1996;1:37-41. (In Russ.) [Константинов В.В., Жуковский Г.С., Тимофеева Т.Н., и др. Ишемическая болезнь сердца, факторы риска и смертность среди мужского населения в связи с уровнем образования. *Кардиология*. 1996;1:37-41].
12. Shalnova S.A., Deev A.D., Shestov D.B., et al. Prognostic assessment of epidemiological characteristics of ischemic heart disease. *Kardiologiya*. 1997;9:49-54. (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д., Шестов Д.Б. Прогностическая оценка эпидемиологических характеристик ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 1997;9:49-54].
13. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2013;6:25-34. (In Russ.) [Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая Медицина*. 2013;6:25-34].
14. National Health and Nutrition Examination Survey: Questionnaires, Datasets, and Related Documentation. [cited 2018 Mar 21]. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/Default.aspx>.
15. Shalnova S., Plavinskaya S., Williams D., et al. The association of heart rate and mortality in Russian and US men aged 40-59. *Cardiovasc Risk Factors*. 1997;7(1):36-42.
16. Sandvik L., Erikssen J., Thaulow E., et al. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *N Engl J Med*. 1993;328(8):533-7. doi: 10.1056/NEJM199302253280803.
17. Emaus A., Degerstrom J., Wilsaard T., et al. Does a variation in self-reported physical activity reflect variation in objectively measured physical activity, resting heart rate, and physical fitness? Results from the Tromso study. *Scand J Public Health*. 2010;38(5 Suppl):105-18. doi: 10.1177/1403494810378919.
18. Palatini P., Julius S. Elevated heart rate: a major risk factor for cardiovascular disease. *Clin Exp Hypertens*. 2004;26(7-8):637-44.
19. Gibbons R.J., Abrams J., Chatterjee K., et al. (ACC/AHA) 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the management of patients with chronic stable angina). *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(1):159-68. doi: 10.1016/S0735-1097(02)02848-6.

### 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.

**Vladimir G. Vilkov** – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine.

**Anna V. Kapustina** – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine.

**Alexander D. Deev** – PhD (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:

**Шальнова Светлана Анатольевна** – д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины

**Вилков Владимир Галикович** – д.м.н., в.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины

**Капустина Анна Владимировна** – к.м.н., с.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины

**Деев Александр Дмитриевич** – к.ф.-м.н., руководитель лаборатории биостатистики, отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины



# Кардиопротективные свойства лизиноприла: новые возможности

Валерий Иванович Подзолков, Аида Ильгизовна Тарзиманова\*,  
Радик Габдуллович Гатаулин

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

**Цель.** Изучить изменения жесткости сосудистой стенки, сосудодвигательной функции эндотелия и появления новых случаев фибрилляции предсердий (ФП) у больных артериальной гипертензией (АГ) при длительном лечении лизиноприлом.

**Материал и методы.** В исследование включено 66 больных АГ с синусовым ритмом в возрасте от 48 до 64 лет (средний возраст  $58,4 \pm 4,2$  лет). Пациенты были рандомизированы в две группы: 1 группу составили 35 больных АГ, которые на протяжении 5-летнего наблюдения получали терапию лизиноприлом или комбинацию лизиноприла с гидрохлоротиазидом, во 2 группу (группа сравнения) включены 31 пациент, которые не получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II. Проспективное наблюдение за больными проводилось с сентября 2010 по июнь 2016 гг. и включало телефонные контакты с пациентами каждые 3 мес, ежегодное общеклиническое и лабораторно-инструментальное обследование. По результатам суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру и данных дневников пациентов проводился мониторинг новых случаев ФП.

**Результаты.** Появление новых случаев ФП за 5 лет наблюдений было отмечено у 2 (6%) больных в группе принимавших лизиноприл, и у 4 (13%) пациентов в группе сравнения ( $p=0,001$ ). Проводимая терапия лизиноприлом достоверно уменьшала появление новых случаев ФП. При проведении повторной эхокардиографии через 5 лет лечения было обнаружено, что у пациентов, принимавших лизиноприл, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ) и размер левого предсердия (ЛП) не имели достоверной динамики на протяжении 5-летнего наблюдения, в группе сравнения наблюдалось достоверное увеличение ИММ ЛЖ и размера ЛП. Назначение лизиноприла способствовало длительному сохранению сосудодвигательной функции эндотелия и предупреждало появление жесткости сосудистой стенки.

**Заключение.** При 5-летнем наблюдении за пациентами было выявлено, что длительное назначение лизиноприла достоверно уменьшало развитие новых случаев ФП. Лизиноприл обеспечивает органопroteкцию на различных этапах сердечно-сосудистого континуума, что позволяет рекомендовать его применение для первичной профилактики аритмии у больных АГ.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, лизиноприл, первичная профилактика.

**Для цитирования:** Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Гатаулин Р.Г. Кардиопротективные свойства лизиноприла: новые возможности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(3):319-323. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-319-323

## Cardioprotective Properties of Lisinopril: New Possibilities

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

**Aim.** To study the changes in the stiffness of the arterial wall, vasomotor function of the endothelium, and appearance of new cases of atrial fibrillation (AF) in patients with arterial hypertension with long-term treatment with lisinopril.

**Material and method.** 66 hypertensive patients with cardiac sinus rhythm at the age of 48-64 years (mean age  $58.4 \pm 4.2$  years) were included into the study. They were randomized into 2 groups: patients of group 1 ( $n=35$ ) were prescribed lisinopril or a combination of lisinopril with hydrochlorothiazide over the 5-year follow-up; patients of group 2 (control) did not receive angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers. The follow-up duration was from September 2010 until June 2016. It included telephone calls once every 3 months and annual clinical, instrumental and laboratory examination. The new-onset AF was identified by the 24-hour Holter ECG monitoring results and by patient symptom diaries.

**Results.** New-onset AF was registered in 2 patients (6%) in the lisinopril group and in 4 patients (13%) from the control group ( $p=0.001$ ) over the 5-year follow-up. Lisinopril significantly reduced AF incidence in hypertensive patients. The patients on lisinopril were found to have no significant changes in the left ventricular mass index and left atrial size according to echocardiography done after the 5-year follow-up whereas in the patients of control group both parameters increased significantly. Lisinopril contributed to the maintenance of endothelial vasodilator function and prevented increase in arterial wall stiffness.

**Conclusion.** Long term lisinopril treatment was found to significantly reduce the AF incidence in hypertensive patients over the 5-year follow-up. Lisinopril demonstrated organoprotective properties throughout the cardiovascular disease continuum and can be recommended for primary prevention of arrhythmia in hypertensive patients.

**Keywords:** atrial fibrillation, lisinopril, primary prevention.

**For citation:** Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I., Gataulin R.G. Cardioprotective Properties of Lisinopril: New Possibilities. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(3):319-323. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-319-323

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

Received / Поступила: 01.06.2018

Accepted / Принята в печать: 05.06.2018

Артериальная гипертензия (АГ) занимает первое место среди причин появления фибрилляции предсердий (ФП) в общей популяции [1]. Профилактика ФП становится значимой социальной проблемой в связи с развитием серьезных сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятным прогнозом для больных. В настоящее время накоплено очень много доказательств важной роли бессимптомного поражения органов-мишеней в определении сердечно-сосудистого риска у лиц с повышенным АД. Усилился интерес к исследованиям жесткости сосудистой стенки и дисфункции эндотелия.

Известно, что некоторые группы лекарственных препаратов, не обладающих непосредственными антиаритмическими свойствами, могут уменьшать появление новых случаев ФП или снижать частоту ее рецидивирования [2]. Одним из современных и перспективных направлений в первичной профилактике ФП является использование лекарственных препаратов, снижающих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [3,4]. Исследования последних лет позволяют с уверенностью утверждать, что активация ключевых компонентов РААС оказывает пагубное влияние на возбудимость предсердной ткани [10,12]. Ангиотензин II уменьшает транспорт ионов натрия внутрь клетки и инициирует активацию кальциевых каналов L-типа, тем самым изменяя порог возбудимости кардиомиоцитов предсердий, аналогичные изменения транспорта ионов кальция происходят при увеличении концентрации альдостерона [5,6]. В исследованиях *in vitro* было доказано, что увеличение ангиотензина II способствует фосфорилированию белка мембраны CX43 и изменению межклеточных связей кардиомиоцитов [7]. Нарушение межклеточного взаимодействия приводит к укорочению потенциала действия, уменьшению эффективного рефрактерного периода предсердий, снижает скорость распространения волны возбуждения по предсердиям и инициирует появление ФП.

Имеются данные об антиаритмических свойствах ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) [1,2]. Применение этих лекарственных препаратов способствует уменьшению изменения функции ионных каналов и активации медиаторов окислительного стресса, что, в конечном счете, уменьшает аритмогенное действие ангиотензина II.

Среди множества представителей класса иАПФ особого внимания заслуживает лизиноприл – один из наиболее известных и хорошо изученных препаратов этой группы с широким спектром действия и доказанными органопротективными свойствами. В настоящее время накоплено множество доказательств, подтверждающих высокую антигипертензивную эффектив-

ность лизиноприла, но имеется недостаточно данных, позволяющих однозначно рекомендовать использование лизиноприла в первичной профилактике ФП.

Цель исследования: изучить изменения жесткости сосудистой стенки, сосудодвигательной функции эндотелия и появления новых случаев ФП у больных АГ при длительном лечении лизиноприлом.

## Материал и методы

В рандомизированное неконтролируемое исследование включено 66 пациентов АГ с синусовым ритмом в возрасте от 48 до 64 лет (средний возраст  $58,4 \pm 4,2$  лет).

Критериями исключения были: симптоматическая АГ; любые формы ишемической болезни сердца; систолическая сердечная недостаточность; воспалительные заболевания сердца; пороки сердца; тяжелые заболевания почек, печени, легких; анемию; заболевания щитовидной железы; ожирение III степени; онкологические заболевания; беременность; психические заболевания; злоупотребление алкоголем; фибрилляция предсердий до включения в исследование.

Все больные подписывали письменное информированное согласие пациента согласно требованию п. 4.6.1. Приказа №136 (ОСТ 91500.14.0001-2002) Министерства Здравоохранения Российской Федерации, международным этическим требованиям ВОЗ и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации по проведению биометрических исследований на людях (1993). Проведение исследования было одобрено Локальным Комитетом по этике (протокол №05-10 от 15.07.2010).

Пациенты были рандомизированы в две группы: 1 группу составили 35 больных АГ, которые на протяжении 5-летнего наблюдения получали терапию лизиноприлом (Диротон®, «Гедеон Рихтер», Венгрия) или комбинацию лизиноприла с гидрохлоротиазидом (ГХТ) (Ко-Диротон®, «Гедеон Рихтер», Венгрия), во 2 группу (группа сравнения) включены 31 пациент с АГ, которые не получали иАПФ или БРА. Среди больных 2 группы 12 (53%) пациентов принимали амлодипин, 6 (20%) больных – комбинацию амлодипина с ГХТ, 10 (32%) пациентов – ГХТ, 3 (10%) больных – бисопролол.

Проспективное наблюдение за больными проводилось с сентября 2010 по июнь 2016 гг. (средняя продолжительность наблюдения составила  $60 \pm 3$  мес) и включало телефонные контакты с пациентами каждые 3 мес, ежегодное общеклиническое и лабораторно-инструментальное обследование: электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, эхо-кардиография (ЭХОКГ). По результатам суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру и данных дневников пациентов проводился мониторинг новых случаев ФП.



Для оценки параметров жесткости сосудистой стенки пациентам выполнялась объемная компьютерная осциллометрия плечевой артерии с помощью анализатора АПКО-8-РИЦ (ООО «Глобус», Россия). Артериальная ригидность была оценена путем анализа формы периферической пульсовой волны плечевой артерии осциллометрическим методом. Выполнялась запись обычной сфигмограммы плечевой артерии с регистрацией уровня АД, определялся индекс аугментации.

Сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали с помощью ультразвуковой пробы с реактивной гиперемией по методике D. Celermajer (1992). При отработке теста в качестве руководства применялся протокол, описанный в рекомендациях Международной рабочей группы. Использовалась цифровая ультразвуковая система SONOS 5500 Imaging System (Philips Medical Systems).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи статистического пакета Statistica 8.0 (Statsoft Inc, США) с использованием стандартных статистических методов обработки информации. Для оценки нормальности распределения предварительно проводили тест Колмогорова-Смирнова. Основные характеристики групп сравнивались с использованием критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера для порядковых переменных, t-теста для непрерывных переменных с правильным распределением и U-критерия Манна-Уитни для непрерывных переменных с неправильным распределением. Сохранение синусового ритма оценивалось с помощью метода Каплана-Майера.

**Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients**

**Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов**

Параметр	1 группа (n=35)	2 группа (n=31)	p
Возраст, лет	56,1±2,5	53,8±2,8	0,2
Мужчины, n (%)	17 (49)	14 (45)	0,3
Женщины, n (%)	18 (51)	17 (55)	
Артериальная гипертензия, n (%)			0,2
1 степени	12 (34)	11 (35)	
2 степени	16 (46)	14 (45)	
3 степени	7 (20)	6 (20)	
Продолжительность АГ, лет	5,1±1,2	6,2±0,9	0,1
Сахарный диабет, n (%)	5 (14)	4 (13)	0,2
Комбинированная антигипертензивная терапия, n (%) (лизиноприл+ГХТ или амлодипин+ГХТ)	7 (20)	6 (20)	0,3
АГ – артериальная гипертензия, ГХТ – гидрохлоротиазид			

## Результаты

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, степени повышения и продолжительности АГ, распространенности сахарного диабета.

При проведении первичной ЭХОКГ на момент включения пациентов в исследование было установлено, что все пациенты 1 и 2 групп имели нормальные значения фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Размеры левого желудочка (ЛЖ), левого предсердия (ЛП) не имели статистически значимых различий между группами. Большинство больных, включенных в исследование, имели гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), индекс массы миокарда левого желудочка был сопоставим в обеих группах (табл. 2).

При исследовании жесткости сосудистой стенки средние значения скорости пульсовой волны (СПВ), как и другие параметры, были сопоставимы в изучаемых группах (табл. 3).

При анализе изменений сосудодвигательной функции эндотелия было обнаружено, что ЭЗВД плечевой артерии в исследуемых группах находилась в пределах нормальных значений, была сопоставима, и составила в среднем  $11,5 \pm 0,2\%$  и  $11,9 \pm 0,3\%$ , соответственно.

**Table 2. Baseline echocardiography**

**Таблица 2. Исходные показатели эхокардиографии**

Показатель	1 группа (n=35)	2 группа (n=31)
ФВ ЛЖ, %	59,4±2,1	61,3±2,5
КДР ЛЖ, см	3,8±0,3	3,9±0,3
КСР ЛЖ, см	3,0±0,3	3,1±0,2
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	119,1±13,9	115,2±14,2
Передне-задний размер ЛП, см	3,6±0,2	3,4±0,2
p>0,05 для сравнения всех показателей		
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ИММ – индекс массы миокарда, ЛП – левое предсердие		

**Table 3. Baseline values of the vascular wall stiffness**

**Таблица 3. Исходные показатели жесткости сосудистой стенки**

Параметр	1 группа (n=35)	2 группа (n=31)
Скорость кровотока линейная, см/сек	34,7±9,2	35,1±8,7
Скорость пульсовой волны, см/сек	886,3±68,7	853,3±81,4
Податливость сосудистой стенки, мл/мм рт.ст.	1,46±0,2	1,58±0,3
Общее периферическое сопротивление сосудов, дин·с <sup>5</sup> /см	1156,3±113,4	1179,2±123,5
p>0,05 для сравнения всех показателей		

Появление новых случаев ФП за 5 лет наблюдений было статистически значимо чаще у больных 2 группы по сравнению с 1 группой ( $p=0,001$ ; рис. 1).

При проведении повторной ЭХОКГ через 5 лет лечения было обнаружено, что у пациентов 1 группы значения ИММ ЛЖ статистически значимо не изменились. У больных 2 группы сравнения ИММ ЛЖ статистически значимо увеличился с  $115,2 \pm 14,2$  г/м<sup>2</sup> до  $132,4 \pm 12,5$  г/м<sup>2</sup> ( $p=0,003$ ). В 1 группе размер ЛП не имел статистически значимой динамики на протяжении 5-летнего периода наблюдения, а во 2 группе наблюдалось его увеличение ( $p=0,02$ ; рис. 2).

При проведении повторной оценки показателей жесткости сосудистой стенки через 5 лет лечения статистически значимых изменений СПВ и общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) у больных 1 группы обнаружено не было. В группе

сравнения наблюдался статистически значимый рост показателей СПВ и ОПСС (рис. 3).

Повторное исследование сосудодвигательной функции эндотелия, проведенное пациентам через 5 лет, обнаружило статистически значимое уменьшение ЭЗВД плечевой артерии в группе сравнения с  $11,9 \pm 0,3\%$  до  $5,8 \pm 0,5\%$  ( $p=0,005$ ), что свидетельствует о развитии у больных 2 группы эндотелиальной дисфункции. ЭЗВД плечевой артерии в 1 группе несколько уменьшилась с  $11,5 \pm 0,2\%$  до  $10,1 \pm 0,3\%$  ( $p>0,05$ ).

## Обсуждение

Вопрос об эффективности первичной и вторичной профилактики ФП при применении дополнительной терапии препаратами, не обладающими прямым антиаритмическими свойствами, остается предметом дискуссий. Среди множества клинических исследований, изучавших влияние дополнительной терапии на развитие и прогрессирование аритмии, имеются как положительные, так и отрицательные результаты.

Из 6 наиболее масштабных клинических исследований, оценивавших первичную профилактику ФП у больных АГ, только в двух исследованиях LIFE (Losartan Intervention For End point Reduction in Hypertension) [8] и VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation) [9] было обнаружено статистически значимое снижение новых случаев ФП при назначении БРА. В остальных исследованиях – CAPP (Captopril Prevention Project), STOP-2 (Swedish Trial in Old Patients With Hypertension-2), HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) и TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease) статистически значимых отличий в частоте появления новых случаев ФП при приеме иАПФ или БРА выявлено не было [10–13].

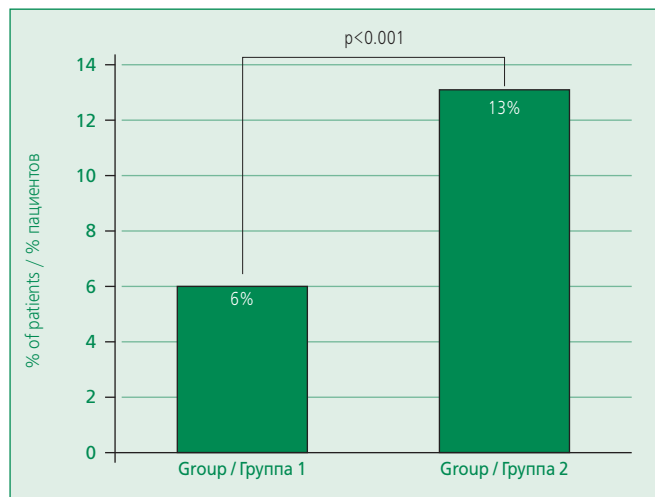


Figure 1. New cases of atrial fibrillation in patients of groups 1 and 2

Рисунок 1. Новые случаи ФП у пациентов 1 и 2 групп

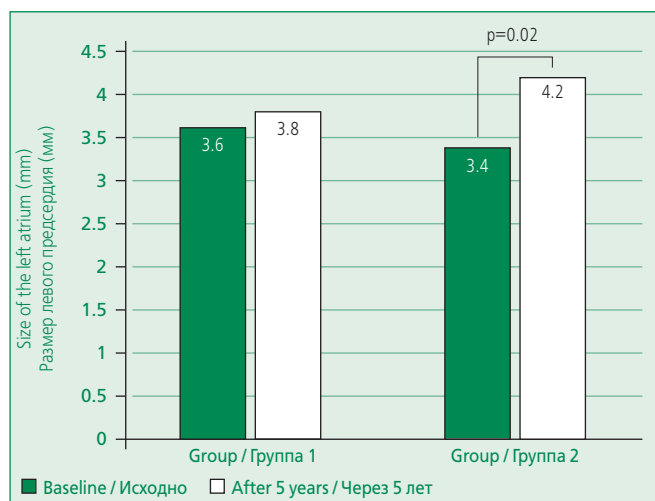


Figure 2. Change in the size of the left atrium in 1 and 2 groups

Рисунок 2. Динамика размера ЛП у пациентов 1 и 2 групп

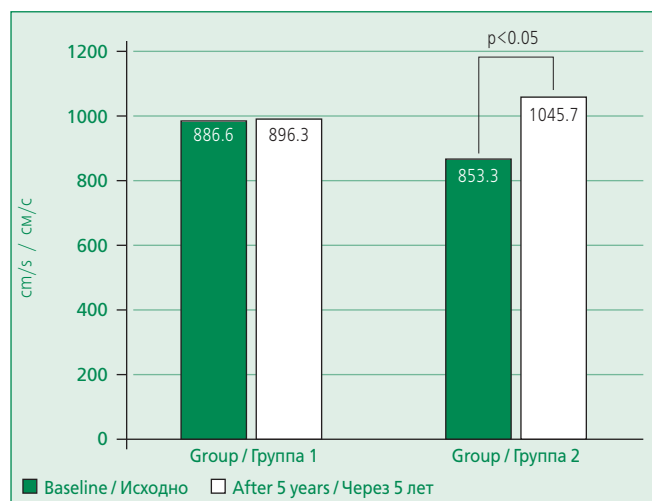


Figure 3. Change in pulse wave velocity in patients of groups 1 and 2

Рисунок 3. Динамика СПВ у пациентов 1 и 2 групп



Несмотря на противоречивые результаты выполненных исследований, различия в эффективности проводимого лечения можно объяснить существенными изменениями в выборке пациентов. В исследовании LIFE были включены больные с ГЛЖ, а исследования CAPP, STOP-2, HOPE и TRANSCEND проводились на общей популяции больных. По всей видимости, низкий протекторный эффект иАПФ в первичной профилактике ФП в исследованиях CAPP и STOP-2 может быть связан с отсутствием субстрата лечения у больных без ГЛЖ, так как структурное ремоделирование предсердий наиболее значимо при выраженной ГЛЖ. Поэтому, назначение иАПФ и БРА для первичной профилактики ФП наиболее оправдано у больных АГ с ГЛЖ. Антиаритмический эффект этих препаратов зависит от выраженности органических изменений миокарда и опосредован их органопротективными свойствами.

В нашей работе при продолжительном наблюдении за пациентами было показано, что длительный прием лизиноприла статистически значимо уменьшил появление новых случаев ФП у пациентов АГ. Одним из наиболее простых объяснений можно назвать выраженное кардиопротективное свойство этого препарата. Лизиноприл стал одним из первых иАПФ, для которого была доказана способность уменьшать ГЛЖ. В исследовании SAMPLE длительный прием лизиноприла в дозе 20 мг/сут у больных АГ с ГЛЖ приводил к уменьшению ИММ ЛЖ на 15,8% [14]. В исследовании ELVERA (Effects of amlodipine and lisinopril on Left Ventricular mass) изучалось влияние лизиноприла и

амлодипина на массу миокарда и диастолическую функцию левого желудочка у пожилых больных АГ [15]. Авторы сделали вывод, что лизиноприл статистически значимо уменьшает ГЛЖ.

Следует отметить появление дополнительных кардиопротективных эффектов лизиноприла, которые связаны с возможностью уменьшать появление дисфункции эндотелия и жесткости сосудистой стенки, что и определяет его позитивную роль в первичной профилактике ФП. В нашей работе было показано, что назначение лизиноприла способствовало длительному сохранению сосудодвигательной функции эндотелия и предупреждало появление ригидности сосудистой стенки.

## Закключение

Таким образом, при 5-летнем наблюдении за пациентами было выявлено, что длительное назначение лизиноприла статистически значимо уменьшало развитие новых случаев ФП. Лизиноприл обеспечивает органопротекцию на различных этапах сердечно-сосудистого континуума, что позволяет рекомендовать его применение для первичной профилактики аритмии у больных АГ.

**Конфликт интересов.** Помощь в публикации статьи оказана ОАО «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.

## References / Литература

1. Lip G.Y., Tse H.F., Lane D.A. Atrial fibrillation. *Lancet*. 2012;379:648-61. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61514-6.
2. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
3. Oudot A., Vergely C., Ecmont-Laubriet A., et al. Angiotensin II activates NADPH oxidase in isolated rat hearts subjected to ischaemia-reperfusion. *Eur J Pharmacol*. 2003;462:145-54. doi: 10.1016/S0014-2999(03)01315-3.
4. Kaibara M., Mitarai S., Yano K., et al. Involvement of Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> antiporter in regulation of L-type Ca<sup>2+</sup> channel current by angiotensin II in rabbit ventricular myocytes. *Circ Res*. 1994;75:1121-5. doi: 10.1161/01.RES.75.6.1121.
5. Benitah J.P., Vassort G. Aldosterone upregulates Ca<sup>2+</sup> current in adult rat cardiomyocytes. *Circ Res*. 1999;85:1139-45. doi: 10.1161/01.RES.85.12.1139.
6. Shang L.L., Sanyal S., Pfahnl A.E., et al. NF-κB-dependent transcriptional regulation of the cardiac *scn5a* sodium channel by angiotensin II. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2008;294:C372-92007. doi: 10.1152/ajpcell.00186.2007.
7. Kasi V.S., Xiao H.D., Shang L.L., et al. Cardiac-restricted angiotensin-converting enzyme overexpression causes conduction defects and connexin dysregulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293:H182-H192. doi: 10.1152/ajpheart.00684.2006.
8. Wachtell K., Lehto M., Gerds E., et al. Angiotensin II receptorblockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention for End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:712-19. doi: 10.1016/j.jacc.2004.10.068.
9. Schmieder R.E., Kjeldsen S.E., Julius S., et al. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens*. 2008;26:403-11. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f35c67.
10. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L., et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*. 1999;353:611-6. doi: 10.1016/S0140-6736(98)05012-0.
11. Hansson L., Lindholm L.H., Ekblom T., et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients With Hypertension-2 study. *Lancet*. 1999;354:1751-6. doi: 10.1016/S0140-6736(99)10327-1.
12. Salehian O., Healey J., Stambler B., et al. Impact of ramipril on the incidence of atrial fibrillation: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation study. *Am Heart J*. 2007;154:448-53. doi: 10.1016/j.ahj.2007.04.062.
13. Yusuf S., Teo K., Anderson C., et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1174-83. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61242-8.
14. Mancia G., Zanchetti A. et al. Study on monitoring of blood pressure and lisinopril evaluation. *Circulation*. 1997; 95(6):1464-70. doi: 10.1161/01.CIR.95.6.1464.
15. Terpsstra 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.

### About the Authors:

**Valery I. Podzolkov** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University  
**Aida I. Tarzimanova** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University  
**Radik G. Gataulin** – MD, Resident, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University

### Сведения об авторах:

**Подзолков Валерий Иванович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии №2, Сеченовский Университет  
**Тарзиманова Аида Ильгизовна** – к.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии №2, Сеченовский Университет  
**Гатаулин Радик Габдуллович** – ординатор, кафедра факультетской терапии №2, Сеченовский Университет

# Роль шкалы SYNTAX Score в стратификации внутрибольничного риска сердечно-сосудистых осложнений и летальности у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Дмитрий Борисович Немик<sup>1,2\*</sup>, Геннадий Васильевич Матюшин<sup>1</sup>,  
Сергей Александрович Устюгов<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Краевая клиническая больница. Россия, 660022, Красноярск, Партизана Железняка, 3а

Летальность больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) зависит от множества факторов. В условиях своевременной транспортировки больного в центр чрескожного коронарного вмешательства одним из таких факторов является тяжесть поражения коронарного русла. В клинической практике наиболее частым методом оценки такого поражения является балльная оценка по шкале SYNTAX Score.

**Цель.** Изучить влияние оценки по ангиографической шкале SYNTAX Score на госпитальные осложнения и летальность у больных ИМпST.

**Материал и методы.** Проведено одноцентровое наблюдательное ретроспективное исследование. Проанализирована медицинская документация 816 случаев лечения пациентов с ИМпST в первые 6 ч от начала симптоматики. Всем больным была проведена реперфузионная терапия (первичное чрескожное коронарное вмешательство или фармакоинвазивная стратегия (ФИС)) с оценкой индекса SYNTAX Score до вмешательства. Основная группа (индекс SYNTAX Score  $\leq 22$  баллов) и группа сравнения (индекс SYNTAX Score  $> 22$  баллов) были сопоставимы по клиническим характеристикам и временным задержкам.

**Результаты.** Увеличение индекса SYNTAX Score  $> 22$  баллов являлось независимым предиктором госпитальных осложнений и летальности (4,9% при SYNTAX Score  $\leq 22$  баллов и 21,9%  $> 22$  баллов). Группа с высоким индексом SYNTAX Score была старше, имела большую долю курящих (46,8% против 36,1%;  $p=0,015$ ) и лиц, ранее перенесших ИМ (38,5% против 20,6%;  $p<0,001$ ), им реже проводилась ФИС (33,3% против 45,7%;  $p=0,017$ ). Тем не менее, при многофакторном анализе исходные клинические данные больных влияли на госпитальный прогноз, в первую очередь, у больных с SYNTAX Score  $\leq 22$  баллов. Группа с более тяжелым поражением коронарного русла была представлена больными с частым развитием отека легких, кардиогенного шока и фибрилляции желудочков. Кардиальные осложнения в этой группе больных в меньшей степени зависели от исходных характеристик. Сильные корреляции баллов по SYNTAX Score были обнаружены с фракцией выброса левого желудочка ( $r=-0,156$ ;  $p<0,001$ ), количеством имплантированных стентов ( $r=0,226$ ;  $p<0,001$ ), а также с осложнениями и летальностью. Частота геморрагических осложнений не зависела от тяжести поражения коронарного русла.

**Заключение.** С нашей точки зрения использование шкалы SYNTAX Score в клинической практике обоснованно и целесообразно. Стратификация больных высокого риска при ИМпST и проведении первичной ангиографии на основании шкалы SYNTAX Score обладает высокой прогностической ценностью.

**Ключевые слова:** тромболитическая терапия, острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, чрескожное коронарное вмешательство, фармакоинвазивная стратегия, шкала SYNTAX Score.

**Для цитирования:** Немик Д.Б., Матюшин Г.В., Устюгов С.А. Роль шкалы SYNTAX Score в стратификации внутрибольничного риска сердечно-сосудистых осложнений и летальности у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(3):324-329. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-324-329

## Role of SYNTAX Score Scale in the Stratification of the Nosocomial Risk of Cardiovascular Complications and Lethality in Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction

Dmitry B. Nemik<sup>1,2\*</sup>, Gennady V. Matyushin<sup>1</sup>, Sergey A. Ustyugov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenevsky  
Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

<sup>2</sup> Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital  
Partizana Zheleznyaka ul. 3a, Krasnoyarsk, 660097 Russia

The lethality of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation (STEMI) depends on many factors. In conditions of timely transportation of the patient to the center of percutaneous coronary intervention one of these factors is the severity of the coronary bed lesion. In clinical practice, the most common method of assessing such lesions is the SYNTAX Score scale.

**Aim.** To study the impact of the assessment by angiographic SYNTAX Score scale on in-hospital complications and lethality in patients with STEMI.

**Material and methods.** The single-center observational retrospective study was performed. The medical data of 816 cases of treatment of patients with STEMI in the first 6 hours from the onset of symptoms were analyzed. All patients underwent reperfusion therapy (primary percutaneous coronary intervention or pharmacoinvasive strategy (FIS)) with assessment of the SYNTAX Score index prior to intervention. The main group (SYNTAX Score  $\leq 22$  points) and the comparison group (SYNTAX Score index  $> 22$  points) were comparable in terms of clinical characteristics and time delays.

**Results.** An increase in the SYNTAX Score more than 22 points was an independent predictor of hospital complications and lethality (4.9% for SYNTAX Score  $\leq 22$  points and 21.9% – for  $> 22$  points). The group with a high SYNTAX index was older, had a higher proportion of smokers (46.8% vs 36.1%,  $p=0.015$ ) and patients with myocardial infarction history (38.5% vs 20.6%,  $p<0.001$ ), fewer patients to whom the FIS was applied (33.3% vs 45.7%;  $p=0.017$ ). Nevertheless, in multivariate analysis, the initial clinical data of patients influenced the hospital prognosis, first of all in patients with SYNTAX Score  $\leq 22$  points. The group with a more severe lesion of the coronary bed was represented by patients with frequent development of pulmonary edema, cardiogenic shock and ventricular fibrillation. Cardiac complications in this group of patients were less dependent on the initial characteristics. Strong SYNTAX Score correlations were found with left ventricular ejection fraction ( $r=-0.156$ ,  $p<0.001$ ), the number of implanted stents ( $r=0.226$ ,  $p<0.001$ ), and with complications and lethality. The frequency of hemorrhagic complications did not depend on the severity of the coronary bed lesion.



**Conclusion.** The use of the SYNTAX Score scale in clinical practice is scientifically grounded and advisable. Stratification of high-risk patients with STEMI during primary angiography based on the SYNTAX Score scale has a high prognostic value.

**Keywords:** thrombolytic therapy, acute myocardial infarction with ST-segment elevation, percutaneous coronary intervention, pharmacoinvasive strategy, SYNTAX Score scale.

**For citation:** Nemik D.B., Matyushin G.V., Ustyugov S.A. Role of SYNTAX Score Scale in the Stratification of the Nosocomial Risk of Cardiovascular Complications and Lethality in Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2018;14(3):324-329. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-324-329

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

Received / Поступила: 01.10.2017

Accepted / Принята в печать: 30.01.2018

Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) является одним из социально значимых заболеваний. Летальность от ИМпST значительно варьирует в зависимости от исходных клинических характеристик пациента, сроков до проведения реперфузии инфаркт-зависимой артерии, доступности центра чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), а также опыта специалистов этого центра.

Функционирование организованной сети оказания помощи пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС), ориентированной на современные подходы в диагностике и лечении, позволяет снизить летальность от ИМпST до 4-5% [1]. Большинство больных с ИМпST в условиях функционирования центра ЧКВ погибает уже после проведения коронарного вмешательства [2].

Таким образом, значение приобретают маркеры высокого риска госпитальных осложнений и летальности после проведенного оперативного лечения. Если до ЧКВ определяющими факторами являются клинические характеристики (пол, возраст, тяжесть острой сердечной недостаточности и др.), а также время до проведения реперфузии, то после проведенного вмешательства на инфаркт-зависимой артерии решающее значение приобретают критерии тяжести поражения коронарного русла и результаты проведенного хирургического лечения [3-6].

С целью стратификации риска развития серьезных кардиальных событий (MACE, англ. – major adverse cardiac events) создано несколько шкал. К одной из наиболее изученных и используемых на практике относится шкала SYNTAX Score, которая количественно оценивает анатомические особенности коронарных артерий. Шкала SYNTAX Score была разработана и валидизирована в исследовании SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery). С помощью данной шкалы удалось продемонстрировать преимущество аортокоронарного шунтирования (АКШ) при высокой (>32) балльной оценке, и сопоставимые результаты ЧКВ и АКШ при меньшем значении [7,8]. Тем не менее, большинство исследований, использовавших SYNTAX Score, проведено в по-

пуляции больных со стабильными формами ишемической болезни сердца (ИБС) [9,10].

Первые попытки использования шкалы SYNTAX Score в более «узкой» целевой группе при ИМпST были направлены на выявление пациентов с высоким риском осложнений при ЧКВ и изменение стратегии лечения в пользу экстренного АКШ [11]. Тем не менее, экстренное АКШ в большинстве ангиографических центров при ИМпST в настоящее время является доступным видом лечения только при развитии механических осложнений ИМ или ЧКВ [12,13]. Роль определения индекса SYNTAX Score при ИМпST до последнего времени остается не определенной, и в реальной клинической практике используется лишь в небольшом количестве центров ЧКВ [14,15].

В нашей работе приведен результат наблюдения за пациентами с ИМпST после проведенной реперфузионной терапии, и оценена роль шкалы SYNTAX Score в исходах лечения таких больных.

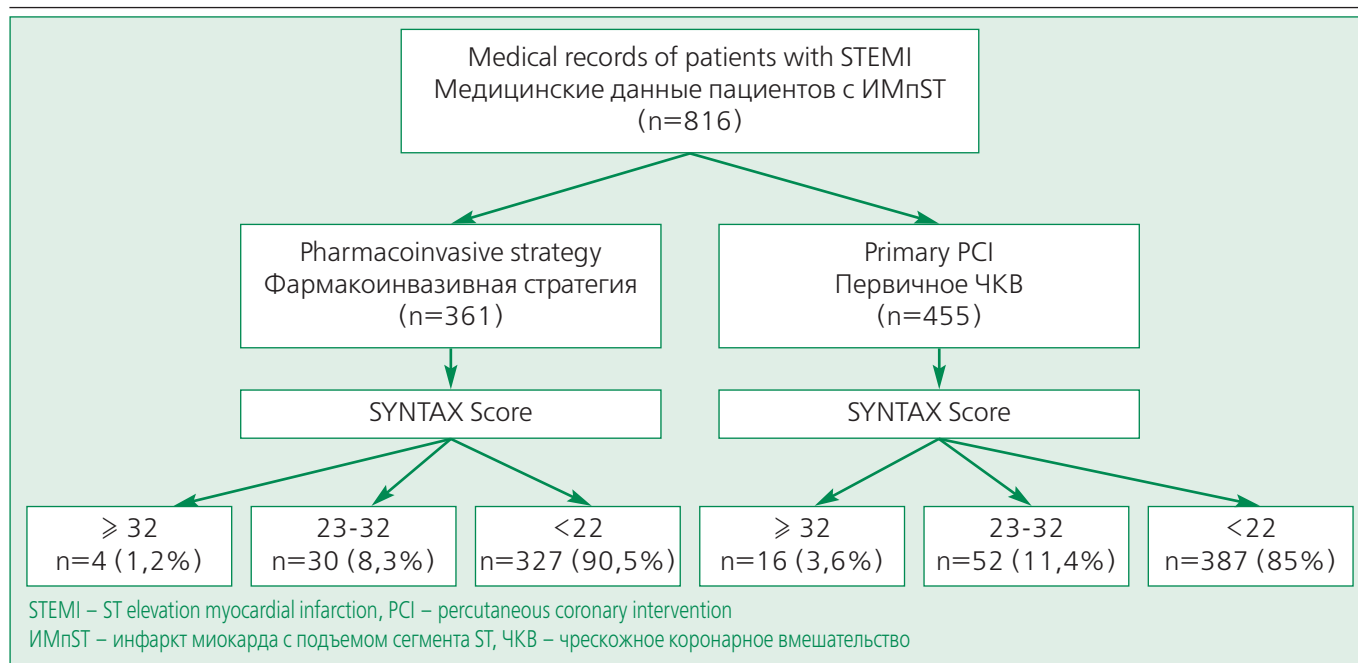
Цель: изучить влияние оценки по шкале SYNTAX Score на госпитальные осложнения и летальность у больных с ИМпST.

## Материал и методы

Проведено одноцентровое наблюдательное ретроспективное исследование реперфузионного лечения ИМпST. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом, все больные подписывали добровольное информированное согласие.

Объектом исследования стали данные медицинской документации 816 пациентов с ИМпST (госпитализированы в региональный сосудистый центр г. Красноярск с 2010 по 2012 гг.). Не включались данные больных, умерших на этапе до проведения коронарографии или отказавшихся от проведения коронарного вмешательства.

Критерии включения: верифицированный ИМпST; давность от начала симптомов <6 ч; наличие оцениваемых данных в медицинской документации (в том числе, возможность ретроспективно оценить SYNTAX Score); проведение коронароангиографии в течение



**Figure 1. Scheme of the study**

**Рисунок 1. Схема исследования**

первых 6 ч от начала симптомов; согласие на участие в исследовании.

Схема исследования представлена на рис. 1.

Первичный медицинский контакт определялся с момента контакта пациента с врачом (фельдшером) скорой медицинской помощи. Первичная ЭКГ проведена спустя 10 мин от первичного контакта. Всем больным была проведена реперфузионная терапия [первичное ЧКВ или фармакоинвазивная стратегия лечения (ФИС)].

При ФИС догоспитальный тромболизис проводился тканевым активатором плазминогена (тенектеплаза) в виде однократного внутривенного болюса в весозависимой дозировке. Тромболитическая терапия (ТЛТ) проводилась врачом бригады скорой медицинской помощи. После проведения ТЛТ пациенты транспортировались в центр ЧКВ для проведения коронароангиографии.

После поступления пациента в центр ЧКВ проводилась повторная интерпретация ЭКГ и клинического статуса. Медиана времени от тромболизиса до повторной оценки ЭКГ составила 71 (25%; 75%) мин. Критерии эффективности тромболитической терапии по ЭКГ достигнуты у 48% больных. В данной группе коронарное вмешательство было отложено на срок от 3 до 6 ч. 52% пациентов при ФИС транспортировались из приемного отделения непосредственно в ангиолабораторию, данный подход объясним относительно ранним поступлением пациентов в центр ЧКВ, в связи с чем на момент поступления пациента в приемный покой время после тромболизиса не превышало 90 мин, и оценить эффективность ТЛТ в таких условиях не представлялось возможным. В дальнейшем это позволило сократить

время до ангиопластики в группе пациентов с сохраняющимся тромбозом инфаркт-зависимой артерии. Дополнительно проведена ангиографическая оценка эффективности ТЛТ. Совокупная оценка ЭКГ и ангиографических критериев реперфузии составила 64%.

Имплантация стента потребовалась 404 пациентам при первичном ЧКВ, и 314 пациентам при ФИС, что составило 88,8% и 87% от общего числа ангиографий, соответственно. В ряде случаев проведение коронароангиографии не заканчивалось имплантацией стента (98 случаев). В данную группу попали пациенты с проведением ангиопластики без стентирования, а также отсутствием показаний или технической невозможностью имплантации стента в инфаркт-зависимой артерии. Летальность при этом не зависела от вида реперфузионной терапии (8,6% при первичном ЧКВ и 5,1% – при ФИС;  $p=0,439$ ).

Пациенты получали стандартную терапию ИМпСТ, включавшую антикоагулянты, ингибиторы P2Y<sub>12</sub>, препараты ацетилсалициловой кислоты, статины, ингибиторы АПФ и бета-адреноблокаторы при отсутствии противопоказаний.

На основании протоколов и архивных записей коронароангиографии проведена оценка тяжести поражения коронарного русла по шкале SYNTAX Score. Расчет проводился с использованием online-калькулятора (<http://www.syntaxscore.com/>).

В соответствии с оценкой по шкале SYNTAX Score исходно пациенты были разделены на 3 группы. Из 816 больных 714 пациентов (87,4%) имело балл по SYNTAX Score <23, 82 пациента (10,1%) – от 23 до 32, и 20 (2,5%) – >32 баллов. Между 2-й (SYNTAX



Table 1. General characteristics of patients, type of reperfusion therapy and its time characteristics (n=816)

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, вида реперфузионной терапии и временные характеристики (n=816)

Параметр	SYNTAX Score ≤22 баллов (n=714)	SYNTAX Score >22 баллов (n=102)	p
Пожилый возраст (60-74 лет), n (%)	284 (39,8)	38 (37,3)	0,364
Старческий возраст (>75 лет), n (%)	131 (18,3)	35 (34,3)	0,001
Женщины, n (%)	219 (30,7)	44 (43,1)	0,362
Гипертоническая болезнь, n (%)	347 (80,7)	71 (91,0)	0,028
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	88 (20,6)	30 (38,5)	0,001
ОНМК в анамнезе, n (%)	34 (7,9)	7 (9,0)	0,755
Сахарный диабет, n (%)	124 (24,4)	18 (21,4)	0,553
Курение (в настоящее время), n (%)	164 (36,1)	169 (46,8)	0,015
ХСН (выше II ФК по NYHA), n (%)	158 (36,8)	33 (42,3)	0,358
Индекс массы тела >35 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	19 (4,1)	13 (3,6)	0,836
<b>Лечебные/диагностические характеристики</b>			
Первичное ЧКВ, n (%)	388 (54,3)	67 (66,7)	0,018
ФИС, n (%)	326 (45,7)	35 (33,3)	0,017
«ПМК – ЧКВ», мин	170	145	0,156
«симптом – старт реперфузионной терапии», мин*	115	132	0,222
Передняя локализация ИМ, n (%)	224 (31,4)	41 (40,2)	0,105
Наличие зубца Q на ЭКГ, n (%)	329 (46,1)	64 (62,7)	0,002
Имплантация ≥3 стентов, n (%)	28 (4,8)	17 (22,1)	0,001

\*При ФИС начало ТЛТ, при первичном ЧКВ – до процедуры ЧКВ  
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФИС – фармакоинвазивная стратегия, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ПМК – первичный медицинский контакт, ИМ – инфаркт миокарда

Score 23-32 балла) и 3-й группой (> 32 баллов) статистически значимых различий по клиническим исходам получено не было (p=0,67). Это позволило объединить пациентов с балльной оценкой > 22 балла (n=102) в одну группу.

**Статистический анализ.** При оценке и сравнении количественных характеристик, имеющих нормальное распределение, использовался t-критерий (критерий Стьюдента) для независимых выборок. Для количественных характеристик, имеющих ненормальное распределение, применялся критерий Манна-Уитни. В качестве уровня статистической значимости использовалась величина p<0,05. Для описания величины коэффициента корреляции R использовалась следующая градация: до 0,2 – очень слабая корреляция; до 0,5 – слабая корреляция; до 0,7 – средняя корреляция; до 0,9 – высокая корреляция; свыше 0,9 – очень высокая корреляция. Многофакторный анализ проводился с использованием интеллектуального анализа данных методом Data mining. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистического пакета SPSS Statistics, версия 20,0 (IBM, США).

## Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов в группах представлена в табл. 1.

У пациентов старческого возраста SYNTAX Score более 22 баллов отмечен в 34,3% случаев. Достигнув

старческого возраста, мужчины и женщины в равной степени могли иметь тяжелое поражение коронарных артерий. Гендерных различий между группами выявлено не было.

Ранее перенесенный ИМ, гипертоническая болезнь, а также курение в настоящее время ассоциировались с увеличением балльной оценки по шкале SYNTAX Score (табл. 1). По остальным характеристикам группы были однородны.

При лечении ИМпСТ в клинической практике в равной степени может использоваться первичное ЧКВ и ФИС. Индекс SYNTAX Score может иметь разное влияние на прогноз в зависимости от вида проведенной реперфузии. Время от симптомов ИМ до реперфузии также является основополагающим показателем госпитального прогноза. В связи с этим мы сравнили группы в зависимости от временных характеристик и вида реперфузионной терапии (табл. 1).

Летальность при SYNTAX Score <23 баллов составила 4,9% (n=35), в группе от 23 до 32 баллов – 20,7% (n=17), и 25% – в группе > 32 баллов (n=5; p=0,001). Между 2 и 3 группой статистически значимых различий выявлено не было (p=0,67). Это позволило заключить, что пороговое значение SYNTAX Score > 22 баллов является предиктором госпитальной летальности (21,9%) в сравнении с уровнем <23 баллов (4,9%; p=0,001).

При проведении многофакторного анализа нами было выявлено, что при низком индексе SYNTAX Score

**Table 2. Correlations of SYNTAX Score and features of ST-elevation myocardial infarction in the hospital period**  
**Таблица 2. Корреляции индекса SYNTAX Score и особенностей течения ИМпСТ в госпитальном периоде**

Параметр 1	Параметр 2	Коэффициент корреляции Спирмена (r)	Статистическая значимость корреляции (p)
Балл по SYNTAX Score	Количество стентов	0,226	0,001
	Фракция выброса	-0,156	0,001
	Фибрилляция желудочков	0,145	0,001
	Кардиогенный шок	0,194	0,001
	Отек легких	0,164	0,001
	Летальность	0,214	0,001

**Table 3. The effect of the SYNTAX Score index on the incidence of hospital-related complications in STEMI**  
**Таблица 3. Влияние индекса SYNTAX Score на частоту осложнений госпитального периода при ИМпСТ**

Параметр	SYNTAX Score ≤ 22 баллов (n=714)	SYNTAX Score > 22 баллов (n=102)	ОШ (95% ДИ)	p
Отек легких, n (%)	5 (0,7)	8 (7,8)	12,06 (3,86-37,65)	0,001
Кардиогенный шок, n (%)	24 (3,4)	16 (15,7)	5,34 (2,76-10,46)	0,001
Фибрилляция желудочков, n (%)	27 (3,8)	14 (13,7)	4,04 (2,04-8,01)	0,001
Большие кровотечения (в т.ч. фатальные), n (%)	8 (1,1)	2 (2)	3,29 (0,38-28,00)	0,274

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

летальность, в первую очередь, зависела от возраста пациента (возрастала у пациентов > 75 лет – 13,8%, а в группе < 75 лет составила 2,8%;  $p=0,0001$ ). Группа с высоким индексом SYNTAX Score в меньшей степени зависела от исходных клинических характеристик.

Индекс SYNTAX Score влиял на летальность через увеличение частоты осложнений госпитального периода ИМпСТ. Вне зависимости от вида реперфузионной стратегии в нашем наблюдении были обнаружены сильные корреляции высокого балла по SYNTAX Score с количеством имплантированных стентов, фракцией выброса, осложнениями и исходом (табл. 2).

Важно отметить, что, несмотря на степень поражения коронарных артерий, рецидив ИМ встречался в 1,4% случаев при SYNTAX Score < 22 баллов, и не регистрировался при более тяжелом поражении ( $p=0,229$ ).

Представленные данные больных с высоким SYNTAX Score характеризовались 12-кратным повышением относительного риска отека легких, 5-кратным увеличением риска кардиогенного шока, и в 4 раза чаще встречалась фибрилляция желудочков (табл. 3).

Проводимая реперфузионная и последующая антитромботическая терапия сопровождалась относительно низкой частотой крупных кровотечений, и не зависела от тяжести поражения коронарного русла в сравнении с частотой развития кардиальных событий.

## Обсуждение

Актуальна проблематика стратификации риска больных с ИМпСТ, основанная на принципах доказательной медицины [16-18]. Привычный подход к оценке риска, основанного на достижении оптимального времени до реперфузии инфаркт-зависимой артерии, теряет спе-

цифичность при активно функционирующей сети ЧКВ (всем пациентам проводится реперфузия в оптимальном «терапевтическом окне») [19]. Приведенный анализ изучил влияние одной из шкал оценки тяжести поражения коронарного русла на внутрибольничную летальность в условиях реальной клинической практики и своевременно проведенной реперфузионной терапии. Индекс SYNTAX Score был выбран как валидизированный критерий оценки, поскольку хорошо изучен в литературе применительно к чрескожному коронарному вмешательству и коронарному шунтированию при ИМпСТ [7,22]. Практической значимостью нашего анализа может стать необходимость переоценки значимости индекса SYNTAX Score и проводимого лечения в группе больных с высоким баллом по SYNTAX Score [20-22].

По нашим данным, больные старческого возраста, курильщики и ранее перенесшие ИМ чаще имеют индекс SYNTAX Score > 22 баллов. Совершенно логичным выглядит в 2 раза большая встречаемость пациентов старческого возраста в группе высокого индекса SYNTAX Score, без достоверных различий в других возрастных группах.

Эффективная ТЛТ в формате ФИС также приводит к снижению этого показателя к моменту проведения коронарографии. Тем не менее, проведенный многофакторный анализ позволил выявить, что тяжесть поражения коронарного русла по шкале SYNTAX Score имела высокую корреляцию с внутрибольничной летальностью и частотой осложнений при ИМпСТ независимо от исходных клинических и временных характеристик, а также реперфузионной стратегии.

Частота неблагоприятных событий не отличалась у пациентов со средним (23-32 балла) или тяжелым



(≥32 баллов) поражением коронарных артерий. В большинстве зарубежных исследований при оценке прогностической роли шкалы SYNTAX Score также выделяют только 1 пороговый уровень (22 балла) [4].

Ведущими зарубежными экспертами предлагается оценивать шкалу SYNTAX Score с учетом клинических характеристик (т.н. клинический SYNTAX Score) [23]. Мы показали, что такая шкала может иметь особое прикладное значение у пациентов с низким SYNTAX Score.

Таким образом, стратификация больных высокого риска при ИМпСТ и проведении первичной ангиографии на основании шкалы SYNTAX Score может обладать высокой прогностической ценностью. Изменение тактики лечения, основанной на выявлении больных высокого риска, может сопровождаться лучшим клиническим исходом, но требует дальнейшего изучения в клинических исследованиях.

## References / Литература

1. Belenkov I.N., Samko A.N., Batyraliev T.A., Pershukov I.V. Coronary angioplasty: view through 30 years. *Kardiologiya*. 2007;47(9):4-14. (In Russ.) [Беленков И.Н., Самко А.Н., Батыралиев Т.А., Першуков И.Н. Коронарная ангиопластика: спустя 30 лет. *Кардиология*. 2007;47(9):4-14].
2. Armstrong P.W., Gershlick A.H., Goldstein P., et al. STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2013;368(15):1379-87. doi: 10.1056/NEJMoa1301092.
3. Campos C.M., Garcia-Garcia H.M., van Klaveren D., et al. Validity of SYNTAX score II for risk stratification of percutaneous coronary interventions: A patient-level pooled analysis of 5,433 patients enrolled in contemporary coronary stent trials. *Int J Cardiol*. 2015;187:111-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.248.
4. Ayca B., Akin F., Celik O., et al. Does SYNTAX score predict in-hospital outcomes in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention? *Kardiologiya*. 2014;72(9):806-13. doi: 10.5603/KP.a2014.0064.
5. Yang C.H., Hsieh M.J., Chen C.C., et al. SYNTAX score: an independent predictor of long-term cardiac mortality in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2012;23(7):445-9.
6. Mack M., Baumgarten H., Lytle B. Why surgery won the SYNTAX trial and why it matters. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152(5):1237-40. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.04.083.
7. Watkins S., Oldroyd K.G., Preda I., et al. Five-year outcomes of staged percutaneous coronary intervention in the SYNTAX study. *EuroIntervention*. 2015;10:1402-8. doi: 10.4244/EIJV10I12A244.
8. Cubero-Gallego H., Romaguera R., Ariza-Sole A., et al. Revascularization strategies in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel coronary artery disease: urgent or staged? *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7(2):82-5. doi: 10.21037/cdt.2017.01.15.
9. Magro M., Nauta S., Simsek C., et al. Value of the SYNTAX Score in patients treated by primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction: The MI SYNTAX Score study. *Am Heart J*. 2011;161(4):771-81. doi: 10.1016/j.ahj.2011.01.004.
10. Fokkema M.L., Wieringa W.G., van der Horst I.C., et al. Quantitative analysis of the impact of total ischemic time on myocardial perfusion and clinical outcome in patients with ST elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2011;108:1536-41. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.07.010.
11. Brown A.J., McCormick L.M., Gajendragadkar P.R., et al. Initial SYNTAX Score predicts major adverse cardiac events after primary percutaneous coronary intervention. *Angiology*. 2014;65(5):408-12. doi: 10.1177/0003319713483542.
12. 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. The Task Force on the management of ST-

## Закключение

Использование в клинической практике методов стратификации риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при ИМпСТ является актуальной задачей кардиологии. Продемонстрирована высокая прогностическая ценность оценки шкалы SYNTAX Score в клинической практике. Определение индекса SYNTAX Score следует проводить рутинно и независимо от выбранной реперфузионной терапии у пациентов с ИМпСТ во время первичной ангиографии. Показатель выше 22 баллов следует рассматривать как независимый маркер высокого риска неблагоприятных событий.

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

**Disclosures.** No authors have disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2012;33:2569-619. doi: 10.1093/eurheartj/ehs215.

13. Kul S., Uyarel H., Turfan M., et al. A new prognostic evaluation of patients with acute ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: combined Zwolle and SYNTAX Score. *Kardiologiya*. 2014;72(2):146-54. doi: 10.5603/KP.a2013.0183.
14. Tarasov R.S., Ganyukov V.I., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Role of the SYNTAX Score in assessing the outcomes of percutaneous interventions in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *Angiol Sosud Khir*. 2016;22(1):38-45.
15. Montero-Cabezas J.M., Karalis I., Wolterbeek R., et al. Classical determinants of coronary artery disease as predictors of complexity of coronary lesions, assessed with the SYNTAX Score. *Neth Heart J*. 2017;25(9):490-7. doi: 10.1007/s12471-017-1005-0.
16. Larson D.M., Duval S., Sharkey S.W., et al. Safety and efficacy of a pharmaco-invasive reperfusion strategy in rural ST-elevation myocardial infarction patients with expected delays due to long-distance transfers. *Eur Heart J*. 2012;33(10):1232-40. doi: 10.1093/eurheartj/ehs403.
17. Alkhushail A., Kohli S., Mitchel A., et al. Prognosis of primary percutaneous coronary intervention in elderly patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Saudi Heart Assoc*. 2015;27:85-90. doi: 10.1016/j.jsha.2014.12.002.
18. Kul S., Akgul O., Uyarel H., et al. High SYNTAX Score predicts worse in-hospital clinical outcomes in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2012;23(8):542-8. doi: 10.1097/MCA.0b013e3283599486.
19. Kyto V., Sipila J., Rautava P. Gender, age and risk of ST segment elevation myocardial infarction. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(10):902-9. doi: 10.1111/eci.12321.
20. Magro M., Nauta S.T., Simsek C., et al. Usefulness of the SYNTAX Score to predict "no reflow" in patients treated with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2012;109(5):601-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.10.013.
21. Scherff F., Vassalli G., Sürder D., et al. The SYNTAX Score predicts early mortality risk in the elderly with acute coronary syndrome having primary PCI. *J Invasive Cardiol*. 2011;23(12):505-10.
22. Melina G., Angeloni E., Refice S., et al. Clinical SYNTAX Score predicts outcomes of patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am Heart J*. 2017;188:118-26. doi: 10.1016/j.ahj.2017.03.016.
23. Günaydin Z.Y., Karagöz A., Bektaş O., et al. Comparison of the Framingham risk and SCORE models in predicting the presence and severity of coronary artery disease considering SYNTAX Score. *Anatol J Cardiol*. 2016;16(6):412-8. doi: 10.5152/AnatolJCardiol.2015.6317.

## Сведения об авторах:

**Немик Дмитрий Борисович** – к.м.н., ассистент, кафедра кардиологии и функциональной диагностики ИПО, Красноярский Государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого

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

**Устюгов Сергей Александрович** – к.м.н., зав. отделением кардиологии №3, Краевая клиническая больница

## About the Authors:

**Dmitry B. Nemik** – MD, PhD, Assistant, Chair of Cardiology and Functional Diagnostics, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky

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

**Sergey A. Ustyugov** – MD, PhD, Head of Cardiology Department №3, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital

# Оптимизация контроля частоты сердечных сокращений при фибрилляции предсердий методом мониторинга сывороточной концентрации дигоксина у больных старших возрастных групп

Сергей Федорович Задворьев<sup>1\*</sup>, Артем Алексеевич Яковлев<sup>1,2</sup>,  
Александр Сергеевич Пушкин<sup>1</sup>, Светлана Александровна Рукавишникова<sup>1</sup>,  
Александр Евгеньевич Филиппов<sup>2,3</sup>, Андрей Григорьевич Обрезан<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Городская многопрофильная больница №2  
Россия, 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет  
Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

<sup>3</sup> Международный медицинский центр «СОГАЗ»  
Россия, 191186, Санкт-Петербург, ул. Малая Конюшенная, 8

**Актуальность.** Дигоксин занимает важное место в контроле частоты сердечных сокращений в терапии пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Мониторинг сывороточной концентрации дигоксина (СКД) представляется многообещающим способом повышения эффективности и безопасности лечения этим препаратом нарушений сердечного ритма. В то же время не существует общепринятых подходов к определению СКД, особенно в условиях начала подбора терапии.

**Цель.** Оценить потенциальный вклад мониторинга СКД в отношении эффективности лечения ФП с применением дигоксина у пациентов старшей возрастной группы.

**Материал и методы.** Проведен анализ лечения пациентов с пароксизмальной, персистирующей (n=91) и постоянной (n=58) формой ФП, у которых была избрана стратегия контроля частоты сокращений желудочков (ЧСЖ) с применением дигоксина (n=104) или без него. В процессе назначения дигоксина исследовали СКД в 2-х точках: через 20 ч от приема первой дозы дигоксина и во время восстановления синусового ритма либо, если ритм не восстановился, на 7 день лечения.

**Результаты.** Влияние дигоксина на динамику ЧСЖ носило дозозависимый характер, начиная с первой недели терапии, и динамика СКД была отчетливо связана с динамикой ЧСЖ ( $r=-0,66$ ,  $p<0,001$ ). Вероятность восстановления синусового ритма при приеме дигоксина отрицательно коррелировала с СКД, и при высоких ее значениях вероятность восстановления ритма была ниже, чем при других вариантах терапии контроля ЧСЖ (0% против 76% в группе монотерапии бета-адреноблокаторами, и против 100% – в группе бета-блокаторов + дигоксин с более низкой СКД,  $p=0,036$ ). У пациентов с сохраняющейся на протяжении периода наблюдения низкой СКД препарат отменялся чаще вследствие отсутствия клинического эффекта.

**Заключение.** Мониторинг СКД в течение первой недели терапии дигоксином может быть использован для повышения эффективности терапии, минимизации рисков нежелательной спонтанной кардиоверсии, для выявления диспропорции между высокой дозой препарата и низкой его эффективностью. Роль данного диагностического метода, как представляется, ограничена контролем безопасности и негативным прогностическим значением в отношении эффективности (чем ниже концентрация, тем выше риск неэффективности), в то время как положительная прогностическая ценность в отношении эффективности сомнительна. Полученные результаты могут учитываться при принятии решения о целесообразности рекомендации препарата для длительного амбулаторного приема в случае сомнений в его вкладе в контроль ЧСЖ.

**Ключевые слова:** дигоксин, персонализированная медицина, терапевтический мониторинг, сывороточная концентрация дигоксина, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, приверженность лечению.

**Для цитирования:** Задворьев С.Ф., Яковлев А.А., Пушкин А.С., Рукавишникова С.А., Филиппов А.Е., Обрезан А.Г. Оптимизация контроля частоты сердечных сокращений при фибрилляции предсердий методом мониторинга сывороточной концентрации дигоксина у больных старших возрастных групп. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(3):330-336. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-330-336

## Optimization of the Heart Rate Control in Atrial Fibrillation by Monitoring of the Digoxin Concentration in Elderly Patients

Sergei F. Zadvorev<sup>1\*</sup>, Artem A. Yakovlev<sup>1,2</sup>, Aleksandr S. Pushkin<sup>1</sup>, Svetlana A. Rukavishnikova<sup>1</sup>, Aleksandr E. Filippov<sup>2,3</sup>, Andrey G. Obrezan<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg City Hospital №2  
Uchebny per. 5, St. Petersburg, 194354 Russia

<sup>2</sup> Saint Petersburg State University  
Universitetskaya nab. 7-9, St. Petersburg, 199034 Russia

<sup>3</sup> International Medical Center "SOGAZ"  
Malaya Konyushennaya ul. 8, St. Petersburg, 191186 Russia

**Background.** Digoxin takes important place in the management of patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation (AF). Monitoring of serum digoxin concentration (SDC) seems to be perspective way to improve the safety and efficacy of treatment. At the same time, there are no generally accepted reference ranges for SDC, especially in terms of the onset of therapy.

**Aim.** To evaluate the potential contribution of SDC monitoring in the context of efficacy of AF treatment with the use of digoxin in elderly patients.

**Material and methods.** A retrospective analysis of treatment of patients with recent-onset (n=91) or permanent (n=58) AF was performed. In all cases, the strategy of heart rate (HR) control was realized, including treatment with digoxin in 104 cases. SDC was measured twice during the digitali-

zation: 20 hours after the first digoxin dose, and at the endpoint (time of sinus rhythm spontaneous restoration or, if the rhythm not restored, on day 7 of AF persistence).

**Results.** The influence of digoxin on HR was dose-dependent since the 1<sup>st</sup> week of therapy, and the SDC dynamics was strictly associated with change in HR ( $r=-0.66$ ,  $p<0.001$ ). There was a negative correlation between the probability of the sinus rhythm restoration due to digoxin therapy and the SDC: its probability in high SDC was significantly lower compared to other approaches to the HR control (0% vs 76% in beta-blocker monotherapy; and vs 100% in therapy with beta-blocker + lower-SDC,  $p=0.036$ ). In patients with persisted AF and low SDC, the digoxin was withdrawn more often due to lack of clinical efficiency.

**Conclusions.** The SDC monitoring at the 1<sup>st</sup> week of digitalization could be used to improve the efficacy of therapy and to minimize the risks of spontaneous rhythm restoration, if not desired, and to reveal the disproportion between its high dose and low efficacy. The role of this diagnostic tool seems to be limited to safety control and negative predictive value for efficacy (the lower concentration, the higher risk of inefficiency), whereas its positive predictive value in terms of efficacy seems contradictory. The obtained data could be used for decision-making for recommendation of long-term digoxin usage if its contribution into HR control is doubtful.

**Keywords:** digoxin, personalized medicine, therapeutic drug monitoring, serum digoxin concentration, atrial fibrillation, heart failure, adherence to treatment.

**For citation:** Zadvorev S.F., Yakovlev A.A., Pushkin A.S., Rukavishnikova S.A., Filippov A.E., Obrezan A.G. Optimization of the Heart Rate Control in Atrial Fibrillation by Monitoring of the Digoxin Concentration in Elderly Patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(3):330-336. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-330-336

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

Received / Поступила: 05.12.2017

Accepted / Принята в печать: 06.12.2017

Применение многочисленных скрининговых методов исследования позволило выявить факт существенного прироста частоты фибрилляции предсердий (ФП) [1], и в наиболее значительной степени – у пациентов старших возрастных групп. У многих пожилых пациентов с ФП значимое место в терапевтической тактике занимает дигоксин. В настоящее время основным показанием к применению дигоксина у больных с ФП является контроль частоты сокращения желудочков (ЧСЖ) [2-4].

В условиях пароксизмальных нарушений сердечного ритма стратегия контроля ЧСЖ подразумевает достижение оптимальной (безопасной и не сопровождающейся клиникой хронотропной недостаточности) ЧСЖ без восстановления регулярности сердечных сокращений. Риск нежелательного спонтанного восстановления ритма, имеющийся при любой схеме лечения пароксизмальной ФП, вносит определенную сложность в реализацию данной стратегии, поскольку смена ритма сопряжена с существенными колебаниями системной гемодинамики, требующими коррекции сопутствующей терапии.

Имеющиеся на сегодняшний день данные рандомизированных исследований [5] свидетельствуют о том, что применение дигоксина не повышает вероятность восстановления синусового ритма при пароксизмальной форме ФП. Кроме того, существуют данные, указывающие на то, что количество иных (не ассоциированных с фибрилляцией предсердий) нарушений сердечного ритма при применении дигоксина повышается в сравнении с контролем [6], а их симптомность уменьшается [7]. Описанные явления усугубляются при непредсказуемых превышениях терапевтической концентрации дигоксина, которая, в

свою очередь, зависит от целого ряда факторов, плохо поддающихся контролю и коррекции (дисметаболические отклонения, нарушения функции почек и печени, сопутствующая терапия) [8,9].

Одним из способов повышения предсказуемости терапии сердечными гликозидами является терапевтический мониторинг препарата, позволяющий обеспечить персонализацию применения препарата [10]. Исходно попытка уточнить взаимосвязь между СКД и клиническими краткосрочными исходами в исследовании DAAF (1997) при периоде наблюдения в 16 ч не показала значимых результатов.

Несмотря на первичные негативные результаты, в клинике развивались методики определения сывороточной концентрации дигоксина (СКД). Впоследствии корреляция СКД с клиническими исходами была показана в проспективных исследованиях длительного приема препарата [11]. Было подтверждено, что при долгосрочной терапии повышенная сывороточная концентрация дигоксина коррелирует с неблагоприятными клиническими событиями [12]. Тем не менее, необходимо отметить, что в литературе отсутствуют данные о ценности и клиническом значении мониторинга СКД в условиях первых дней-недель терапии дигоксином.

Дополнительную актуальность мониторингу СКД придает и то, что вероятность осложнений терапии сердечными гликозидами наиболее велика именно в первые недели лечения – период установления стационарной концентрации, занимающий от 1-й до 3-х нед [13]. В то же время, не существует данных о взаимосвязи клинических исходов в этот период и эффективности/неэффективности контроля ЧСЖ у пациентов с пароксизмальной или персистирующей формой ФП.



Цель исследования: оценить потенциальную полезность лабораторного мониторинга дигоксина в повышении эффективности лечения пациентов с фибрилляцией предсердий.

## Материал и методы

Нами проведено исследование по оценке краткосрочной эффективности различных стратегий ведения пациентов с ФП. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие и на обработку персональных данных. Все пациенты на момент включения в исследование имели нерегулярный сердечный ритм (фибрилляция или трепетание предсердий).

В исследование включены 149 больных с различными формами ФП. Первую группу ( $n=46$ ) образовали пациенты, получавшие с целью контроля ЧСЖ дигоксин в сочетании с бета-адреноблокаторами. Вторую группу ( $n=45$ ) сформировали больные, получавшие для контроля ЧСЖ монотерапию бета-адреноблокаторами. Тип ФП в первых двух группах оценивался как пароксизмальный или рецидивирующий. Третью группу ( $n=58$ ) составили больные постоянной тахисистолической симптомной ФП, которым с целью контроля ЧСЖ был ранее ( $n=31$ ) или в момент включения в протокол ( $n=27$ ) назначен дигоксин.

Сывороточная концентрация дигоксина была определена не менее 1 раза у 27 пациентов с пароксизмальной формой ФП, и у 32 пациентов с постоянной формой.

Выбор стратегии лечения ФП и назначение лекарственных препаратов осуществлялись лечащим врачом стационара в соответствии с актуальными на момент включения (09.2015-06.2017) клиническими рекомендациями и стандартами ведения.

В протоколе исследования фиксировались следующие параметры:

- антропометрические показатели (пол, возраст, рост, масса тела, площадь поверхности и индекс массы тела);
- особенности анамнеза заболевания (класс симптоматики нарушений ритма, давность наступления пароксизма);
- перечень принимаемых препаратов в период от включения в протокол до наступления «конечной точки»;
- дозы дигоксина по дням приема, а также средние дозы, дозы на момент окончания исследования, и дозы, в которых эти препараты были рекомендованы для амбулаторного длительного приема (если были рекомендованы);
- сывороточная концентрация дигоксина через 20 ч после приема первой дозы и по «конечной точке» – после восстановления ритма, либо, в случае перси-

стирования аритмии, через 1 нед после первой дозы. СКД определялась хемилюминесцентным методом на микрочастицах, нижняя граница чувствительности использованной тест-системы – 0,30 нг/мл, тест-система iDigoxin для платформенных анализаторов «Architect» (Abbott Inc., США).

Точки окончания исследования – восстановление синусового ритма или персистенция ФП не менее 7 дней от момента включения пациента в протокол.

Пациенты ( $n=3$ ), которым проводилась электроимпульсная терапия (ЭИТ), были исключены из исследования.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась в программной среде SPSS 17.0 (IBM Inc., США). Использовались методы описательной статистики, корреляционный анализ по Пирсону и Спирмену, U-критерий Манна-Уитни.

## Результаты

**Общие характеристики пациентов.** Демографические и клинические характеристики обследованных пациентов представлены в табл. 1. Когорта пациентов, принимавших дигоксин с целью контроля ЧСЖ, составила 52% от всех больных с пароксизмальными аритмиями ( $n=46$ ). Средняя ширина комплекса QRS составила 95,2 мс, индекс поперечного размера левого предсердия по площади поверхности тела (ППТ) составил  $23,3 \pm 3,08$  мм/м<sup>2</sup>.

**Сывороточная концентрация дигоксина, ее динамика и корреляты.** Через 20 ч после первой дозы дигоксина (22 пробы) СКД составила  $0,19 \pm 0,27$  нг/мл, проба была отрицательной в 63,6% (в 14 из 22 случаев).

Средняя концентрация дигоксина через неделю приема препарата ( $n=26$ ) составила  $0,47 \pm 0,51$  нг/мл, проба была отрицательной в 10 из 26 (38,5%) случаев.

При анализе коррелятов высокой сывороточной концентрации дигоксина у лиц, не принимавших препарат до момента поступления, статистически значимой оказалась корреляция анализируемого показателя со скоростью клубочковой фильтрации по формуле Cockcroft-Gault ( $r=-0,32$ ;  $p=0,02$ ).

**Взаимосвязь СКД и эффективности контроля ЧСЖ.** Разность СКД между этапом включения в исследование и этапом окончания периода наблюдения коррелировала с динамикой ЧСЖ ( $r=-0,66$ ;  $p<0,001$ ; рис. 1). Доза других препаратов контроля ЧСЖ в сравниваемых группах была сопоставима.

Доза дигоксина в первый день ( $r=-0,35$ ;  $p<0,001$ ), за первые 2 дня ( $r=-0,36$ ;  $p<0,001$ ) и за 7 дней наблюдения ( $r=-0,38$ ;  $p<0,001$ ), а также на момент окончания периода наблюдения в стационаре ( $r=-0,28$ ;  $p=0,002$ ) статистически значимо коррели-

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов

Параметр	Группа 1 (n=46)	Группа 2 (n=45)	Группа 3 (n=58)	Всего (n=149)
Возраст, лет	71,8 ± 10,4	70,7 ± 9,9	74,2 ± 9,26	72,4 ± 10,4
Женщины, %	60,0	55,7	68,2	61,9
ППТ, м <sup>2</sup>	1,90 ± 0,24	2,01 ± 0,31	1,88 ± 0,23	1,92 ± 0,30
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,9 ± 5,8	30,97 ± 7,8	28,1 ± 4,7	28,9 ± 6,1
Вероятность восстановления синусового ритма за время наблюдения, %	60	76		68
Давность пароксизма ФП на момент поступления, ч	65,6 ± 84,3	58,9 ± 100,9		62,4 ± 83,0
Класс mEHRA при поступлении, баллы	2,26 ± 0,91	1,79 ± 0,87	2,08 ± 0,77	2,05 ± 0,98
Класс mEHRA через 1 нед, баллы	1,18 ± 0,91	0,69 ± 0,74	1,50 ± 0,65	1,16 ± 0,91
Средний клиренс креатинина по Cockcroft-Gault, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	80,9 ± 38,1	87,5 ± 37,1	67,3 ± 38,7	77,6 ± 36,6
Калий при поступлении, ммоль/л	4,61 ± 0,51	4,43 ± 0,58	4,37 ± 0,51	4,44 ± 0,51
Калий на момент окончания наблюдения, ммоль/л	4,33 ± 0,51	4,25 ± 0,87	4,10 ± 0,88	4,21 ± 0,72
ЧСЖ при включении, уд/мин	102,7 ± 26,8	96,4 ± 30,6	103,1 ± 28,0	101,1 ± 29,0
ЧСЖ при окончании наблюдения, уд/мин	73,5 ± 18,1	69,9 ± 10,3	80,1 ± 15,0	74,5 ± 13,8
Бета-адреноблокаторы, %	87	-	86	87
Статины, %	22	38	14	24
Ингибиторы РААС, %	89	86	95	91
Петлевые диуретики, %	57	54	86	74
Антикоагулянты, %	91	70	86	83

ППТ – площадь поверхности тела, ИМТ – индекс массы тела, ФП – фибрилляция предсердий, mEHRA – модифицированный индекс оценки симптомов, связанных с фибрилляцией предсердий, European Heart Rhythm Association, ЧСЖ – частота сокращений желудочков, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

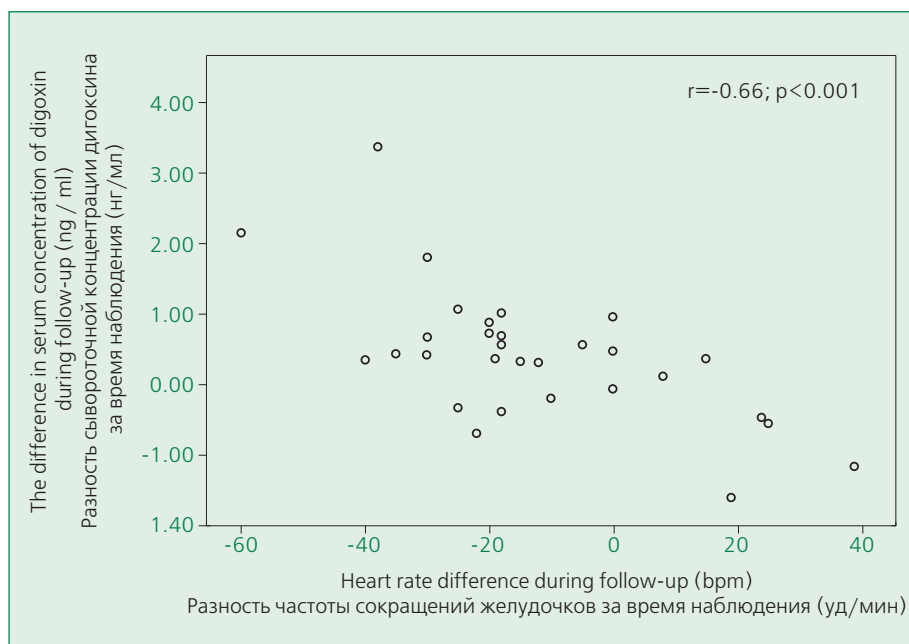


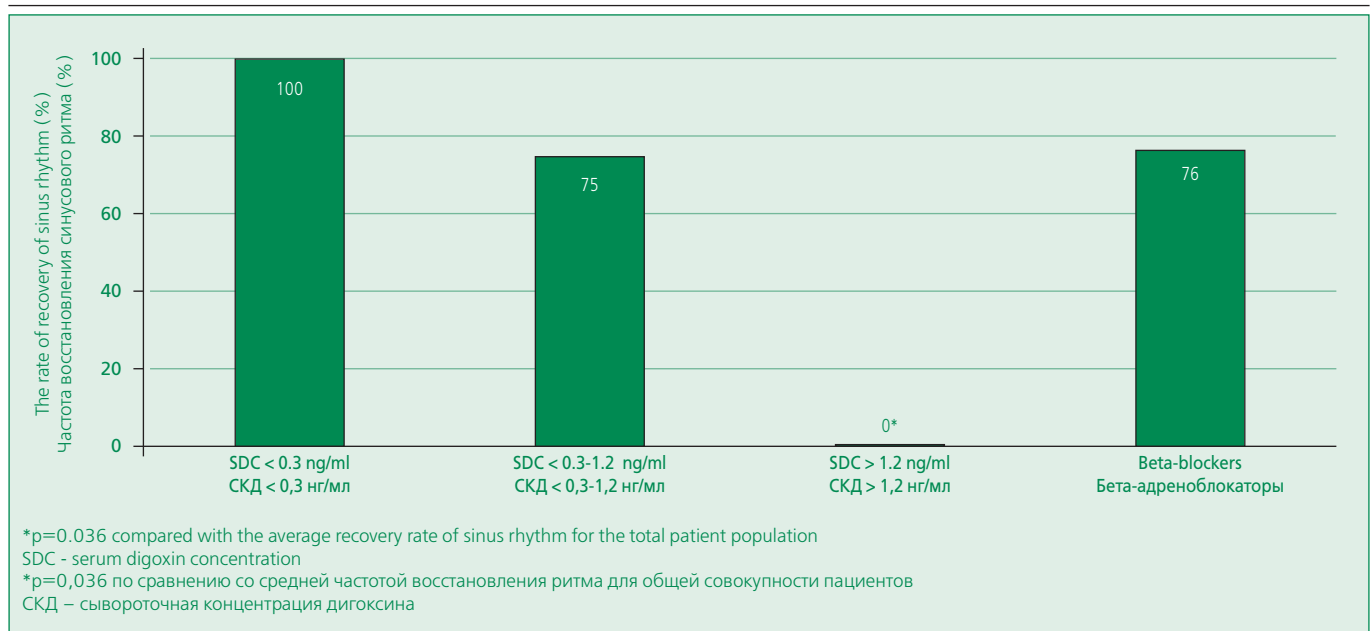
Figure 1. Correlation between the change in the ventricular heart rate and the difference in digoxin serum level for the observation period in cases of atrial fibrillation

Рисунок 1. Соотношение между динамикой ЧСЖ при ФП и разностью СКД за время наблюдения

ронала с разностью ЧСЖ в начале и конце наблюдения.

Представленные на рис. 1 данные касаются совокупной группы пациентов. При разделении на подгруппы тех, кому дигоксин был назначен впервые в момент включения в исследование, и тех, кто принимал препарат до включения в исследование, были получены противоречивые данные. В подгруппе пациентов, ранее не принимавших препарат, взаимосвязь сывороточной концентрации дигоксина с динамикой ЧСЖ (при условии отсутствия конверсии ритма) была статистически незначимой ( $p=0,78$ ), а в группе включенных в исследование на дигоксине динамика СКД оказалась предиктором изменений ЧСЖ ( $r=-0,78$ ;  $p=0,023$ ).

У пациентов, у которых синусовый ритм не был восстановлен, уменьшение ЧСЖ было тем



**Figure 2. The frequency of recovery of sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation and different therapy of cardiac rhythm control (digoxin with low, medium or high serum concentration and monotherapy by beta-blockers)**

**Рисунок 2. Частота восстановления синусового ритма у пациентов с пароксизмальной формой ФП и разной терапией контроля ЧСЖ при ФП (дигоксин с низкой, средней или высокой СКД, и монотерапия бета-адреноблокаторами)**

более выражено, чем выше была разность концентраций при втором и первом измерении ( $r=-0,49$ ;  $p=0,014$ ), однако этот показатель не коррелировал с динамикой симптомности ФП.

**Спонтанное восстановление синусового ритма и сывороточная концентрация дигоксина.** Несмотря на первично избранную стратегию контроля ЧСС, а не восстановления ритма, в 76% случаев мы регистрировали купирование пароксизмов ФП. Приведенное обстоятельство мы обозначили как «спонтанное» восстановление синусового ритма, хотя полностью исключить элемент медикаментозно-индуцированной кардиоверсии мы не можем. Статистически значимых различий частоты восстановления ритма сердца между группами дигоксина и бета-адреноблокаторов выявлено не было (58% против 76%, соответственно;  $p=0,19$ ).

У пациентов, у которых на старте терапии СКД была  $>1,2$  нг/мл, частота восстановления ритма была значимо ниже, чем у остальных больных. Частота спонтанной кардиоверсии при приеме дигоксина коррелировала с его сывороточной концентрацией после приема первой дозы (0 против  $0,23 \pm 0,27$  нг/мл;  $p=0,036$ ; рис. 2), и не была ассоциирована с концентрацией дигоксина на момент окончания наблюдения. Интересно, что факты спонтанной кардиоверсии не коррелировали с дозировкой препарата как при пероральном, так и при парентеральном приеме.

Следует отметить, что частота восстановления ритма была тем выше, чем выше была доза дигоксина на момент кардиоверсии, однако эта взаимосвязь была в значительной степени подвержена влиянию фактора давности ПФП, которая оказалась независимым фактором вероятности кардиоверсии при ФП (средняя давность пароксизма на момент включения в исследование –  $50,5 \pm 68,3$  ч против  $147,3 \pm 139,8$  ч в группе не восстановивших синусовый ритм;  $p=0,003$ ). Эффект восстановления синусового ритма, по нашему мнению, был ассоциирован с прирастающей дозой дигоксина, максимальная вероятность кардиоверсии приходилась на первые сут от начала пароксизма и «старта» терапии.

**СКД и вероятность отмены дигоксина.** Нами была также проанализирована зависимость между СКД (нг/мл) на момент окончания исследования и вероятностью рекомендации дальнейшего приема препарата. Сывороточная концентрация дигоксина через неделю от начала приема была статистически значимо ниже у тех пациентов, которым впоследствии, после выписки из стационара, препарат для длительного приема рекомендован не был (средняя концентрация  $0,80 \pm 0,52$  нг/мл против  $0,25 \pm 0,36$  нг/мл;  $p=0,009$ ; рис. 3).

## Обсуждение

Стратегия контроля ЧСЖ при ФП демонстрирует эффективность в отношении долгосрочной выживаемо-



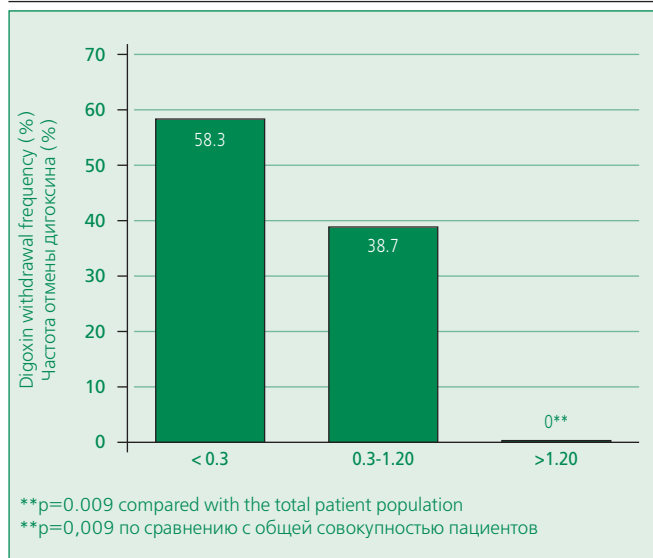


Figure 3. Relation between serum digoxin concentration at the end of the study and the probability of the cancellation of digoxin in predischARGE patients for outpatient treatment

Рисунок 3. Зависимость между сывороточной концентрацией дигоксина при окончании исследования и вероятностью отмены дигоксина перед выпиской пациентов для амбулаторного лечения

сти, хотя и не позволяет добиться улучшения качества жизни в сравнении с терапией контроля ритма [8, 9]. Зачастую она является единственно возможным вариантом лечения у пациентов старших возрастных групп, особенно, при тяжелой коморбидной патологии и при хронической сердечной недостаточности [9, 13].

Наши результаты согласуются с данными [5] о том, что факт приема дигоксина и его сывороточная концентрация не являются значимыми компонентами восстановления синусового ритма при пароксизмальных суправентрикулярных аритмиях, и контроль ритма при помощи дигоксина не реализуется. В то же время полученные нами данные о том, что высокая СКД повышает вероятность персистенции аритмии, ограничены и нуждаются в дальнейшей проверке.

Мониторинг сывороточной концентрации дигоксина при пароксизмальных нарушениях ритма в пределах первой недели назначения сердечного гликозида позволяет оптимизировать последующую поддерживающую терапию на амбулаторном этапе. В случае сохранения низкой сывороточной концентрации дигоксина можно говорить о том, что препарат не вносит достаточный вклад в контроль ЧСЖ, и, во избежание полипрагмазии и ассоциированного с ней снижения приверженности лечению, может быть отменен.

По нашему мнению, нельзя исключить фактор низкой приверженности некоторых пациентов к лечению

как вероятное объяснение низкой СКД в отдельных случаях. Так, из 10 пациентов, у которых дигоксин не определялся в сыворотке крови через неделю после начала лечения, в 3 случаях имело место самостоятельное прекращение приема препарата и некорректное выполнение предписаний медперсонала. Принимая во внимание узкое терапевтическое окно дигоксина и риски передозировки, назначение данного препарата у пациентов с низкой приверженностью к лечению нецелесообразно ввиду возможных значимых непредсказуемых и неконтролируемых колебаний концентрации лекарственного средства.

Отчасти эти факты могут быть обусловлены вариабельной клинической картиной дигиталисной токсичности, которая может проявляться как брадикардией, так и тахикардией [12]. Наличие корреляции между скоростью клубочковой фильтрации и СКД указывает на то, что в условиях стандартных клинических алгоритмов дигитализации фактор низкого почечного клиренса дигоксина у пожилых пациентов должен учитываться максимально тщательно [10, 15].

Интересно, что на основании полученных нами данных динамика ЧСЖ в первую неделю терапии дигоксином существенно не зависела от изменений СКД на протяжении периода дигитализации. Частота желудочковых сокращений также была мало ассоциирована с различиями СКД через 1 нед приема у тех пациентов, кто начал принимать препарат при включении в исследование, и тех больных, кто принимал его до поступления в стационар. Этот факт указывает на отсутствие значимой роли изучаемого лабораторного анализа как положительного маркера эффективности брадисистолического действия препарата. Нам также подтверждено, что величина СКД не коррелирует с высокой эффективностью контроля ЧСЖ, в то же время связь низкой эффективности и малой концентрации препарата представляется более отчетливой.

Наши данные по сопоставлению СКД у пациентов, принимавших препарат более недели, и у тех, кому при госпитализации препарат был назначен впервые, указывают, что для когорты пациентов пожилого и старческого возраста недостаточно указанного в инструкции срока в 1 нед для стабилизации концентрации препарата в крови. Полученные результаты указывают на необходимость мониторинга эффективности препарата (с использованием клинических и/или лабораторных алгоритмов) на протяжении нескольких недель от назначения первой дозы, что особенно актуально у пациентов старших возрастных групп.

## Заключение

На основании полученных данных факт приема дигоксина, дозировки препарата и его сывороточная

концентрация не являются значимыми компонентами восстановления синусового ритма и не отражают в значительной степени однонаправленность и выраженность брадисистолического эффекта у пациентов старших возрастных групп с фибрилляцией предсердий. Тем не менее, существует уверенность, что мониторинг СКД позволит оптимизировать применение препарата на амбулаторном этапе. Более значимым закономерностям подвержена ассоциация фактора назначения препарата «de-novo» и ожидаемых брадисистолических эффектов. Нами также показана целесообразность клинического и/или лабораторного мониторинга действия препарата на протяжении не-

скольких недель от назначения первой дозы у пациентов старших возрастных групп. Кроме того, с учетом наших данных, лабораторный мониторинг СКД может быть рекомендован при ведении пациентов с ФП, у которых эффективность контроля ЧСЖ при применении обычных дозировок препаратов низка.

**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. Strelnikov A.A., Obrezan A.G., Shaydakov E.V. Screening and prophylaxis for internal diseases. Saint Petersburg: SpetsLit: 2012. (In Russ.) [Стрельников А.А., Обрезан А.Г., Шайдаков Е.В. Скрининг и профилактика актуальных заболеваний. СПб.: СпецЛит: 2012].
2. Ziff O.J., Kotecha D. Digoxin: the good and the bad. Trends in Cardiovascular Medicine. 2016;26(7):585-95. doi: 10.1016/j.tcm.2016.03.011.
3. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37(38):2893-962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
4. Revishvili A.S., Shlyakhto Y.V., Sulimov V.A. et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Clinical guidelines (2017). [cited 2018 Jan 25]. Available from: <https://racvs.ru/clinic/files/2017/Atrial-Fibrillation.pdf> (In Russ.) [Ревишвили А.Ш., Шляхто Е.В., Сулимов В.А. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации (2017). [цитировано 25.01.2018]. Доступно на: <https://racvs.ru/clinic/files/2017/Atrial-Fibrillation.pdf>].
5. The Digitalis in acute atrial fibrillation (DAAF) Trial Group. Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation. Results of a randomized, placebo-controlled multicenter trial in 239 patients. Eur Heart J. 1997;18:649-54.
6. Rawles J.M., Metcalfe M.J., Jennings K. Time of occurrence, duration, and ventricular rate of paroxysmal atrial fibrillation: the effect of digoxin. Br Heart J. 1990;63:225-7. doi: 10.1136/hrt.63.4.225.
7. Murgatroyd F.D., Gibson S.M., Baiyan X., et al. Double-blind placebo-controlled trial of digoxin in symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. Circulation. 1999;99:2765-70. Doi: 10.1161/01.CIR.99.21.2765.
8. Bobrov L.L., Gaivoronskaya V.V., Kulikov A.N., et al. Clinical pharmacology and pharmacotherapy of internal diseases. St. Petersburg: VMedA; 2000. (In Russ.) [Бобров Л.Л., Гайворонская В.В., Куликов А.Н., и др. Клиническая фармакология и фармакотерапия внутренних болезней. СПб.: ВМедА; 2000].
9. Akimov A.G., Obrezan A.G. Management of heart failure. St. Petersburg: InformMed. 2010. (In Russ.) [Акимов А.Г., Обрезан А.Г. Лечение хронической сердечной недостаточности. СПб: ИнформМед; 2010].
10. Krysiuk O.B., Obrezan O.B., Ponomarenko G.N. Problems of personified medicine in internal diseases. Vestnik SPbGU. 2006;1:16-22. (In Russ.) [Крысюк О.Б., Обрезан А.Г., Пономаренко Г.Н. Проблемы персонифицированной медицины в клинике внутренних болезней. Вестник Санкт-Петербургского Университета. 2006;1:16-22].
11. Ahmed A., Pitt B., Rahimtoola S.H. et al. Effects of digoxin at low serum concentrations on mortality and hospitalization in heart failure: A propensity-matched study of the DIG trial. Int J Cardiol. 2008;123:138-46. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.12.001.
12. Eichhorn E.J., Gheorghiade M. Digoxin. Prog Cardiovasc Dis. 2002;44(4):251-66. doi: 10.1053/pcad.2002.31591.
13. Ouyang A.J., Lv Y.N., Zhong H.L., et al. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2015;115:901-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.013.
14. Kotecha D., Kirchhof P. Rate and rhythm control have comparable effects on mortality and stroke in atrial fibrillation but better data are needed. Evid Based Med. 2014;19:222-3. doi: 10.1136/ebmed-2014-110062.
15. Obrezan A.G., Skorodumova E.A., Kostenko V.A. et al. Influence of chronic kidney disease on in-hospital period of myocardial infarction. Vestnik SPbGU. 2014;4:50-5. (In Russ.) [Обрезан А.Г., Skorodumova E.A., Костенко В.А. и др. Влияние хронической болезни почек на течение инфаркта миокарда в госпитальном периоде. Вестник Санкт-Петербургского Университета. 2014;4:50-5].

### About the Authors:

**Sergei F. Zadvorev** – MD, Cardiologist, St. Petersburg City Hospital №2

**Artem A. Yakovlev** – MD, PhD, Head of Cardiology Department, St. Petersburg City Hospital №2; Assistant, Chair of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University

**Aleksandr S. Pushkin** – MD, PhD, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, St. Petersburg City Hospital №2

**Svetlana A. Rukavishnikova** – PhD (Biology), Head of Clinical Diagnostic Laboratory, St. Petersburg City Hospital №2

**Aleksandr E. Filippov** – MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University; Cardiologist, International Medical Center «SOGAZ»

**Andrey G. Obrezan** – MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University; Head Physician, International Medical Center «SOGAZ»

### Сведения об авторах:

**Задворьев Сергей Федорович** – врач-кардиолог, Городская многопрофильная больница №2 (Санкт-Петербург)

**Яковлев Артем Алексеевич** – к.м.н., зав. отделением кардиологии №3, Городская многопрофильная больница №2 (Санкт-Петербург); ассистент, кафедра госпитальной терапии, медицинский факультет, Санкт-Петербургский государственный университет

**Пушкин Александр Сергеевич** – к.м.н., врач клинико-лабораторной диагностики, Городская многопрофильная больница №2 (Санкт-Петербург)

**Рукавишникова Светлана Александровна** – д.б.н., зав. клинико-диагностической лабораторией, Городская многопрофильная больница №2 (Санкт-Петербург)

**Филиппов Александр Евгеньевич** – д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии, медицинский факультет, Санкт-Петербургский государственный университет; врач-кардиолог, Международный медицинский центр «СОГАЗ»

**Обрезан Андрей Григорьевич** – д.н.м., профессор, кафедра госпитальной терапии, медицинский факультет, Санкт-Петербургский государственный университет; главный врач, Международный медицинский центр «СОГАЗ»

# Исследование приверженности к лекарственной терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями районной больницы малого города Саратовской области и кардиологического отделения университетской клиники г. Саратова

Юлия Викторовна Булаева\*, Елизавета Александровна Наумова,  
Ольга Николаевна Семенова

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского  
Россия, 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112

**Цель.** Изучить связь различных факторов и приверженности длительной лекарственной терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями районной больницы малого города Саратовской области и пациентов клинической больницы медицинского университета г. Саратова.

**Материал и методы.** В проспективное исследование приверженности пациентов после выписки включались пациенты, находившиеся на госпитализации в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Выполнено анкетирование пациентов с определением отношения респондентов к своему здоровью, желания получить информацию о заболевании, уровня информированности пациента о проводимой терапии, степени его участия в процессе лечения, характера взаимоотношений с лечащим врачом. Через год после выписки пациенты были повторно опрошены по телефону с целью узнать, продолжает ли пациент лечение, назначенное год назад в больнице. Проведен анализ результатов приверженности пациентов обоих стационаров.

**Результаты.** 108 пациентов районной больницы (58% от числа приглашенных) и 70 (33%) пациентов стационара Саратова ответили практически на все вопросы анкеты во время госпитализации. Спустя 12 мес после выписки из стационара удалось дозвониться до 74 пациентов малого города и до 40 пациентов областного центра. Продолжали терапию 28 (38%) и 24 (50%) пациента, соответственно. Пациенты, продолжившие лечение, статистически значимо отличались от прекративших терапию наличием в анамнезе инфаркта миокарда [14 (78%) пациентов больницы университета и 6 (60%) пациентов районной больницы;  $p < 0,01$ ], острого нарушения мозгового кровообращения [6 (78%) пациентов больницы университета и 4 (75%) пациентов районной больницы;  $p < 0,05$ ] и стенокардии напряжения I-III ФК [22 (61%) пациентов Саратова и 28 (44%) пациентов малого города;  $p < 0,01$ ]. Через год рекомендации соблюдали пациенты, считающие, что ответственность за их здоровье несут врач или родственники (6 пациентов Саратова и 12 – малого города;  $p < 0,05$ ), а также полагающими, что лечащий врач определяет объем предоставляемой пациенту информации [20 (60%) пациентов области и 11 (63%) – областного центра;  $p < 0,05$  для университетской клиники].

**Заключение.** Приверженность к длительному лечению после выписки оставалась невысокой и среди пациентов обеих групп не превышала 50%. Продолжает преобладать патерналистическая модель взаимоотношений «врач-пациент».

**Ключевые слова:** приверженность к терапии, малый город, комплаенс.

**Для цитирования:** Булаева Ю.В., Наумова Е.А., Семенова О.Н. Исследование приверженности к лекарственной терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями районной больницы малого города Саратовской области и кардиологического отделения университетской клиники г. Саратова. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(3):337-343. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-337-343

## Study of Adherence to Drug Therapy of Patients with Cardiovascular Diseases in District Hospital of Small Town in Saratov Region and in Cardiology Department of University Clinic in Saratov

Yulia V. Bulaeva\*, Elizaveta A. Naumova, Olga N. Semenova

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. Bolshaya Kazachia ul. 112, Saratov, 410012 Russia

**Aim.** To study the relation of various factors with adherence to long-term drug therapy in patients with cardiovascular diseases in district hospital of small town in Saratov Region and patients from clinical hospital of Saratov medical university.

**Material and methods.** The hospitalized patients with cardiovascular diseases were included into the prospective study of long-term adherence to treatment. Questioning of patients with the determination of the attitude of respondents to their health, the desire to receive information about the disease, the level of awareness of the therapy, the degree of participation in the treatment process, the nature of the relationship with the attending physician was performed. A year after discharge, control calls were made to patients to learn whether the patient was continuing treatment prescribed a year ago in the hospital. The data on patient adherence in both hospitals were analyzed.

**Results.** 108 patients in the district hospital (58% of selected patients) and 70 in the Saratov hospital (33% of selected patients) responded to all questions in the questionnaire during hospitalization. Successful reaching by phone 12 months after discharge from the hospital took place in 74 patients of the small town and 40 patients of the regional center. The continuation of treatment was found in 28 (38%) and 24 (50%) patients, respectively. Patients who continued treatment significantly differed from those, who stopped therapy, by presence of myocardial infarction in anamnesis [14 (78%) patients in the university hospital and 6 (60%) patients in the district hospital;  $p < 0.01$ ] as well as acute cerebrovascular accident [6 (78%) patients in the university hospital and 4 (75%) patients in the district hospital;  $p < 0.05$ ] and stable angina class I-III [22 (61%) patients in Saratov and 28 (44%) patients in the small town;  $p < 0.01$ ]. Adherence to recommendations after 12 months was found in patients who considered that doctor or relatives were responsible for their health (6 patients in Saratov and 12 – in the small town;  $p < 0.05$ ) and believed that attending physician determines the portion of information provided to the patient [20 (60%) patients of the district hospital and 11 (63%) patients in the university clinic;  $p < 0.05$  for university clinic].

**Conclusion.** The adherence to long-term treatment after discharge remained low and did not exceed 50% among patients in both groups. The paternalistic model continued to dominate in the doctor-patient interconnection system.



**Keywords:** adherence to therapy, small town, compliance.

**For citation:** Bulaeva Y.V., Naumova E.A., Semenova O.N. Study of Adherence to Drug Therapy of Patients with Cardiovascular Diseases in District Hospital of Small Town in Saratov Region and in Cardiology Department of University Clinic in Saratov. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(3):337-343. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-337-343

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): 19vita@mail.ru

Received / Поступила: 27.01.2018

Accepted / Принята в печать: 28.04.2018

Проблема приверженности пациентов к лекарственной терапии существует столько же, сколько медицина. Согласно опубликованным материалам как отечественных, так и зарубежных авторов, комплаентность пациентов после выписки из стационара, независимо от их заболевания или национальности, невысокая, и не превышает 50% [1-7]. Около 50% пациентов прерывают терапию в течение первых 6 мес от ее начала, и лишь 15% продолжают выполнять врачебные рекомендации до 1 года [3,4]. Негативные последствия невыполнений врачебных рекомендаций, как клинические, так и экономические, ни у кого сомнений не вызывают. В США низкие показатели комплаентности к лечению оцениваются в \$100 млрд в год только на дополнительные визиты к лечащему врачу и госпитализации, которые составляют 19% от числа всех обращений в стационар [4,5]. Помимо этого, в мета-анализе Simpson S.H. продемонстрировано, что низкая приверженность статистически значимо отрицательно влияет на выживаемость пациентов, страдающих хроническими заболеваниями. [5].

Многочисленные исследования данной проблемы чаще включали жителей крупных населенных пунктов, внимание пациентам малых городов в них уделялось недостаточно [1-7], показатели выполнения врачебных рекомендаций пациентов малого города в сравнении с пациентами областного центра сравнительному анализу ранее не подвергались. Согласно количественному подходу традиционно малым считается «устойчивый тип поселений численностью до 50 тыс человек» [8]. По данным переписи населения России за 2010 г. стало известно, что наиболее распространенными являются малые города с численностью жителей до 50 тыс человек. Число таких городов несколько увеличилось с 768 в 2002 г. до 781 в 2010 г., составляя более 70% всех городов России, однако в них проживает лишь каждый шестой городской житель [8,9]. Пациенты, проживающие в малых городах, обращаются к врачам районной больницы в запущенных клинических случаях в связи с территориальной удаленностью лечебного учреждения и недостаточной транспортной доступностью [9,10].

Цель данного исследования – изучение связи различных клинико-демографических и социальных факторов, а также индивидуальных характеристик с

приверженностью длительной лекарственной терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями районной больницы малого города Саратовской области и пациентов клинической больницы медицинского университета г. Саратов.

## Материал и методы

В исследование отбирались все пациенты, находившиеся на госпитализации в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в терапевтическом отделении районной больницы малого города Саратовской области и отделении кардиологии клинической больницы медицинского университета г. Саратов. Оба стационара осуществляют как экстренную, так и плановую госпитализацию пациентов.

Поводом для обращения послужили: декомпенсация сердечной недостаточности, возникновение гипертонических кризов, нестабильной стенокардии, перенесенного инфаркта миокарда. Критерии исключения: хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IV функционального класса (ФК NYHA) и стенокардия напряжения IV ФК, не поддающаяся артериальной гипертонии, неконтролируемая бронхиальная астма, обострение хронической обструктивной болезни легких, хроническая болезнь почек 3-5 стадии (скорость клубочковой фильтрации CKD-EPI < 60 мл/мин), злоупотребление алкоголем или наркотическими препаратами, тяжелая энцефалопатия любого генеза, любые другие серьезные заболевания, неспособность заполнить опросник. Включение в исследование выполнялось после стабилизации состояния респондентов.

Наибольшие трудности отмечались при наборе пациентов районной больницы, так как пациенты не имели подобного опыта, опасались разглашения полученной информации лечащим врачом или медицинским персоналом.

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие. Выполнен сбор анамнеза, физикальный осмотр, анализ лабораторных и инструментальных исследований, анкетирование пациентов. Большая часть вопросов, включенных в использованный опросник, неоднократно применялась в подобных исследованиях по выяснению приверженности к длительному лечению среди пациентов г. Саратова [1,2]. Многие вопросы были сформированы на

базе ответов, полученных при проведении фокус-групп [2]. Вопросы анкеты позволяли выяснить отношение респондентов к состоянию своего здоровья, их желание получать информацию о заболевании, уточнять уровень информированности пациента о проводимой терапии, степень его участия в процессе назначения терапии, характер взаимоотношений с лечащим врачом.

Спустя год после выписки выполнялись контрольные звонки пациентам. Задавались вопросы о продолжении, частичном прекращении или полном прекращении терапии, назначенной врачом при выписке, о возникновении побочных эффектов от назначенных препаратов, о существенных изменениях в состоянии здоровья за прошедшее время и изменениях в личной жизни, об изменении физического и эмоционального состояния и самочувствия в целом за прошедшее время, о степени удовлетворенности лечением на амбулаторном этапе.

Для обработки полученных результатов использовался пакет прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). С помощью метода кросс-табуляции (построение таблиц абсолютных частот парных наблюдений) с применением критерия  $\chi^2$  выполнялось

определение возможной связи между продолжением пациентами лечения после выписки из стационара и изучаемыми клиническими, социально-демографическими и психологическими характеристиками пациента. Статистически значимыми различия считались при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В общей сложности принять участие в исследовании были приглашены 187 пациентов районной больницы и 210 пациентов университетской клиники Саратова. Дали согласие на заполнение опросника только 127 пациентов стационара малого города (68% от числа приглашенных) и 129 областного центра (61% от числа приглашенных). В итоге лишь 108 (58% от числа приглашенных) пациентов районной больницы и 70 (33%) пациентов стационара Саратова приняли участие в нашем исследовании и ответили практически на все вопросы анкеты. Их клинико-демографические характеристики представлены в табл. 1.

Пациенты малого города были моложе, у них реже отмечалось ожирение, наличие ХСН и инфаркта миокарда в анамнезе, уровень образования был ниже, чем у пациентов областного центра.

**Table 1. Clinical and demographic characteristics of participants**  
**Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика участников**

Критерий	Данные пациентов	Саратов (n=70)	Малый город (n=108)
Возраст, n (%)	Не достигшие пенсионного возраста	12 (17)	42 (39)**
	Достигшие пенсионного возраста	58 (83)	66 (61)
Возраст, лет (медиана)		67	60**
Пол, n (%)	Мужской	40 (57)	46 (43)
	Женский	30 (43)	62 (57)
Образование, n (%)	Среднее	30 (42)	52 (48)
	Среднее специальное	10 (14)	36 (34)**
	Высшее	24 (34)	20 (18)**
Профессия, n (%)	Умственного труда	32 (46)	52 (48)
	Физического труда	26 (37)	46 (44)
	Не ответили	12 (17)	10 (8)
Материальный доход (по оценке самих пациентов), n (%)	Ниже среднего	34 (49)	52 (48)
	Средний	26 (37)	46 (43)
	Выше среднего	2 (3)	4 (4)
	Высокий	0	2 (2)
	Не ответили	8 (11)	4 (4)
ИМТ, n (%)	<24,9	0	22 (20)
	>25,0<29,9	6 (9)	28 (27)**
	Ожирение 1 степени	42 (60)	31 (28)**
	Ожирение 2 степени	18 (26)	19 (17)
	Ожирение 3 степени	4 (6)	6 (6)
Клиническая характеристика по сердечно-сосудистой патологии и факторам риска, n (%)	АГ	62 (89)	98 (91)
	Гипертонический криз	54 (77)	76 (70)
	Стенокардия напряжения	54 (77)	94 (87)*
	Инфаркт миокарда	24 (34)	10 (8)**
	ОНМК	12 (17)	6 (6)
	ХСН	52 (74)	60 (56)*
	Сахарный диабет	12 (17)	20 (18)
* $p < 0,05$ , ** $p < 0,01$ – по сравнению с пациентами из Саратова			
ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН – хроническая сердечная недостаточность			

**Table 2. Clinical and demographic, social characteristics and adherence prolonged therapy (after 12 months)**  
**Таблица 2. Клинико-демографические, социальные характеристики и приверженность терапии (через 12 мес)**

Параметр	Малый город (n=74)		Саратов (n=48)	
	Продолжили лечение	Прекратили лечение	Продолжили лечение	Прекратили лечение
Мужчины, n (%)	16 (54)	14 (46)*	14 (64)	8 (36)
Женщины, n (%)	12 (27)	32 (63)	10 (39)	16 (61)
Ожирение 2,3 степени, n (%)	0	6 (100)	16 (33)	32 (67)*
Артериальная гипертензия, n (%)	25 (38)	41 (62)	23 (50)	23 (50)
Гипертонический криз, n (%)	21 (40)	31 (60)	20 (50)	20 (50)
Стенокардия напряжения, n (%)	28 (44)	36 (56)	22 (61)	14 (39)**
Инфаркт миокарда, n (%)	6 (60)	4 (40)	14 (78)	4 (22)**
ОНМК, n (%)	4 (75)	2 (25)	6 (78)	2 (22)*
ХСН, n (%)	16 (44)	20 (56)	20 (45)	24 (55)
Сахарный диабет, n (%)	7 (60)	4 (40)	4 (50)	4 (50)
<b>Доход (субъективная оценка пациента)</b>				
Низкий, n (%)	22 (58)	18 (42)	18 (70)	10 (30)*
Средний, n (%)	18 (52)	16 (48)	12 (50)	12 (50)
Выше среднего, n (%)	0	2 (100)	0	4 (100)
<b>Образование</b>				
Среднее, n (%)	14 (39)	22 (61)	4 (33)	8 (67)
Среднее специальное, n (%)	11 (42)	14 (58)	4 (50)	4 (50)
Высшее, n (%)	8 (83)	3 (17)	14 (64)	8 (36)*
<b>Профессия</b>				
Умственного труда, n (%)	17 (63)	9 (27)	18 (75)	6 (25)*
Физического труда, n (%)	10 (30)	23 (70)	6 (42)	8 (58)

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  – по сравнению с продолжившими лечение в той же группе.  
Относительное значение рассчитывалось, исходя из численности подгруппы с данным параметром

Следует отметить низкий отклик пациентов спустя 12 мес после выписки из стационара. Удалось дозвониться до 74 человек малого города и до 48 – областного центра. Продолжали назначенную терапию в полном объеме 28 (38%) и 24 (50%) пациента, участвовавших в исследовании, соответственно. При сравнительном анализе приверженности данных групп пациентов статистически значимых различий между получением лечения в малом городе и областном центре, и дальнейшим продолжением терапии не выявлено ( $p = 0,15613$ ).

Как видно из табл. 2, из числа клинических факторов между продолжившими и прекратившими лечение отмечено статистически значимое различие по наличию в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, стенокардии напряжения I-III ФК и ожирения. Среди продолживших лечение в группе малого города обращает на себя внимание статистически значимо большая доля мужчин. Из числа социальных характеристик среди пациентов областного центра статистически значимое различие отмечено по низкому уровню дохода, высшему образованию и умственному характеру профессии.

### Понятия «здоровье» и «болезнь» по мнению пациентов

Несмотря на то, что абсолютное большинство респондентов обеих групп говорили, что здоровье является их личной заботой, через год рекомендации соблюдали лишь те пациенты, которые переложили ответственность на врача или родственников (табл. 3). Продолжили терапию только 24 (26%) пациентов малого города и 16 (44%) пациентов Саратова, ответившие, что «здоровье – это моя забота» ( $p < 0,05$ ). Прекратили прием всех препаратов пациенты, выбравшие варианты «Болезнь – результат предыдущей жизнедеятельности», «Болезнь – это судьба», «Болезнь – образ жизни» ( $p < 0,05$ ).

Утверждения пациентов о своей высокой активности в отношении получения информации о своем здоровье и заболевании практически не связаны с реальным выполнением врачебных рекомендаций (табл. 4). С приверженностью терапии через 12 мес ассоциировано желание пациента получать информацию о возможностях лечения данного заболевания по всей стране, указание лечащего врача как основного источника информации о заболевании, при неполной осведомленности о лечении своего заболевания



**Table 3. The concepts of "health" and "disease" in the opinion of patients and adherence to treatment**  
**Таблица 3. Понятия «здоровье» и «болезнь» по мнению пациентов и приверженность**

Вопрос	Малый город		Саратов	
	Продолжили лечение	Прекратили лечение	Продолжили лечение	Прекратили лечение
<b>Определение термина «болезнь»</b>				
Ограничение физического, психического, социального благополучия, n (%)	4 (40)	6 (60)	4 (50)	4 (50)
Результат предыдущей жизнедеятельности, n (%)	14 (37)	24 (63)	8 (67)	4 (33)**
Катастрофа, n (%)	6 (50)	6 (50)	2 (50)	2 (50)
Судьба, n (%)	0	6 (100)*	0	6 (100)*
Образ жизни, n (%)	4 (33)	10 (67)	2 (14)	12 (86)*
<b>Здоровье в большей степени забота ...</b>				
Моя личная, n (%)	24 (26)	36 (74)	16 (44)	20 (56)
Врачей, родственников, близких, n (%)	12 (87)	2 (13)	6 (100)	0*

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  – по сравнению с продолжившими лечение в той же группе.  
Относительное значение рассчитывалось, исходя из численности подгруппы с данным параметром

**Table 4. Relation of information on treatment and adherence to long-term therapy**  
**Таблица 4. Взаимосвязь информации о лечении и приверженности длительной терапии**

Вопрос	Малый город		Саратов	
	Продолжили лечение	Прекратили лечение	Продолжили лечение	Прекратили лечение
<b>Хотели бы Вы знать возможности лечения вашей болезни?</b>				
Хочу знать все возможности в стране, n (%)	12 (60)	8 (40)	8 (80)**	2 (20)
Хочу знать возможности в Саратове, n (%)	6 (27)	16 (73)	8 (57)	6 (43)*
Хочу знать только то, что назначил врач, n (%)	2 (17)	6 (83)	6 (29)	12 (71)
Не ответили, n (%)	4 (29)	10 (71)	2 (33)	4 (67)
<b>Что Вы знаете о Вашей болезни?</b>				
Знаю все, n (%)	4 (29)	14 (71)	4 (40)	6 (60)
Знаю, какие таблетки принять, куда обратиться, n (%)	18 (57)	32 (43)	10 (83)**	2 (17)
Знаю кое-что, но недостаточно, n (%)	4 (17)	23 (73)	8 (40)	12 (60)*
Не знаю ничего, n (%)	2 (50)	2 (50)	0	4 (100)
<b>Из каких источников Вы получаете информацию о своем заболевании?</b>				
Другие больные, n (%)	2 (17)	10 (83)	2 (33)	6 (67)
Лечащий врач, n (%)	38 (56)	44 (44)	20 (56)*	16 (44)
Газеты, интернет, журналы, n (%)	4 (33)	10 (67)	0	0
<b>Хотели бы Вы знать всю правду о своей болезни?</b>				
Да, но только не диагноз неизлечимой болезни, n (%)	0	4 (100)	0	3 (100)
Нет, врач знает, что мне можно сказать, n (%)	20 (59)	14 (41)	11 (63)**	6 (37)
Да, без исключений, n (%)	8 (22)	28 (78)	8 (44)	10 (56)
Не ответили, n (%)	0	0	3 (50)	3 (50)

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  – по сравнению с продолжившими лечение в той же группе.  
Относительное значение рассчитывалось, исходя из численности подгруппы с данным параметром

(«Знаю, какие таблетки и когда принимать, куда обращаться за помощью» ( $p < 0,05$  для больных университетской клиники)).

## Обсуждение

Несмотря на то, что пациенты районной больницы малого города и клинической больницы медицинского университета имеют некоторые различия, факторы, которые оказывают влияние на дальнейшее

продолжение или прекращение ими лекарственной терапии, одинаковые. В данном исследовании (как и в большинстве опросов пациентов) принимали участие только пациенты, согласившиеся на проводимое анкетирование, и, соответственно, полученную информацию нельзя экстраполировать на 100% пациентов районной больницы, но и эти данные представляются нам достаточно ценными, особенно, с учетом объективных трудностей при сборе такой ин-

формации и отсутствия аналогичных исследований среди пациентов малых городов и центров.

В процессе анализа наших данных, как и по данным литературы [1-7], отмечено, что стенокардия напряжения I-III ФК, острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда в анамнезе традиционно повышают приверженность пациентов к постоянной терапии. Осознание проблемы болезни и необходимости лечения напрямую связаны с вероятностью последующей длительной терапии. Абсолютно не привержены к лечению пациенты, для которых болезнь – это «судьба». Наибольшее число респондентов, выполняющих назначения, давая дефиницию термину «болезнь», отвечали, что болезнь – это «ограничение физического, психического и социального благополучия», или это «катастрофа». Эти пациенты последовательно преодолели все фазы течения хронической болезни: премедицинскую фазу (решение обратиться за медицинской помощью), фазу ломки жизненного стереотипа (неуверенность во всем и непонимание происходящего), фазу адаптации к болезни (больной начинает приспосабливаться жить со своим заболеванием), и фазу «капитуляции» (больной примиряется с судьбой), и на данном этапе находятся на завершающей фазе, т.е. происходит формирование механизмов приспособления к жизни с заболеванием [11]. Отношение к болезни как к судьбе отражает бездеятельность пациентов, неверие в возможную модификацию состояния.

Основным источником информации о заболевании по-прежнему является лечащий врач. Со слов анкетируемых, они весьма активно задают вопросы о своем заболевании, его лечении и возможных осложнениях, и большая часть склоняется к мнению, что врачу необходимо обсуждать с пациентом назначаемое лечение. В то же время пациенты отмечают, что не готовы слышать всю правду о диагнозе, они считают, что врачу следует самостоятельно определять объем информации, который будет воспринят больным безболезненно. Несмотря на понимание большинством пациентов потенциальной опасности заболевания, на приверженность влияла только кратность приема препаратов. Получается, что номинально пациенты проявляют стремление быть активными и принимать участие в процессе терапии, но это стремление скорее формальное, в действительности больные пассивны, они стремятся переложить и ответственность, и право выбора метода лечения исключительно на лечащего врача. Иными словами, среди респондентов все еще доминирует патерналистическая модель взаимоотношений с лечащим врачом, и хотя сами респонденты декларируют важность активной позиции, занимать ее они не желают.

Из ответов, данных нашими респондентами, формируется «условный» образ пациента, не готового продолжать длительное лечение дома. Во-первых, это пациенты с фаталистическим настроем (болезнь – это судьба), утверждающие, что хотят знать про свою болезнь больше, но при этом знают недостаточно, и ничего не делают для того, чтобы узнать больше, не осознавшие всю тяжесть своего заболевания, и считающие его неопасным (т.е., еще не прошедшие все фазы осознания заболевания [11]). Эти пациенты считают, что отношение врача к ним равнодушное. Возможно, здесь мы видим как минимум, две разные проблемы: уже упомянутые психологические стадии осознания себя и болезни, и тип личности самого пациента и его в целом негативное восприятие окружающей действительности. Можно предположить, что с одной стороны, негативизм пациентов влиял на врачей, и они более строго относились к своим пациентам, а с другой – само восприятие пациентами врачей в этой ситуации и подталкивало их к использованию таких характеристик, как диктат и равнодушие. Таким образом, не исключено, что сам по себе негативный настрой на всю окружающую действительность также негативно влияет и на приверженность к терапии.

## Заключение

Через год после выписки лекарственную терапию продолжает лишь каждый второй пациент областного центра и каждый третий пациент малого города. Наиболее привержены респонденты с сопутствующей патологией (стенокардия напряжения I-III ФК, перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда), имеющие высшее образование, невысокий материальный доход и профессию умственного труда. Отмечается нежелание пациентов брать на себя ответственность за процесс терапии и за состояние собственного здоровья (как среди продолжающих, так и среди прекративших лечение). Хорошие отношения с врачом в сочетании с возможностью врача взять на себя ответственность приводят к продолжению терапии, а плохие взаимоотношения в сочетании с негативным настроем пациента – к прекращению терапии. Несмотря на стремление респондентов занять активную позицию в заботе о своем здоровье, при первом удобном случае они перекладывают всю ответственность за процесс терапии на врача, т.е. довлеет патерналистическая модель взаимоотношений.

**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. Naumova E.A., Semenova O.N. Modern view on the problem of patient adherence to long-term treatment. *Kardiologiya: Novosti, Mnenie, Obucheniye*. 2016;(2):30-9. (In Russ.) (Наумова Е.А., Семенова О.Н. Современный взгляд на проблему приверженности пациентов к длительному лечению. *Кардиология: Новости, Мнение, Обучение*. 2016;(2):30-9).
2. Semenova O.N., Naumova E.A., Shvartz Y.G. Adherence to long-term treatment of cardiovascular disease and non-compliance with medical recommendations: the opinion of patients and physicians by the results of focused interview. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(1):55-61. (In Russ.) [Семенова О.Н., Наумова Е.А., Шварц Ю.Г. Приверженность к длительному лечению сердечно-сосудистых заболеваний и невыполнение врачебных рекомендаций: мнение пациентов и врачей по результатам фокусированного интервью. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(1):55-61]. doi: 0.20996/1819-6446-2014-10-1-55-61.
3. Stegmann O.A., Polikarpov L.S., Novikov O.M. Adherence to treatment of ambulatory patients with chronic heart failure. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2013;28(2):78-82. (In Russ.) [Штегман О.А., Поликарпов Л.С., Новиков О.М. Приверженность к лечению амбулаторных больных хронической сердечной недостаточностью. *Сибирский Медицинский Журнал*. 2013;28(2):78-82].
4. World Health Organisation: Adherence to long-term therapies, evidence for action. Geneva: WHO; 2003.
5. Simpson S.H., Eurich D.T., Majumdar S.R. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. 2006;333:15. doi: 10.1136/bmj.38875.675486.55.
6. Bolotova E.V., Triler A.V., Kovrigina I.V. Features of commitment to medicamentous therapy of patients with cardiovascular diseases in territorial polyclinic of Krasnodar. *Doctor.Ru*. 2017;10(139):32-6. (In Russ.) [Болотова Е.В., Концевая А.В., Ковригина И.В. Особенности приверженности к медикаментозной терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в территориальной поликлинике г. Краснодара. *Доктор.Ру*. 2017;10(139):32-6].
7. Martsevich S.Yu., Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., et al., on behalf of the working group of the research "GRANAT-2". Transfer studying of parameters - pave also commitment to therapy at patients with a chronic obstructive pulmonary disease and an arterial hypertension against the background of lecheniya the fixed combination of a ramipril and an amlodipin (by results of the observation research "GRANAT-2"). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):229-37. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., и др., от имени рабочей группы исследования «ГРАНАТ-2»). Изучение параметров переносимости и приверженности к терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией на фоне лечения фиксированной комбинацией рамиприла и амлодипина (по результатам наблюдательного исследования «ГРАНАТ-2»). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(2):229-37]. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-229-237.
8. Town-planning code of 07.05.98 № 73-FZ. Collection of legislation of the Russian Federation 1998. № 19, Art.2069. (In Russ.) [Градостроительный кодекс от 07.05.98 № 73-ФЗ. Собрание законодательства РФ 1998. № 19, ст.2069].
9. Dianov M.A., Antonova O.I., eds. Socio-demographic profile of Russia according to the results of the census of 2010. Moscow: Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki; 2012. (In Russ.) [Дианов М.А., Антонова О.И., ред. Социально-демографический портрет России по итогам Всероссийской переписи населения 2010 года. Москва: Федеральная служба государственной статистики; 2012].
10. Lariionov M.V., Lariionov N.V. The influence of the degree of environmental pollution on the health of the population of Saratov region. *Vestnik OSU*. 2009;(4):122-6. (In Russ.) [Ларионов М.В., Ларионов Н.В. Влияние степени загрязнения окружающей среды на здоровье населения Саратовской области. *Вестник ОГУ*. 2009;(4):122-6].
11. Sidorov P.I., Parnyakov A.V. Clinical psychology: the textbook for higher education institutions. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (In Russ.) [Сидоров П.И., Парняков А.В. Клиническая психология: учебник для вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008].

### About the Authors:

**Yulia V. Bulaeva** – MD, Postgraduate Student, Chair of Faculty Therapy, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky  
**Elizaveta A. Naumova** – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky  
**Olga N. Semenova** – MD, Postgraduate Student, Chair of Faculty Therapy, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

### Сведения об авторах:

**Булаева Юлия Викторовна** – аспирант, кафедра факультетской терапии, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского  
**Наумова Елизавета Александровна** – д.м.н, профессор, кафедра факультетской терапии, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского  
**Семенова Ольга Николаевна** – аспирант, кафедра факультетской терапии, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского



# Связь нарушений электрической активности эритроцитов с дислипидемией при метаболическом синдроме

Валерий Иванович Подзолков, Татьяна Вениаминовна Королева,  
Анна Евгеньевна Брагина\*, Мария Георгиевна Кудрявцева,  
Галина Ивановна Брагина, Михаил Владимирович Писарев

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

**Цель.** Исследование электрического заряда эритроцитов (ЭЭЗ) у больных метаболическим синдромом (МС).

**Материал и методы.** Обследовано 112 больных МС (средний возраст  $61,4 \pm 7,2$  лет, средняя продолжительность МС  $8,7 \pm 5,2$  лет). Группу контроля (25 человек) составили относительно здоровые люди сходного возраста. Уровень ЭЭЗ определяли методом адсорбции положительного катионного красителя (катионный синий О) на поверхности плазматической мембраны эритроцитов до полной нейтрализации их отрицательного заряда с последующей фотометрией раствора и расчета числа зарядов на клеточной поверхности эритроцитов. Результаты исследования обрабатывались с помощью программы Statistica 10.0.

**Результаты.** В основной группе больных МС артериальная гипертензия выявлена у 73%, гипергликемия – у 39%, сахарный диабет – у 36%, дислипидемия – у 80%. Величина ЭЭЗ у больных МС ( $1,59 \pm 0,05 \times 10^7$ ) была статистически значимо ниже, чем в группе контроля ( $1,65 \pm 0,03 \times 10^7$ ;  $p < 0,05$ ). При длительности МС более 5 лет ЭЭЗ была статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). У больных с ожирением II-III степени, а также при дислипидемии показатели ЭЭЗ были статистически значимо ниже, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). У больных с МС была выявлена статистически значимая отрицательная корреляция между ЭЭЗ и уровнями общего холестерина ( $r = -0,51$ ;  $p < 0,05$ ) и триглицеридов ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** У больных МС с увеличением длительности МС, степени ожирения и нарастания нарушений липидного обмена отмечаются статистически значимо более низкие значения ЭЭЗ.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, электрический заряд эритроцитов, ожирение, дислипидемия, микроциркуляция.

**Для цитирования:** Подзолков В.И., Королева Т.В., Брагина А.Е., Кудрявцева М.Г., Брагина Г.И., Писарев М.В. Связь нарушений электрической активности эритроцитов с дислипидемией при метаболическом синдроме. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(3):344-349. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-344-349

## Relation of Disturbances in the Erythrocytes Electrical Activity with Dyslipidemia in the Metabolic Syndrome

Valery I. Podzolkov, Tatyana V. Koroleva, Anna E. Bragina\*, Maria G. Kudryavtseva, Galina I. Bragina, Mikhail V. Pisarev  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)  
Trubetskaya ul. 8/2, Moscow, 119991 Russia

**Aim.** To study the erythrocyte electric charge (EEC) in patients with metabolic syndrome (MS).

**Material and methods.** 112 patients (mean age  $61.4 \pm 7.2$  years) with MS (average duration of MS  $8.7 \pm 5.2$  years) were examined. Control group consisted of healthy volunteers ( $n=25$ ) of similar age. The level of EEC was detected by the method of adsorption of a positive cationic dye (cationic blue O) on the surface of the erythrocyte plasma membrane up to the complete neutralization of their negative charge, followed by photometry of the solution and calculation of the number of charges on the erythrocyte cell surface. The results of the study were processed by Statistica 10.0 software.

**Results.** Hypertension was found in 73% of patients with MS, hyperglycemia – in 39%, diabetes – in 36%, dyslipidemia – in 80% of patients. The EEC in MS patients ( $1.59 \pm 0.05 \times 10^7$ ) was lower than this in the control group ( $1.65 \pm 0.03 \times 10^7$ ;  $p < 0.05$ ). With MS duration more than 5 years, the EEC was significantly lower in comparison with control group ( $p < 0.05$ ). In patients with obesity II-III degrees as well as dyslipidemia the EEC values were significantly lower vs control group ( $p < 0.05$ ). In patients with MS, a significant negative correlation of EEC with total cholesterol ( $r = -0.51$ ,  $p < 0.05$ ) and triglycerides ( $r = -0.51$ ,  $p < 0.05$ ) levels were revealed.

**Conclusion.** In patients with MS with increase in the MS duration, degree of obesity and lipid metabolism disorders, significantly lower values of EEC were observed.

**Keywords:** metabolic syndrome, electric charge of erythrocytes, obesity, dyslipidemia, microcirculation.

**For citation:** Podzolkov V.I., Koroleva T.V., Bragina A.E., Kudryavtseva M.G., Bragina G.I., Pisarev M.V. Relation of Disturbances in the Erythrocytes Electrical Activity with Dyslipidemia in the Metabolic Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(3):344-349. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-344-349

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

Received / Поступила: 09.04.2018

Accepted / Принята в печать: 17.05.2018

Метаболический синдром (МС) представляет собой важнейшую проблему современной медицины, поскольку является фактором риска развития основных социально значимых хронических неинфекционных заболеваний: ишемической болезни сердца, cerebro-васкулярной болезни и хронической болезни почек [1]. Нарушения микроциркуляторного кровотока подробно описаны при МС. Они обусловлены как проявлениями эндотелиальной дисфункции с преобладанием активности вазоконстрикторных факторов и снижением биодоступности оксида азота [2], так и реологическими нарушениями, связанными с повышением концентрации и активности ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 [1]. Этому способствуют инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, гипергликемия, гипертриглицеридемия, повышение уровней фактора некроза  $\alpha$  и трансформирующего фактора роста  $\beta$ , вырабатываемых адипоцитами висцеральной жировой ткани.

Существенными компонентами микроциркуляторных взаимоотношений являются функциональное состояние клеточных элементов, в том числе, агрегация тромбоцитов и эритроцитов, деформируемость клеток и электрические характеристики их мембран. Отрицательный поверхностный заряд эритроцитов – один из важнейших факторов, определяющих реологические свойства крови. Описано снижение этого показателя у пациентов с хронической болезнью почек [3] при остром коронарном синдроме [4], хронической ишемии головного мозга [5].

Величина электрического заряда эритроцитов (ЭЗЭ) является интегральным параметром, связанным как со стабильностью клеточной мембраны клеток, так и особенностями окружающей среды: pH, адсорбцией на поверхности различных веществ, влияющих на конформационные характеристики белков мембраны. Имеются литературные данные о том, что накопление холестерина в мембранах эритроцитов сопровождается увеличением адсорбции на них фибриногена и, соответственно, агрегации эритроцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца [6]. Однако исследования состояния ЭЗЭ у пациентов с наиболее высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек, а именно, у больных МС, практически не проводились.

Целью нашей работы стала оценка уровня ЭЗЭ и его связи с основными метаболическими компонентами у пациентов с МС.

## Материал и методы

В исследование было включено 112 человек (45 мужчин и 67 женщин; средний возраст  $61,4 \pm 7,2$  лет, средняя продолжительность МС  $8,7 \pm 5,2$  лет). В группу контроля были включены 25 человек (10 мужчин и 15 женщин).

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека. Все больные дали согласие на участие в исследовании. В основную группу включались пациенты в возрасте 20-70 лет с МС, диагностированным согласно критериям Российского кардиологического общества (2009) [1], получавшие стандартную терапию для коррекции клинических проявлений МС: антигипертензивные, гипогликемические, гиполипидемические препараты.

Критерии исключения: симптоматическая артериальная гипертензия (АГ), острый коронарный синдром, нарушения сердечного ритма и проводимости, сердечная недостаточность III-IV функционального класса (NYHA), тяжелые формы cerebro-васкулярной болезни, клинико-лабораторные проявления хронических заболеваний печени и почек, злокачественные новообразования, воспалительные заболевания любой локализации.

В контрольную группу включены практически здоровые добровольцы со сходными демографическими характеристиками.

Всем пациентам проведено стандартное лабораторно-инструментальное обследование. Исследование ЭЗЭ проводилось путем инкубации отмытой эритроцитарной массы с раствором положительного катионного красителя (катионный синий О) в концентрации 4,3-27 г/м при соотношении объемов 1:9 в течение 2-3 ч при 18-22°C. После его адсорбции на поверхности плазматической мембраны эритроцитов до полной нейтрализации их отрицательного заряда проводили фотометрию раствора. По значению предельной адсорбции красителя проводили расчет числа зарядов на клеточной поверхности эритроцитов по формуле.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи статистического пакета Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США) с использованием стандартных статистических методов. Непрерывные величины описывались с указанием средней по совокупности  $M \pm$  стандартное отклонение ( $\sigma$ ). Для сравнения средних показателей между двумя независимыми выборками применяли тест Манн-Уитни. Для множественных межгрупповых сравнений использовали критерий Ньюмана-Кейлса. Статистическая значимость различий между качественными показателями оценивалась с помощью критерия хи-квадрат. Статистически значимыми различия считались при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Клиническая характеристика обследованных больных МС и группы контроля представлена в табл. 1. Основная и контрольная группы были сопоставимы по возрасту и полу. Частота нарушений липидного обмена в основной группе составила 80%, гиперглике-

**Table 1. Clinical characteristics of the examined groups**

**Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных групп**

Параметр	Основная группа (n=112)	Группа контроля (n=25)
Возраст, лет	61,4±7,2	52,2±7,8
Мужчины, n (%)	45(40,2)	10(40)
Длительность МС, лет	8,7±5,2	-
Систолическое АД, мм.рт.ст.	140,4±11,8	125,2±7,8*
Диастолическое АД, мм.рт.ст.	87,6±6,36	70,6±10,9*
АГ, %	73	-
Степень АГ 1/2/3, %	5/33/62	-
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	30,9±6,2	24,05±2,2*
Степень ожирения, I/II/III, %	45 / 39 / 16	-
Дислипидемия, %	80	11*
Гипергликемия, %	39	-
Сахарный диабет, %	36	-
Повышенный Hb <sub>A1c</sub> , %	67	-
Длительность гипергликемии, лет	9±4,79	-
Количество критериев МС, 3/4, %	32/68	-
Гиперфибриногенемия, %	16	-

\*p<0,05 по сравнению с основной группой

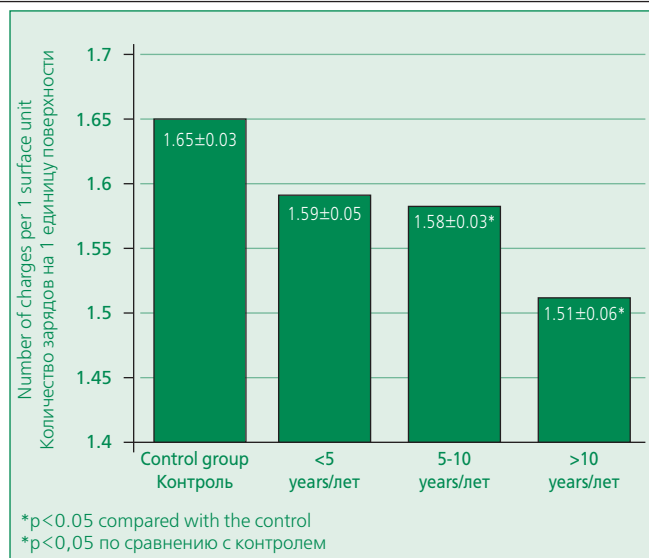
**Table 2. Electrical charge of erythrocytes in patients with metabolic syndrome with lipid metabolism disorders**

**Таблица 2. ЭЗЭ у больных МС с нарушениями липидного обмена**

Показатели липидного обмена (ммоль/л)	ЭЗЭ, число зарядов на 1 ед. поверхности	
	Основная группа (n=112)	Группа контроля (n=25)
ОХ≥5,0	1,57±0,06×10 <sup>7</sup> *	1,65±0,03×10 <sup>7</sup>
ЛПВП<1,00	1,57±0,05×10 <sup>7</sup> *	
ЛПНП≥3,0	1,60±0,06×10 <sup>7</sup> *	
ТГ≥1,7	1,60±0,05×10 <sup>7</sup> *	

\*p<0,05 по сравнению с контролем  
ХС – холестерин, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ТГ – триглицериды

мии натошак – 75%, увеличения уровня гликированного гемоглобина (Hb<sub>A1c</sub>) – 67%. У 16% пациентов с МС выявлена гиперфибриногенемия. У большинства представителей основной группы имелось 4 диагностических критерия МС (68%). В обследованной группе уровень общего холестерина (ОХ) составил 5,67±1,32 ммоль/л, уровни липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) – 3,94±1,27 и 1,11±0,33 ммоль/л, соответственно.



**Figure 1. The level of electric charge of erythrocytes in patients with metabolic syndrome, depending on the duration of the disease**

**Рисунок 1. Уровень ЭЗЭ у больных МС в зависимости от продолжительности заболевания**

У 56% больных МС выявлено статистически значимо более низкий (p<0,05) ЭЗЭ по сравнению с группой контроля (рис. 1). У пациентов с продолжительностью МС >5 лет уровень ЭЗЭ был статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля (рис. 1).

Изучение показателей ЭЗЭ в зависимости от степени ожирения не выявило статистически значимых различий этого показателя у лиц с ожирением I степени по сравнению с группой контроля, в то время как при II и III степенях ожирения ЭЗЭ был статистически значимо ниже по сравнению с группой здоровых добровольцев (рис. 2).

Выявлена связь уровня ЭЗЭ с дислипидемией и ее выраженностью (табл. 2). ЭЗЭ был статистически значимо ниже у пациентов с дислипидемией (ОХ≥5,0 ммоль/л, ЛПНП≥3,0 ммоль/л, ЛПВП<1,0 ммоль/л и триглицериды (ТГ)≥1,7 ммоль/л) по сравнению с группой контроля (1,65±0,03×10<sup>7</sup>). Получены статистически значимые корреляции величины ЭЗЭ с уровнем ОХ (r=-0,51, p<0,05; рис. 3), ЛПНП (r=-0,38, p<0,05) и ТГ (r=-0,46, p<0,05; рис. 4).

Полученные данные свидетельствуют о статистически значимой связи различных компонентов МС с ЭЗЭ, и, соответственно, с микроциркуляторным кровотоком и процессами атерогенеза при МС.

При анализе ЭЗЭ в зависимости от уровня фибриногена как плазменного фактора микроциркуляции выявлено, что уровень ЭЗЭ оказался статистически значимо ниже при концентрации фибриногена >6ммоль/л по сравнению с контролем (1,5±0,07×10<sup>7</sup> против 1,65±0,07×10<sup>7</sup>, соответственно; p<0,05).





**Figure 2. The level of electric charge of erythrocytes in patients with metabolic syndrome, depending on the degree of obesity**

**Рисунок 2. Уровень ЭЗЭ у больных МС в зависимости от степени ожирения**

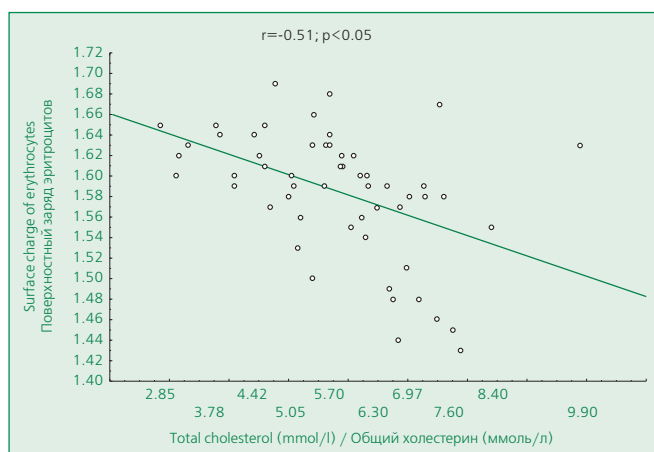
## Обсуждение

Нарушения микроциркуляции играют важнейшую роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний – от стадии факторов риска до неблагоприятных исходов [7]. Наличие существенных нарушений функции эндотелия и плазменных прокоагулянтных взаимоотношений при МС не вызывает сомнений и хорошо изучено в широком спектре исследований. Значение изменений функционального состояния тромбоцитов при МС также описано в литературе, вследствие чего в рекомендации по ведению больных МС (2013) включено назначение препаратов ацетилсалициловой кислоты [8]. Значение

морфофункциональных изменений эритроцитов при МС менее изучено, на сегодняшний день в мировой литературе нами не найдено исследований, оценивающих состояние ЭЗЭ при МС. В единичных работах показано снижение электрического потенциала эритроцитов у больных с АГ, сахарным диабетом и дислипидемией [9-12].

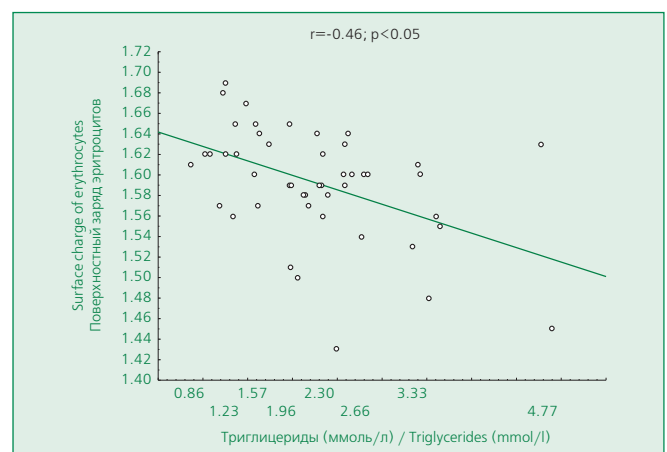
Поддержание нормального уровня отрицательного заряда мембран эритроцитов является необходимым условием для сохранения физиологического агрегатного состояния крови, что обеспечивает адекватный кровоток на микроциркуляторном уровне и достаточное снабжение тканей кислородом и питательными веществами. Снижение электрического потенциала эритроцитов приводит к ухудшению реологических свойств крови, затрудняет микроциркуляцию, способствует повреждению эндотелия сосудов, адгезии форменных элементов к сосудистой стенке и формированию микротромбов, что снижает активность обменных процессов в организме. Все это способствует прогрессированию атеросклероза и клинических проявлений ишемической болезни сердца, хронической болезни почек и цереброваскулярной болезни. Кроме того, в условиях нарушенного микроциркуляторного кровотока снижается биодоступность лекарственных препаратов, вследствие чего существенно снижается эффективность лечения больных [13].

В нашем исследовании, оценивавшем ЭЗЭ при МС, выявлено статистически значимое снижение заряда эритроцитов, особенно, у пациентов с высокими степенями ожирения (II-III степени) и нарушениями липидного обмена. Подобные изменения функционального состояния эритроцитов могут быть обусловлены активацией процессов перекисного окисления липидов и перекисидацией липидов мем-



**Figure 3. Correlation of the electric charge of erythrocytes with the total cholesterol level**

**Рисунок 3. Корреляция ЭЗЭ с концентрацией ОХ**



**Figure 4. Correlation of the electric charge of erythrocytes with the triglyceride level**

**Рисунок 4. Корреляция ЭЗЭ с концентрацией ТГ**

бран с изменением конформационных свойств белков, диффузией и переориентацией в мембране фосфолипидов, несущих на себе отрицательные заряды [14,15]. В литературе имеются данные о том, что лечение метаболических нарушений (ожирения, дислипидемии) как диетическими, так и фармакологическими методами (полиненасыщенными жирными кислотами, статинами в монотерапии и в комбинации с эзетимибом) способствует улучшению функционального состояния эритроцитов [16-18]. Это является дополнительным свидетельством патогенетической связи метаболических нарушений и величины ЭЗЭ.

Выявленное нами снижение ЭЗЭ у пациентов с МС и повышенным уровнем фибриногена подтверждает взаимосвязь заряда эритроцитов с прокоагулянтным статусом крови. Сходные результаты получены и другими авторами, изучавшими зависимость величины ЭЗЭ от уровня фибриногена при сердечно-сосудистой патологии [19,20].

Складывается впечатление, что снижение ЭЗЭ у пациентов с МС можно рассматривать в качестве универсального маркера реологических нарушений, сопутствующих разнообразным метаболическим сдвигам, свойственным этому заболеванию. Электрический заряд эритроцитов, являющихся самыми многочисленными клетками крови в организме, связан с функциональным состоянием их мембраны и определяет агрегатную функцию крови. Этот показатель, по-видимому, является важным патогенетическим фактором, участвующим в формировании осложнений при метаболических нарушениях, наиболее ярким представителем которых является МС. В связи

с этим высказывается предположение о том, что ряд гемореологических параметров и, в том числе, поверхностный заряд эритроцитов могут рассматриваться в качестве сердечно-сосудистых факторов риска [21], что, однако, требует дополнительных исследований.

## Заключение

Таким образом, у пациентов с МС статистически значимо более низкий уровень электрического заряда эритроцитов выявляется при продолжительности заболевания более 5 лет. У этих пациентов статистически значимо более низкий уровень электрического заряда эритроцитов имел место при ожирении II-III степени. По сравнению со здоровыми добровольцами пациенты с МС и дислипидемией имели статистически значимо более низкий уровень электрического заряда эритроцитов. Выявлена статистически значимая отрицательная корреляция между величиной электрического заряда эритроцитов и концентрациями общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов. Кроме того, у пациентов с МС и гиперфибриногемией имелся статистически значимо более низкий уровень электрического заряда эритроцитов по сравнению со здоровыми добровольцами.

**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. National guidelines on the diagnosis and treatment of the metabolic syndrome (2009). [cited 19 Jun, 2018]. Available at: [https://www.scardio.ru/Fcontent/Fimages/Frecommendation/Fnationalnye\\_rekomendacii\\_po\\_diagnostike\\_i\\_lecheniyu\\_metabolicheskogo\\_sindroma.pdf](https://www.scardio.ru/Fcontent/Fimages/Frecommendation/Fnationalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_metabolicheskogo_sindroma.pdf). (In Russ.) [Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома (2009)]. [Цитировано 19.06.2018]. Доступно на: [https://www.scardio.ru/Fcontent/Fimages/Frecommendation/Fnationalnye\\_rekomendacii\\_po\\_diagnostike\\_i\\_lecheniyu\\_metabolicheskogo\\_sindroma.pdf](https://www.scardio.ru/Fcontent/Fimages/Frecommendation/Fnationalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_metabolicheskogo_sindroma.pdf).
2. Podzolkov V.I., Bragina A.E., Murashko N.A. The level of stable metabolites of nitric oxide in patients with essential hypertension with obesity and hyperleptinemia. *Kardiologiya*. 2016;7(56):14-9. (In Russ.) [Подзолков В.И., Брагина А.Е., Мурашко Н.А. Уровень стабильных метаболитов оксида азота у больных эссенциальной гипертензией с ожирением и гиперлептинемией. *Кардиология*. 2016;7(56):14-9]. doi: 10.18565/cardio.2016.6.14-19.
3. Ahmatov V.Ju., Osipov M.V., Krivozhizhina L.V. To the mechanism of erythrocyte dysfunction in patients with chronic renal failure who are on hemodialysis. *Nefrologiya i Dializ*. 2007;9(3):276-77. (In Russ.) [Ахматов В.Ю., Осипов М.В., Кривожижина Л.В. К механизму дисфункции эритроцитов у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе. *Нефрология и Диализ*. 2007;9(3):276-77].
4. Martynova T.A., Maksimov N.I., Nazipova T.Ju. Possibilities of the method of microelectrophoresis of erythrocytes in the diagnosis of acute coronary syndrome. *Prakticheskaja Medicina*. 2015;3(88):33-5. (In Russ.) [Мартынова Т.А., Максимов Н.И., Назипова Т.Ю. Возможности метода микроэлектрофореза эритроцитов в диагностике острого коронарного синдрома *Практическая Медицина*. 2015;3(88):33-5].
5. Badaljan K.R., Vasilenko I.A., Fedin A.I. Biophysical properties of peripheral blood erythrocytes in patients with chronic cerebral ischemia. *Lechebnoe Delo*. 2015;1:84-90. (In Russ.) [Бадалян К.Р., Василенко И.А., Федин А.И. Биофизические свойства эритроцитов периферической крови у больных с хронической ишемией мозга. *Лечебное Дело*. 2015;1:84-90].
6. Sokolov E.I., Zykova A.A., Sushchik V.V., Goncharov I.N. Blood Viscosity in Patients With Ischemic Heart Diseases. *Kardiologiya*. 2014;54(3):9-14. (In Russ.) [Соколов Е.И., Зыкова А.А., Сущик В.В., Гончаров И.Н. Вязкость крови у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2014;3:9-14].
7. Podzolkov V.I., Bulatov V.A. Microcirculation state in arterial hypertension. In book: Podzolkov V.I. Arterial hypertension. Moscow: MIA; 2016. P. 45-50. (In Russ.) [Подзолков В.И., Булатов В.А. Состояние микроциркуляции при артериальной гипертензии. В кн.: Подзолков В.И. Артериальная гипертензия. Москва: МИА; 2016. С. 45-50].
8. National guidelines on the diagnosis and treatment of the metabolic syndrome (2013). [cited 19 Jun, 2018]. Available at: [www.gipertonik.ru/files/recommendation/Recommendations\\_metabolic\\_syndrome.doc](http://www.gipertonik.ru/files/recommendation/Recommendations_metabolic_syndrome.doc). (In Russ.) [Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома (2013)]. [Цитировано 19.06.2018]. Доступно на: [www.gipertonik.ru/files/recommendation/Recommendations\\_metabolic\\_syndrome.doc](http://www.gipertonik.ru/files/recommendation/Recommendations_metabolic_syndrome.doc).
9. Gyawali P., Richards R.S., Hughes D.L., Tinley P. Erythrocyte aggregation and metabolic syndrome *Clin Hemorheol Microcirc*. 2014;57(1):73-83. doi: 10.3233/CH-131792.
10. Surikova T.P. The study of the dependence of the erythrocyte charge in patients with diabetes mellitus, depending on the severity of its course. *Astrahanskij Medicinskij Zhurnal*. 2012;2(7):206-7. (In Russ.) [Сурикова Т.П. Изучение зависимости заряда эритроцитов у больных сахарным диабетом в зависимости от тяжести его течения. *Астраханский Медицинский Журнал*. 2012;2(7):206-7].
11. Gyawali P., Richards R.S., Bwititi P., Nwose E.U. The association of dyslipidemia with erythrocyte aggregation. *Clinical Lipidology*. 2015;2:129-35. doi: 10.2217/clp.15.3.
12. Brun J.F., Varlet-Marie E., Fedou C., et al. Are metabolically healthy obese patients also hemorheologically healthy? *Clin Hemorheol Microcirc*. 2015;61(1):39-46. doi: 10.3233/CH-141868.

13. Sashenkov S.L., Alacheva L.V., Tishevskaja N.V. The effect of various pharmacological preparations on the surface charge of the erythrocyte membrane. Vestnik Juzhno-Ural'skogo Gosudarstvennogo Universiteta. 2011; 7(244):101-4. (In Russ.) [Сашенков С.Л., Алачева Л.В., Тишевская Н.В. Влияние различных фармакологических препаратов на поверхностный заряд мембраны эритроцитов. Вестник Южно-Уральского Государственного Университета. 2011;7(244):101-4].
14. Gyawali P., Richards R.S., Bwititi P.T. et al. Association of abnormal erythrocyte morphology with oxidative stress and inflammation in metabolic syndrome. Blood Cells Mol Dis. 2015;54(4):360-3. doi: 10.1016/j.bcmd.2015.01.005.
15. Kuznecova Je.Je., Gorohova V.G., Korjakina L.B., Babushkina I.V. Some aspects of the evaluation of structural and functional changes in the erythrocyte membrane in cardiovascular pathology. Bülleten' VSNCO RAMN. 2012;4(86)part 1:236-40. (In Russ.) [Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г., Корякина Л.Б., Бабушкина И.В. Некоторые аспекты оценки структурно-функциональных изменений в мембране эритроцитов при сердечно-сосудистой патологии. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012;4(86) часть 1:236-40].
16. Choi H.N., Yim J.E. Effects of Erythrocyte Membrane Polyunsaturated Fatty Acids in Overweight, Obese, and Morbidly Obese Korean Women. Journal of Cancer prevention. 2017;22(3):182-8. doi: 10.15430/JCP.2017.22.3.182.
17. Rahamon S.K., Fabian U.A., Charles-Davies M.A. et al. Changes in mediators of inflammation and pro-thrombosis after 12 months of dietary modification in adults with metabolic syndrome. African health Sciences. 2017;17(2):453-62. doi: 10.4314/ahs.v17i2.20.
18. Olszewska-Banaszczyk M., Jackowska P., Gorzelak-Pabiś P., et al. Comparison of the effects of rosuvastatin monotherapy and atorvastatin-ezetimibe combined therapy on the structure of erythrocyte membranes in patients with coronary artery disease. Pharmacol Rep. 2017;20(2):258-62. doi: 10.1016/j.pharep.2017.11.004.
19. Mahendra J.V., Kumar S.D., Anuradha T.S. et al. Plasma Fibrinogen in Type 2 Diabetic Patients with Metabolic Syndrome and its Relation with Ischemic Heart Disease (IHD) and Retinopathy. J Clin Diagn Res. 2015;9(1):BC18-21. doi: 10.7860/JCDR/2015/10712.5449.
20. Ding L., Zhang C., Zhang G.A. et al. new insight into the role of plasma fibrinogen in the development of metabolic syndrome from a prospective cohort study in urban Han Chinese population. Diabetology and Metabolic Syndrome. 2015;7:110. doi: 10.1186/s13098-015-0103-7.
21. Gyawali P., Richards R.S., Tinley P. et al. Hemorheological parameters better classify metabolic syndrome than novel cardiovascular risk factors and peripheral vascular disease marker. Clin Hemorheol Microcirc. 2016;4:64(1):1-5. doi:10.3233/CH-152033.

*About the Authors:*

**Valery I. Podzolkov** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University  
**Tatyana V. Koroleva** – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University  
**Anna E. Bragina** – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University  
**Maria G. Kudryavtseva** – MD, Postgraduate Student, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University  
**Galina I. Bragina** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Polyclinic Therapy, Sechenov University  
**Mikhail V. Pisarev** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University

*Сведения об авторах:*

**Подзолков Валерий Иванович** – д.м.н. профессор, зав. кафедрой факультетской терапии №2 лечебного факультета, Сеченовский Университет  
**Королева Татьяна Вениаминовна** – д.м.н. профессор, кафедра факультетской терапии №2 лечебного факультета, Сеченовский Университет  
**Брагина Анна Евгеньевна** – д.м.н. профессор, кафедра факультетской терапии №2 лечебного факультета, Сеченовский Университет  
**Кудрявцева Мария Георгиевна** – аспирант, кафедра факультетской терапии №2 лечебного факультета, Сеченовский Университет  
**Брагина Галина Ивановна** – к.м.н., доцент, кафедра поликлинической терапии лечебного факультета, Сеченовский Университет  
**Писарев Михаил Владимирович** – к.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии №2 лечебного факультета, Сеченовский Университет



## Клиническое наблюдение тромбоза ушка левого предсердия, возникшего на фоне терапии прямым пероральным антикоагулянтом

Ирина Сергеевна Даабуль, Светлана Юрьевна Королева,  
Анна Александровна Кудрявцева, Анастасия Андреевна Соколова,  
Дмитрий Александрович Напалков\*, Виктор Викторович Фомин  
Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова  
(Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

В статье описывается клиническое наблюдение тромбоза ушка левого предсердия у пациентки 51 года с пароксизмальной формой неклапанной фибрилляции предсердий, возникшего на фоне длительной антикоагулянтной терапии апиксабаном в полной дозе (5 мг 2 р/сут), и тактика ведения больной. Пациентка поступила с очередным симптомным пароксизмом длительностью более 48 ч, в связи с чем, в соответствии с рекомендациями, перед экстренным восстановлением ритма была выполнена чреспищеводная эхокардиография, и выявлен тромб в ушке левого предсердия размерами 0,5×1,03 см. От немедленного восстановления ритма решено было воздержаться вследствие очень высокого риска возникновения тромбоэмболических осложнений. В связи с категорическим отказом пациентки от приема варфарина было принято решение назначить другой препарат из группы прямых пероральных антикоагулянтов – дабигатран в дозе 150 мг 2 р/сут сроком на 4 нед с последующим выполнением контрольного чреспищеводного эхокардиографического исследования. В результате было отмечено растворение тромба. Особенностью данного наблюдения является наличие у больной сопутствующих гипертрофической кардиомиопатии и сахарного диабета 1 типа.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий неклапанной этиологии, прямые пероральные антикоагулянты, апиксабан, дабигатран, тромбоз ушка левого предсердия.

**Для цитирования:** Даабуль И.С., Королева С.Ю., Кудрявцева А.А., Соколова А.А., Напалков Д.А., Фомин В.В. Клиническое наблюдение тромбоза ушка левого предсердия, возникшего на фоне терапии прямым пероральным антикоагулянтом. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(3):350-355. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-350-355

### Thrombosis of Left Atrial Appendage during Therapy with Direct Oral Anticoagulant. Clinical Case

Irina S. Daaboul, Svetlana Yu. Koroleva, Anna A. Kudrjartseva, Anastasiya A. Sokolova,  
Dmitry A. Napalkov\*, Viktor V. Fomin  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)  
Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

The article presents a clinical observation of the left atrial appendage thrombosis in a 51-year-old female patient with a paroxysmal form of nonvalvular atrial fibrillation which occurred despite long-term anticoagulant therapy with apixaban in a full dose (5 mg b.i.d.), and the patient's management. The patient was admitted with recurrent symptomatic paroxysm for more than 48 hours, because of which, in accordance with the recommendations, transesophageal echocardiography was performed before an emergency rhythm restoration. Thrombus in the left atrial appendage 0.5×1.03 cm in size was detected. It was decided to refrain from the immediate restoration of the rhythm due to the very high risk of thromboembolic complications. In connection with the categorical refusal of the patient from warfarin, it was decided to replace apixaban with another direct oral anticoagulant – dabigatran 150 mg bid for a period of 4 weeks followed by performing a control transesophageal echocardiographic study. As a result, no thrombus was found on control echocardiography. The particularity of this observation is concomitant hypertrophic cardiomyopathy and diabetes mellitus type 1 in this patient.

**Keywords:** atrial fibrillation nonvalvular etiology, direct oral anticoagulants, apixaban, dabigatran, left atrial appendage thrombosis.

**For citation:** Daaboul I.S., Koroleva S.Y., Kudrjartseva A.A., Sokolova A.A., Napalkov D.A., Fomin V.V. Thrombosis of Left Atrial Appendage during Therapy with Direct Oral Anticoagulant. Clinical Case. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(3):350-355. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-350-355

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

### Введение

В рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) все представители так называемых прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК), как прямые ингибиторы тромбина (дабигатран), так и ан-

тагонисты Ха фактора (ривароксабан, апиксабан и эдоксабан) продемонстрировали либо превосходство по эффективности и безопасности, либо не уступали по данным параметрам варфарину в профилактике инсультов и системных тромбоэмболий при неклапанной фибрилляции предсердий (ФП) [1-4]. Тромбоз левого предсердия (ЛП)/ушка ЛП имеет тесную взаимосвязь с наличием ФП и ее тромбоэмболических

Received / Поступила: 15.01.2018

Accepted / Принята в печать: 08.02.2018

осложнений (ТЭО). В то же время данных по влиянию ППОАК на уже сформированные тромбы явно недостаточно. В литературе встречаются преимущественно описания отдельных клинических случаев или сообщения о небольших группах наблюдений, которые весьма противоречиво свидетельствуют либо в пользу растворения/уменьшения в размерах тромба ЛП, либо, напротив, описывают ишемические события, произошедшие на фоне приема ППОАК. В настоящее время ни один ППОАК не имеет зарегистрированного показания для лечения внутрисердечных тромбозов.

### **Клинический случай**

Пациентка К., 51 года, поступила 9 апреля 2017 г. в отделение реанимации и интенсивной терапии Университетской клинической больницы №1 с очередным симптомным пароксизмом фибрилляции-трепетания предсердий. Из анамнеза известно, что она в течение более 15 лет страдает гипертонической болезнью с максимальными подъемами цифр артериального давления (АД) до 180/100 мм рт.ст., получает постоянную антигипертензивную терапию с умеренным положительным эффектом. В 2007-2008 гг. при обследовании в стационаре по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) была диагностирована асимметричная гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) без обструкции выносящего тракта (толщина межжелудочковой перегородки – 1,6 см). В феврале 2016 г. был впервые зарегистрирован симптомный пароксизм ФП. Впоследствии пароксизмы ФП возникали с частотой один приступ в 2-3 мес, сопровождались одышкой, общей слабостью, болями за грудиной (EHRA IIb-III), купировались самостоятельно или медикаментозно (внутривенное введение амиодарона). Постоянной антиаритмической терапии пациентка не получала. В качестве антикоагулянтной терапии был назначен апиксабан (5 мг 2 р/сут), который, со слов больной, принимала регулярно, без пропусков. Следует отметить, что при обсуждении альтернативных назначений больная категорически отказалась от приема варфарина. В то же время именно антагонистам витамина К (ABK) отдается предпочтение при сочетании ФП и ГКМП (класс рекомендаций – IB) [5]. При этом применение ППОАК является допустимым при непереносимости ABK, невозможности осуществления контроля МНО и поддержания его значений в целевом диапазоне, развитии побочных эффектов на терапии ABK (класс рекомендаций IB) или отказе пациента от приема ABK [5, 6], хотя исследований по данной теме недостаточно.

Из значимых сопутствующих заболеваний следует отметить наличие у больной в течение многих лет сахарного диабета (СД) 1 типа, по поводу которого пациентка наблюдается эндокринологом, получает

инсулинотерапию (препаратом длительного действия – инсулин деглудек 60 ед подкожно и препаратом короткого действия – инсулин аспарт 10 ед 3 р/сут). Гликозилированный гемоглобин при последнем измерении составил 8,5% (индивидуальный целевой уровень гликозилированного гемоглобина <7,5%). Также у пациентки отмечался первичный гипотиреоз субклинического течения, в связи с чем ей был назначен левотироксин натрия в дозе 12,5 мкг. По данным предыдущих ЭхоКГ выявлялись признаки легочной гипертензии I степени (систолическое давление в легочной артерии 40-55 мм рт.ст.).

Ухудшение состояния наступило за 2 дня до госпитализации, когда возникло учащенное неритмичное сердцебиение, сопровождающееся общей слабостью, головокружением, одышкой при незначительных физических нагрузках. Попытки восстановить ритм введением амиодарона бригадой Скорой медицинской помощи оказались безуспешными, поэтому пациентка была доставлена в отделение реанимации и интенсивной терапии Университетской клинической больницы №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

При осмотре: состояние пациентки средней степени тяжести, кожные покровы обычной окраски. Рост 168 см, вес 120 кг (индекс массы тела 42,5 кг/м<sup>2</sup>). При аускультации дыхание проводится во все отделы с обеих сторон, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений 18/мин. SatO<sub>2</sub> – 93%. Тоны сердца приглушены, аритмичные, частота сердечных сокращений 118 уд/мин, на верхушке выслушивается негрубый систолический шум. Дефицита пульса нет. АД 160/90 мм рт.ст. на обеих руках. Граница относительной тупости сердца в 5-м межреберье смещена на 0,5 см кнаружи от среднеключичной линии. Пульсация периферических артерий сохранена.

На электрокардиограмме была зарегистрирована ФП с частотой 99 уд/мин, отклонение электрической оси сердца влево, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. По шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc пациентка набрала 4 балла, хотя ее использование при ГКМП является не вполне корректным, так как шкала не валидизирована у данной когорты пациентов и не обеспечивает эффективной стратификации риска [7, 8]. Считается, что антикоагулянтная терапия должна быть назначена всем пациентам с ФП и ГКМП независимо от количества баллов по данной шкале [9]. Оценка риска кровотечений проводилась по шкале HAS-BLED (1 балл).

Вследствие неэффективности медикаментозной кардиоверсии и необходимости восстановления синусового ритма решено было провести электрическую кардиоверсию. Поскольку настоящий пароксизм продолжался более 48 ч, а у пациентки имелся достаточно высокий риск инсульта (4 балла по шкале

CHAS<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc), несмотря на постоянный прием ППОАК в полной дозе (апиксабан 5 мг 2 р/сут), для обеспечения дополнительной безопасности перед восстановлением ритма было решено выполнить чреспищеводную эхокардиографию (ЧПЭхоКГ) [6]. При ЧПЭхоКГ в левом предсердии был выявлен эффект спонтанного эхоконтрастирования (сладж), а в ушке ЛП визуализировалось подвижное эхопозитивное образование – тромб размерами 0,5×1,03 см (рис. 1). Из-за выявления при ЧПЭхоКГ тромба в ушке ЛП от немедленного проведения кардиоверсии решено было воздержаться в соответствии с рекомендациями Европейского общества сердечного ритма 2015 г. [6]. В связи с неэффективностью апиксабана (ингибитор Ха фактора) в полной дозе в данном конкретном случае и категорическим отказом пациентки от приема варфарина консилиумом врачей было принято решение о переводе пациентки на прием дабигатрана (прямой ингибитор тромбина) 150 мг 2 р/сут на 4 нед с последующим выполнением контрольной ЧПЭхоКГ и, при условии растворения тромба в ушке ЛП и сохраняющейся необходимости восстановления ритма, проведения электрической кардиоверсии.

При контрольной ЧПЭхоКГ от 15.05.2017 г. (через 31 день после первого исследования) тромб в ушке ЛП не визуализировался, эффект спонтанного эхоконтрастирования был слабо выражен (рис. 2). В проведении электрической кардиоверсии к моменту растворения тромба в ушке ЛП не было необходимости, так как ранее произошло самопроизвольное восстановление ритма.

В связи с отсутствием технической возможности пациентке не проводилось генетическое исследование

на предмет наличия мутации в гене метилен-тетрагидрофолатредуктазы, которая, как предполагается, может влиять на эффективность прямых ингибиторов Ха фактора (апиксабана, ривароксабана, эдоксабана) [10].

В качестве еще одной причины неэффективности апиксабана в данном случае можно рассматривать избыточную массу тела пациентки (120 кг; индекс массы тела 42,5 кг/м<sup>2</sup>). По данным обзора De Caterina R. и соавт. вес более 120 кг ассоциируется примерно с 30% снижением эффективности апиксабана. Возможно, меньшая антитромботическая эффективность связана с эффектом дилуции при большем объеме распределения [11].

Также мы не можем полностью исключить и независимого от приема дабигатрана растворения тромба ушка ЛП при самопроизвольном восстановлении синусового ритма. Однако описаний подобных случаев в литературе найти не удалось, так как всем пациентам при выявлении тромбоза ЛП/ушка ЛП назначается тот или иной антикоагулянт.

## Обсуждение

Эффективность дабигатрана в дозе 150 мг 2 р/сут при тромбозе ушка ЛП уже была описана [12]. Однако в клинических случаях, приведенных T. Watanabe и соавт., его назначали после терапии ривароксабаном в сниженной дозировке 15 мг/сут, а не после полноразовой терапии апиксабаном 5 мг 2 р/сут, как в нашем наблюдении. Кроме того, в литературе прежде не было описания случая растворения тромба ушка ЛП на фоне терапии дабигатраном у пациентов с ГКМП и СД 1 типа.

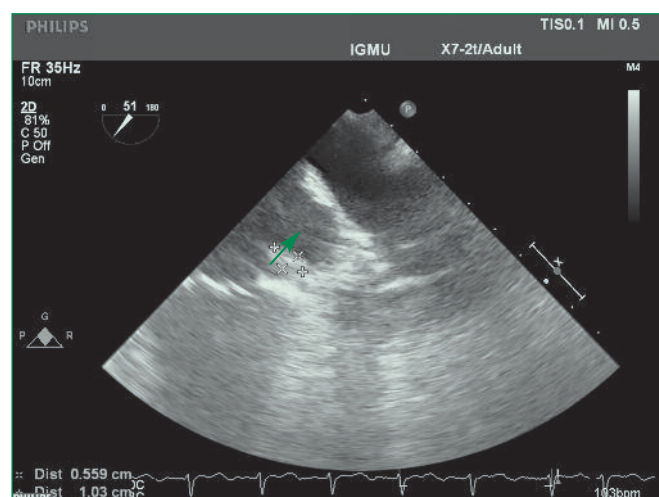


Figure 1. Thrombus in the left atrial appendage (is indicated by an arrow). Transesophageal echocardiography (Apr 14, 2017)

Рисунок 1. Тромб в ушке левого предсердия (обозначен стрелкой). Чреспищеводная эхокардиография (14.04.2017)

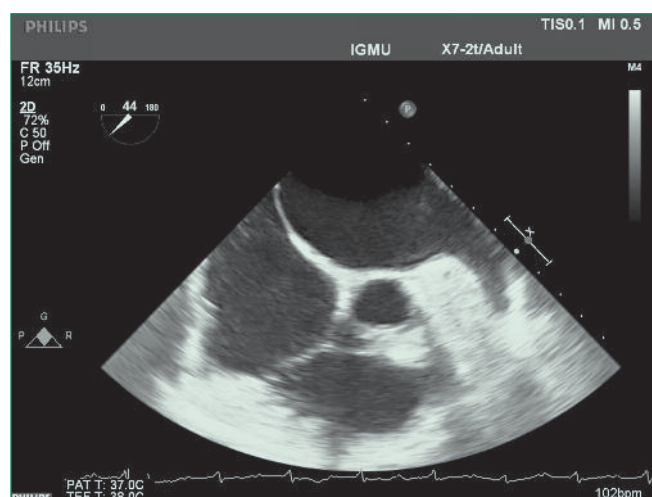


Figure 2. Control transoesophageal echocardiography (May 15, 2017; thrombus in LAA is absent)

Рисунок 2. Контрольная чреспищеводная эхокардиография (15.05.2017; тромб в ушке левого предсердия отсутствует)



В популяции при ФП тромбозы ЛП/ушка ЛП по некоторым оценкам могут выявляться с помощью ЧПЭхоКГ у 8-16% пациентов, причем, независимо от клинического типа ФП (пароксизмальная, персистирующая или постоянная формы) [13-16].

Наблюдательные и проспективные исследования не показали различий в частоте выявления спонтанного эхоконтрастирования и тромбов в ЛП среди пациентов, леченных АВК или ППОАК [17-19]. Также нет достаточного количества данных о предикторах возникновения тромбоза ЛП/ушка ЛП у пациентов, получающих ППОАК в сравнении с АВК. В субанализе исследования RE-LY [1, 17] было показано отсутствие статистически значимых различий по частоте обнаружения тромбов ЛП/ушка ЛП при выполнении ЧПЭхоКГ перед кардиоверсией в группах дабигатран 110 мг/дабигатран/150 мг/варфарин (1,8/1,2/1,1% случаев соответственно). Однако влияние пероральных антикоагулянтов на уже сформировавшийся тромб в ЛП/ушке ЛП в данной работе не изучался.

На данный момент уже имеется ряд исследований и клинических случаев, доказывающих эффективность ППОАК в растворении тромбов в ЛП и ушке ЛП, но имеются также и сообщения о том, что ППОАК могут быть неэффективны и даже приводить к тромбоэмболическим осложнениям.

В публикации Mitamura и соавт. [20] проводилось ретроспективное исследование на 198 пациентах, которым был назначен дабигатран и проведена ЧПЭхоКГ, чтобы исключить наличие тромба ЛП перед электрической кардиоверсией. Дабигатран в дозировках 150 и 110 мг получали 98 и 100 пациентов, соответственно. Тромб в ЛП был обнаружен у одного пациента, который получал более высокую дозировку, и у семи пациентов, получавших более низкую дозу (4% от всех исследуемых). Дабигатран назначался на менее чем 3 нед у 21% пациентов, в течение 3-6 нед – у 24% пациентов, и на 6 и более нед – у 55% пациентов до ЧПЭхоКГ. Повторная ЧПЭхоКГ была проведена у 6 из 8 пациентов с ЛП тромбом, которая показала полное растворение тромба у 5 пациентов, самый ранний срок – через 23 дня после первой ЧПЭхоКГ. Из этих 5 пациентов 1 получал дабигатран в дозе 150 мг 2 р/сут, у 2 пациентов доза была увеличена со 110 мг 2 р/сут до 150 мг 2 р/сут, остальные 2 пациента были переведены на варфарин.

Что касается эффективности дабигатрана при лечении существующих сердечных тромбов, Morita и соавт. [21] описали случай 72-летней женщины с ФП, у которой был выявлен тромб размерами 2,6×3,0 см в ЛП. Пациентка получала гепарин, затем варфарин, и при проведении через 1 мес ЧПЭхоКГ тромб уменьшился до 1,7×1,0 см. Варфарин был заменен на дабигатран (150 мг 2 р/сут), и через 4 мес тромб

растворился. Vidal и Vanerio [22] описали наблюдение 59-летней женщины с ФП, у которой отмечалось образование огромного тромба в ушке ЛП на терапии дабигатраном в дозировке 150 мг 2 р/сут в течение года. Qazi и соавт. [23] опубликовали случай 69-летней женщины с постоянной формой ФП, которой был установлен окклюдер. В первый год наблюдения на ЧПЭхоКГ был выявлен тромб размером 1,2×0,8 см, после назначения дабигатрана в дозе 150 мг 2 р/сут через 4 мес тромб при повторной ЧПЭхоКГ не определялся.

Еще два случая доказывают эффективность дабигатрана в растворении внутрисердечных тромбов: 67-летний мужчина с длительно персистирующей ФП принимал ривароксабан в дозе 15 мг однократно в сутки в течение 3 лет. Из сопутствующих заболеваний отмечались АГ, гиперурикемия, а за 5 лет до этого (в возрасте 62 лет) пациенту была выполнена хирургическое лечение рака желудка. На ЧПЭхоКГ был выявлен мобильный тромб (10×14 мм) в ушке ЛП. Ривароксабан был заменен на дабигатран (150 мг 2 р/сут), и через 6 нед было отмечено растворение тромба. У другого мужчины 74 лет, с длительно персистирующей ФП, АГ, сахарным диабетом и хронической болезнью почек (скорость клубочковой фильтрации 53 мл/мин) на фоне приема сниженной дозы ривароксабана 15 мг однократно в сутки в течение 2 лет в ушке ЛП сформировался тромб (5×10 мм). Ривароксабан был заменен на дабигатран 150 мг 2 р/сут, и через 12 мес тромб не определялся [12].

Szegedi N. и соавт. [10] описали случай у пациента 62-х лет с персистирующей ФП в анамнезе, непрерывно принимающего ривароксабан. Пациенту планировалось проведение изоляции легочных вен, но при ЧПЭхоКГ был выявлен тромб в ЛП. При исследовании генотипа установлено, что пациент – гетерозиготный носитель мутации гена метилентетрагидрофолатредуктазы, что и повлияло на решение о переходе с ривароксабана на дабигатран. Авторы предположили, что прямой ингибитор тромбина может оказаться в этом случае более эффективным. Спустя 2 мес терапии с добавлением фолиевой кислоты произошло полное растворение тромба.

Противоположные результаты показывает случай, описанный Tabata и соавт. [24]: у 74-летнего пациента с неклапанной ФП при ЧПЭхоКГ был обнаружен мобильный тромб (1,0×2,2 см) в ушке ЛП, и начата терапия дабигатраном (110 мг 2 р/сут). Повторная ЧПЭхоКГ через 1 нед выявила, что размеры тромба увеличились до 1,5×3,0 см. Дабигатран был заменен на варфарин, и чуть больше чем через 1 мес после этого тромб при ЧПЭхоКГ определяться перестал. В небольшом одноцентровом ретроспективном исследовании J. Wyrembak и соавт. изучали частоту тром-

боза ушка ЛП среди пациентов, получающих ППОАК (ривароксабан 20 или 10 мг/сут, дабигатран 150 мг 2 р/сут или апиксабан 5 или 2,5 мг 2 р/сут в соответствии с инструкцией), или варфарин, которым рутинно выполнялась ЧПЭхоКГ перед проведением абляции ФП. Было выполнено 937 ЧПЭхоКГ исследований: 517 и 420, получающим варфарин или ППОАК, соответственно. Все пациенты без перерыва принимали антикоагулянтную терапию как минимум 4 последовательных недель до выполнения ЧПЭхоКГ. Было установлено, что частота тромбоза ушка ЛП была больше среди пациентов, получавших варфарин (1,55%, 8 из 517) в сравнении с пациентами, получающими ППОАК (0,24%, 1 из 420,  $p=0,0473$ ). Таким образом, терапия ППОАК ассоциировалась с более низкой частотой обнаружения тромбов ушка ЛП при ЧПЭхоКГ в сравнении с терапией варфарином. Также интересно отметить, что не было выявлено тромбозов ушка ЛП среди пациентов, получавших ППОАК и имеющих менее 5 баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, и среди пациентов, получающих варфарин и имеющих менее 2 баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc [25].

До настоящего времени четких указаний по ведению пациентов с выявленным на фоне приема ППОАК тромбозом ушка ЛП не существует [6]. Согласно рекомендациям 2010 г. при обнаружении тромба в ЛП или в ушке ЛП у пациента с ФП следует назначить АВК как минимум на 3 нед с целевым МНО 2,0-3,0 [26]. Доказательства эффективности использования ППОАК или, наоборот, их неэффективности при подтвержденном тромбозе ЛП/ушка ЛП практически сводятся к описанию единичных случаев или серии случаев, и являются весьма противоречивыми [22, 27-38]. Обращает на себя внимание даже сообщение Li Y. и соавт. об успешном использовании ППОАК ривароксабана при тромбозе ушка ЛП у пациентки с митральным стенозом ревматической этиологии [39].

В настоящее время продолжаются исследования в отношении способности ППОАК растворять подтвержденный с помощью ЧПЭхоКГ тромб в ЛП/ушке ЛП в сравнении с антагонистами витамина К. В многоцентровом проспективном рандомизированном открытом контролируемом исследовании RE-LATED AF [40] сравниваются дабигатран в дозе 150 мг 2 р/сут и АВК маркумар (МНО 2,0-3,0).

По данным первого, пока единственного проведенного в этом направлении проспективного многоцентрового исследования X-TRA, опубликованного в 2016 г., ривароксабан потенциально может стать альтернативой варфарину у пациентов с тромбозом ушка ЛП [41]. В данном исследовании изучали использование ривароксабана 20 мг/сут (15 мг при клиренсе

креатинина 15-49 мл/мин) в течение 6 нед для растворения тромба ушка ЛП у пациентов с неклапанной ФП или трепетанием предсердий, у которых наличие тромба в ушке ЛП было предварительно подтверждено с помощью ЧПЭхоКГ. Все пациенты либо не получали АВК ранее, либо получали, но МНО при двух последовательных измерениях было ниже границ целевого диапазона ( $<2,0$ ). Растворение или уменьшение размеров тромба в левом предсердии/ушке левого предсердия на ривароксабана было достигнуто в 60,4% случаев. За время лечения (6 нед) и наблюдения (30 дней) не произошло ни одного инсульта или другого тромбоэмболического события, а также не было зафиксировано больших кровотечений, что важно с точки зрения и эффективности, и безопасности данного подхода к терапии. Более низкий процент полного растворения тромбов в ЛП на ривароксабана (41,5%) по сравнению с ожидаемым ( $>80\%$ ), возможно, объяснялся трудностями установления сроков давности образования тромба («старые»/недавно образовавшиеся тромбы).

Исследований, сравнивающих эффективность ППОАК при внутрисердечных тромбозах между собой, до настоящего времени нет. Как показывает наш и другие упомянутые клинические случаи, переход с одного ППОАК на другой может быть весьма эффективным и достаточно безопасным.

## **Закключение**

Остается много вопросов, связанных с оптимальной медикаментозной терапией в подобных ситуациях. Какой антикоагулянт предпочтительнее использовать в том или ином случае при обнаружении тромба в ЛП/ушке ЛП, например, в случае невозможности назначения варфарина? Какова оптимальная продолжительность такой терапии? Как спрогнозировать эффективность антикоагулянтной терапии при тромбозе ЛП/ушка ЛП, опираясь на данные инструментальных, лабораторных и других исследований (например, размеры самого тромба, экзогенность, размеры левого предсердия, скорость опорожнения ушка ЛП при ЭхоКГ, ТЭО в анамнезе и др.)? [42]. Все эти и многие другие вопросы в настоящее время остаются без ответов, должны решаться в ходе врачебных консилиумов, и требуют тщательного планирования и проведения дальнейших исследований в этой области.

**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

- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
- Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
- Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907.
- Elliott P.M., Anastakis A., Borger M.A., et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2014;35(39):2733-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284.
- 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/eurpace/euv309.
- MacIntyre C., Lakdawala N.K. Management of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation.* 2016;133(19):1901-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015085.
- Guttmann O.P., Pavlou M., O'Mahony C., et al. Prediction of thrombo-embolic risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-CVA). *Eur J Heart Fail.* 2015;17(8):837-45. doi: 10.1002/ehf.316.
- January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(21):e1-76. doi: 10.1161/CIR.0000000000000041.
- Szegedi N., Gellér L., Tahin T., et al. Successful direct thrombin inhibitor treatment of a left atrial appendage thrombus developed under rivaroxaban therapy. *Orv Hetil.* 2016;157(4):154-6. doi: 10.1556/650.2016.30350.
- De Caterina R., Lip G.Y.H. The non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) and extremes of body weight—a systematic literature review. *Clin Res Cardiol.* 2017;106(8):565-572. doi: 10.1007/s00392-017-1102-5.
- Watanabe T., Shinoda Y., Ikeoka K., et al. Dabigatran Therapy Resulting in the Resolution of Rivaroxaban-resistant Left Atrial Appendage Thrombi in Patients with Atrial Fibrillation. *Intern Med.* 2017. 56(15):1977-80. doi: 10.2169/intermed.56.8508.
- Al-Saady N.M., Obel O.A., Camm A.J. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. *Heart.* 1999;82(5):547-54. doi: 10.1136/hrt.82.5.547.
- Ellis K., Ziada K.M., Vivekananthan D., et al. Transthoracic echocardiographic predictors of left atrial appendage thrombus. *Am J Cardiol.* 2006; 97(3):421-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.08.065.
- Tsai L.M., Lin L.J., Teng J.K., Chen J.H. Prevalence and clinical significance of left atrial thrombus in nonrheumatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 1997;58(2):163-9. doi: 10.1016/S0167-5273(96)02862-8.
- Ayrala S., Kumar S., O'Sullivan D.M., Silverman D.I. Echocardiographic predictors of left atrial appendage thrombus formation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011. 24(5):499-505. doi: 10.1016/j.echo.2011.02.010.
- Nagarakanti R., Ezekowitz M.D., Oldgren J., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation.* 2011. 123(2):131-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.977546.
- Flaker G., Lopes R.D., Al-Khatib S.M., et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(11):1082-7. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.062.
- Piccini J.P., Stevens S.R., Lokhnygina Y., et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013. 61(19):1998-2006. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.025.
- Mitamura H., Nagai T., Watanabe A., et al. Left atrial thrombus formation and resolution during dabigatran therapy: A Japanese Heart Rhythm Society report. *J Arrhythm.* 2015;31(4):226-31. doi: 10.1016/j.joa.2014.12.010.
- Morita S., Ajiro Y., Uchida Y., Iwade K. Dabigatran for left atrial thrombus. *Eur Heart J.* 2013;34(35):2745. doi: 10.1093/eurheartj/ehf148.
- Vidal A., Vanerio G. Dabigatran and left atrial appendage thrombus. *J Thromb Thrombolysis.* 2012;34(4):545-7. doi: 10.1007/s11239-012-0747-1.
- Qazi A.H., Wimmer A.P., Huber K.C., et al. Resolution (and Late Recurrence) of WATCHMAN Device-Related Thrombus Following Treatment with Dabigatran. *Echocardiography.* 2016;33(5):792-795. doi: 10.1111/echo.13174.
- Tabata E., Yasaka M., Wakugawa Y., et al. Increase in the Size of an Intracardiac Thrombus during Dabigatran Therapy (110 mg b.i.d.) in an Acute Cardioembolic Stroke Patient. *Cerebrovasc Dis Extra.* 2013;3(1):78-80. doi: 10.1159/000351137.
- Wyrembak J., Campbell K.B., Steinberg B.A., et al. Incidence and Predictors of Left Atrial Appendage Thrombus in Patients Treated With Nonvitamin K Oral Anticoagulants Versus Warfarin Before Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2017;119(7):1017-1022. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.12.008.
- Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y., et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace.* 2010;12(10):1360-420. doi: 10.1093/eurpace/euq350.
- Hammerstingl C., Pötsch B., Nickenig G. Resolution of giant left atrial appendage thrombus with rivaroxaban. *Thromb Haemost.* 2013;109(4):583-4. doi: 10.1160/TH12-11-0821.
- Dobashi S., Fujino T., Ikeda T. Use of apixaban for an elderly patient with left atrial thrombus. *BMJ Case Rep.* 2014. pii: bcr2014203870. 2014. doi: 10.1136/bcr-2014-203870.
- Kawakami T., Kobayakawa H., Ohno H., et al. Resolution of left atrial appendage thrombus with apixaban. *Thromb J.* 2013. 11(1):26. doi: 10.1186/1477-9560-11-26.
- Takasugi J., Yamagami H., Okata T., et al. Dissolution of the left atrial appendage thrombus with rivaroxaban therapy. *Cerebrovasc Dis.* 2013;36(4):322-3. doi: 10.1159/000354315.
- Vaquerizo B., Sami M. Left Atrial Appendage Thrombus Resolution with Reduced Dose Apixaban. *J Atr Fibrillation.* 2015;8(1):1182. doi: 10.4022/jafb.1182.
- Eftekhari A., Damgaard D., Grove E.L. Fatal stroke following treatment with apixaban in a patient with atrial fibrillation and left atrial appendage thrombus. *Int J Cardiol.* 2016;214:131-2. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.147.
- Ohyagi M., Nakamura K., Watanabe M., Fujigasaki H. Embolic stroke during apixaban therapy for left atrial appendage thrombus. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(4):e101-2. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.11.031.
- Miwa Y., Minamishima T., Sato T., et al. Resolution of a warfarin and dabigatran-resistant left atrial appendage thrombus with apixaban. *J Arrhythm.* 2016;32(3):233-5. doi: 10.1016/j.joa.2016.01.009.
- Koyama T., Otsuka Y., Kawahara M., et al. A left atrial appendage thrombus that developed during prophylactic low-dose dabigatran treatment resolved after switching to apixaban. *Clin Case Rep.* 2017;5(5):711-3. doi: 10.1002/ccr.3933.
- Nagamoto Y., Shiomi T., Sadamatsu K. Thrombolytic action of dabigatran in patients with acute pre-existing atrial thrombus. *Europace.* 2013;15(11):1608. doi: 10.1093/eurpace/eut096.
- Lee C.L., Wang H.H., Tsao H.M. The antithrombotic effect of dabigatran. *Can J Cardiol.* 2014;30(2):248.e1-2. doi: 10.1016/j.cjca.2013.09.028.
- Santangelo G., Ielasi A., Antonio Scopelliti P., et al. Apixaban-Induced Resolution of A Massive Left Atrial and Appendage Thrombosis in a Very Elderly Patient. *J Atr Fibrillation.* 2016;9(4):1509. doi: 10.4022/jafb.1509.
- Li Y., Lin J., Peng C. Resolution of massive left atrial appendage thrombi with rivaroxaban before balloon mitral commissurotomy in severe mitral stenosis: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(49):e5577. doi: 10.1097/MD.0000000000005577.
- Ferner M., Wachtlin D., Konrad T., et al. Rationale and design of the RE-LATED AF—AFNET 7 trial: REsolution of Left atrial-Appendage Thrombus—Effects of Dabigatran in patients with Atrial Fibrillation. *Clin Res Cardiol.* 2016;105(1):29-36. doi: 10.1007/s00392-015-0883-7.
- Lip G.Y., Hammerstingl C., Marin F., et al. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: Results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). *Am Heart J.* 2016;178:126-34. doi: 10.1016/j.ahj.2016.05.007.
- Bernhardt P., Schmidt H., Hammerstingl C., et al. Fate of left atrial thrombi in patients with atrial fibrillation determined by transesophageal echocardiography and cerebral magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol.* 2004;94(6):801-4. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.06.010.

### About the Authors:

**Irina S. Daaboul** — MD, Post-Graduate Student, Chair of Faculty Therapy №1, Medical Faculty, Sechenov University  
**Svetlana Y. Koroleva** — 6-th Year Student, Sechenov University  
**Anna A. Kudryavtseva** — 6-th Year Student, Sechenov University  
**Anastasiya A. Sokolova** — MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty Therapy №1, Medical Faculty, Sechenov University  
**Dmitry A. Napalkov** — MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №1, Medical Faculty, Sechenov University  
**Viktor V. Fomin** — MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Faculty Therapy №1, Medical Faculty, Sechenov Medical University

### Сведения об авторах:

**Даабуль Ирина Сергеевна** — аспирант, кафедра факультетской терапии №1 лечебного факультета, Сеченовский Университет  
**Королева Светлана Юрьевна** — слушатель Школы мастерства по терапии, студентка 6 курса, Сеченовский Университет  
**Кудрявцева Анна Александровна** — слушатель Школы мастерства по терапии, студентка 6 курса, Сеченовский Университет  
**Соколова Анастасия Андреевна** — к.м.н., ассистент, кафедра факультетской терапии №1 лечебного факультета, Сеченовский Университет  
**Напалков Дмитрий Александрович** — д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №1 лечебного факультета, Сеченовский Университет  
**Фомин Виктор Викторович** — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой факультетской терапии №1 лечебного факультета, Сеченовский Университет



# Стентирование сонной артерии у пациента с исходной синусовой брадикардией: описание клинического случая

Елена Сергеевна Булгакова<sup>1\*</sup>, Татьяна Васильевна Творогова<sup>2</sup>,  
Борис Александрович Руденко<sup>1</sup>, Оксана Михайловна Драпкина<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Клиника «Семья». Россия, 141730, Московская обл., Лобня, ул. Текстильная, 16

Синдром гемодинамической депрессии является частым осложнением эндоваскулярного вмешательства на сонной артерии и, как правило, носит транзиторный характер. В статье представлен клинический случай стентирования сонной артерии у пациента 63 лет. Особенностью пациента являлось наличие у него исходной дисфункции синусового узла в виде постоянной синусовой брадикардии. Проведенное обследование верифицировало наличие атеросклероза нескольких артериальных бассейнов, в том числе, стенозов коронарных артерий, проявившихся наличием стабильной стенокардии напряжения без перенесенного инфаркта миокарда. В связи с этим первым этапом было выполнено эндоваскулярное лечение коронарных артерий. На фоне улучшения коронарного кровоснабжения при повторном обследовании у пациента сохранялась стабильная брадикардия с отсутствием как положительной, так и отрицательной динамики. По данным анамнеза, объективного осмотра и результатам инструментального обследования показаний к имплантации постоянного кардиостимулятора выявлено не было. Вмешательство на сонных артериях было проведено с соблюдением необходимых мер профилактики и не имело осложнений. Дополнительно в статье рассмотрены возможные факторы риска развития клинически значимой брадикардии во время ангиопластики со стентированием сонных артерий и меры профилактики периоперационного усугубления нарушений проводимости сердца.

**Ключевые слова:** атеросклероз сонных артерий, ангиопластика со стентированием, синусовая брадикардия.

**Для цитирования:** Булгакова Е.С., Творогова Т.В., Руденко Б.А., Драпкина О.М. Стентирование сонной артерии у пациента с исходной синусовой брадикардией: описание клинического случая. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(3):356-360. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-356-360

## Carotid Artery Stenting in a Patient with Sinus Bradycardia: Clinical Case

Elena S. Bulgakova<sup>1\*</sup>, Tatiana V. Tvorogova<sup>2</sup>, Boris A. Rudenko<sup>1</sup>, Oxana M. Drapkina<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Private Clinic "Family"  
Textilnaya ul. 16, Moscow Region, Lobnya, 141730 Russia

Syndrome of hemodynamic depression is a frequent complication of the carotid artery endovascular intervention and, as a rule, is transient in nature. This article presents a clinical case of carotid artery stenting in a 63-year-old patient. The specific feature of this patient was the initial sinoatrial node dysfunction as a permanent sinus bradycardia. The examination verified multisite atherosclerosis, including coronary artery stenosis, manifested by the presence of stable angina, without history of myocardial infarction. Therefore, coronary endovascular treatment was firstly performed. Re-examination after coronary blood flow restoration revealed stable sinus bradycardia persistence without any positive or negative changes. According to anamnesis, examination and instrumental diagnostic results, indications for permanent cardiac pacing were not identified. Carotid artery stenting after the necessary preventive measures was successful. The article also considers possible risk factors of significant perioperative bradycardia during carotid angioplasty with stenting and measures preventing cardiac conduction perioperative worsening.

**Keywords:** carotid artery disease, angioplasty with stenting, sinus bradycardia.

**For citation:** Bulgakova E.S., Tvorogova T.V., Rudenko B.A., Drapkina O.M. Carotid Artery Stenting in a Patient with Sinus Bradycardia: Clinical Case. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(3):356-360. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-356-360

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

## Введение

Каротидная ангиопластика со стентированием (КАС) представляет собой эндоваскулярный метод лечения атеросклеротического стеноза сонной артерии. Стандартная технология стентирования включает

в себя расширение (дилатацию) артерии методом раздувания баллона в месте ее сужения, установку стента и повторное баллонирование стента с целью уменьшения остаточного стеноза. Процедура стентирования сонной артерии имеет определенные особенности в связи с тем, что манипуляции в области синокаротидной зоны, в том числе, дилатация баллона могут спровоцировать развитие транзиторной ге-

Received / Поступила: 14.02.2018

Accepted / Принята в печать: 26.02.2018

модинамической депрессии, длительность и выраженность которой зависит от многих факторов.

Артериальная гипотония и реже – синусовая брадикардия со снижением частоты сердечных сокращений (ЧСС) < 60 уд/мин являются частыми осложнениями КАС, и, возможно, их появление вносит свой вклад в развитие периоперационной гипоперфузии головного мозга. В крупном мета-анализе за 2000-2011 гг. (n=4204) частота гипотонии, брадикардии и их сочетания в пери- и раннем постпроцедурном периоде составила 12,1%, 12,2% и 12,5%, соответственно [1]. Данные осложнения не были ассоциированы с повышением частоты перипроцедурных инсультов.

При решении вопроса о возможности КАС у пациента с брадикардией следует учитывать возможность усугубления имеющихся нарушений ритма, особенно, при отсутствии «свободных» кардиостимуляторов. Приводим описание клинического случая одного из пациентов, поступившего в центр для стентирования сонной артерии.

### **Клинический случай**

Пациент 63 лет поступил в стационар для планового эндоваскулярного лечения выявленных асимптомных стенозов левой и правой сонных артерий (80% и 75% по критериям NASCET, соответственно).

Жалоб активно не предъявлял. Из анамнеза: физически активен, когнитивно сохранен, профессиональным спортом не занимался. Стаж курения около 15 лет (7-10 сигарет/сут). Повышение артериального давления (АД) до 160/100 мм рт.ст. впервые зарегистрировано в 62 года при врачебном осмотре. Кроме того, выяснено наличие в последние два года более в грудной клетке, нечетко подходящих под критерии ангинозного синдрома. Также обращало на себя внимание наличие синусовой брадикардии с ЧСС 42 уд/мин, по поводу которой было проведено дополнительное обследование. При суточном мониторинге ЭКГ выявлена синусовая брадикардия без значимых пауз, давность появления которой осталась неустановленной (со слов пациента, при плановых диспансерных осмотрах последние 10 лет регистрировалась умеренно сниженная ЧСС, более ранних данных нет). Клинических проявлений дисфункции синусового узла, таких как синкопальные состояния, признаки хронотропной недостаточности не отмечено. Инфарктов, инсультов не переносил.

По результатам комплексного обследования до госпитализации был диагностирован мультифокальный атеросклероз с поражением коронарных, сонных и подвздошно-бедренных артерий, и верифицировано наличие стенокардии напряжения. От оперативного вмешательства на брахиоцефальных артериях (каро-

тидной эндартерэктомии) пациент категорически отказался, поэтому была рассмотрена малоинвазивная тактика. Пациенту было выполнено стентирование правой коронарной артерии и огибающей ветви с полным редуцированием ангинозного синдрома; изменения ЧСС после стентирования не отмечено. В отношении облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей, учитывая небольшое ограничение физической активности и достаточную толерантность к нагрузке, была избрана наблюдательная тактика и оптимальная консервативная терапия.

Каких-либо особенностей семейного анамнеза по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям выявлено не было. Из сопутствующих заболеваний у пациента был диагностирован только хронический гастрит (при гастроскопии в рамках предоперационного обследования).

Пациент поступил в удовлетворительном состоянии. Телосложение нормостеническое (рост 183 см, вес 78 кг, индекс массы тела 23,3 кг/м<sup>2</sup>). По данным объективного осмотра отмечались умеренные отклонения в виде жесткого дыхания у хронического курильщика и систолического шума над сонными и подвздошными артериями. АД 150/70 мм рт.ст., ЧСС 46 уд/мин. В неврологическом статусе отмечена легкая асимметрия носогубных складок.

Перед проведением стентирования сонных артерий пациенту были выполнены контрольные кардиологические исследования. На 12-канальной ЭКГ в покое – синусовая брадикардия (ЧСС 38 уд/мин) с блокадой передней ветви левой ножки пучка Гиса (рис. 1).

По данным эхокардиографии можно отметить умеренную дилатацию левого предсердия (45 мм), гипертрофию левого желудочка (межжелудочковая перегородка 13 мм), фракция выброса (ФВ ЛЖ) 60% без локальных нарушений сократимости миокарда.

Результаты суточного мониторинга ЭКГ (без фармакотерапии): у пациента регистрировался синусовый ритм с ЧСС 31-45-75 уд/мин и малой вариабельностью ЧСС, 6 тысяч наджелудочковых и 59 желудочковых экстрасистол за сутки, максимальный интервал R-R составил 2,5 сек во время сна.

При магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлены мелкие очаговые изменения без признаков перенесенных инсультов. В анализах крови и мочи отклонений не отмечено (гемоглобин 156 г/л, креатинин 113 мкмоль/л, калий 3,9 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности 1,72 ммоль/л, тиреотропный гормон 2,23 мкЕд/мл). Пациент постоянно принимает периндоприл 2,5 мг/сут с поддержанием АД 120-140/70 мм рт.ст., препарат ацетилсалициловой кислоты (АСК; 75 мг/сут) и аторвастатин 40 мг/сут.

Перед поступлением в операционную пациенту был установлен электрод для проведения временной электрокардиостимуляции. Имплантация стента в левую внутреннюю сонную артерию была выполнена без проведения преддилатации, во время процедуры профилактически вводили атропин 1 мг внутривенно. Во время вмешательства, в том числе выполнения постдилатации, гемодинамические показатели оставались стабильными, срабатывания стимулятора не было. Постпроцедурный период протекал без осложнений, и пациент был выписан в стабильном состоянии через трое суток с рекомендацией сокращения количества выкуриваемых сигарет, приема оптимальной медикаментозной терапии (периндоприл 2,5 мг/сут, аторвастатин 40 мг/сут и двойная антиагрегантная терапия АСК 75 мг/сут+клопидогрел 75 мг/сут с продолжением монотерапии АСК по истечении 6 мес). После выписки пациент наблюдался терапевтом по месту жительства. Через 8 мес он поступил для стентирования правой сонной артерии, которое было проведено в таком же порядке; клинических ухудшений не отмечалось, при контрольной ангиографии признаков рестеноза стента выявлено не было.

#### **Заключительный клинический диагноз:**

*Основное заболевание:* Цереброваскулярная болезнь. Атеросклероз экстракраниальных артерий с формированием стенозов до 80% в левой, и до 75% – в правой внутренних сонных артериях по критериям NASCET. Состояние после ангиопластики со стентированием левой внутренней сонной артерии, ангиопластики со стентированием правой внутренней сонной артерии.

*Конкурирующие заболевания:* Синдром слабости синусового узла: синусовая брадикардия. Ишемическая болезнь сердца, стенокардия II ФК. Атеросклероз аорты, коронарных артерий. Ангиопластика со стентированием правой коронарной артерии и огибающей ветви.

*Фоновые заболевания:* Гипертоническая болезнь III стадии, достигнуты целевые значения АД, очень высокий сердечно-сосудистый риск. Дислипидемия 2А типа.

*Сопутствующие заболевания:* Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Синдром перемежающейся хромоты. Хроническая артериальная недостаточность IIA ст. Хронический гастрит, ремиссия.

#### **Обсуждение**

Течение атеросклероза у представленного пациента носило стабильный характер. Распространенность атеросклероза, длительный стаж курения и выраженность брадикардии являлись настораживающими факто-

рами. Однако при этом состояние пациента оставалось удовлетворительным, у него не возникало сердечно-сосудистых событий, и до последнего времени практически не было жалоб. Данных за органическое поражение сердца в ходе обследования не получено. Показаний к постоянной кардиостимуляции у пациента не было, учитывая отсутствие клинической симптоматики и текущей необходимости в постоянном приеме ЧСС-урежающих препаратов.

Давность существования брадикардии и отсутствие ее прогрессирования не свидетельствовала в пользу ее связи с ИБС. Тем не менее, при подготовке и проведении КАС были приняты обычные меры профилактики, в том числе – обсужден с пациентом риск возникновения необходимости временной или постоянной кардиостимуляции.

В качестве возможных предикторов риска КАС-индуцированной брадикардии и гипотонии исследователи отмечали возраст, анамнез лучевой терапии, силу и длительность дилатации артерии, близость бляшки к бифуркации сонной артерии, снижение сердечного выброса, ишемическую болезнь сердца и исходную брадикардию [2,3]. Напротив, проведение КАС по поводу рестеноза после предшествующей каротидной эндоартерэктомии ассоциировано с меньшей частотой синокаротидного синдрома по сравнению с первичным КАС, что можно объяснить повреждением синокаротидной зоны во время первичного вмешательства [4]. В некоторых случаях «протективный» эффект также наблюдался у курильщиков и пациентов с сахарным диабетом, что, вероятно, связано с угнетением барорефлекса на фоне активации симпатической нервной системы и снижения парасимпатических влияний [5].

Эндоваскулярными хирургами предложены различные методы минимизации силы и продолжительности воздействия на синокаротидные рецепторы, в том числе, отказ от повторных дилатаций и проведение неполной дилатации. В российских рекомендациях рекомендовано ограничиться постдилатацией, однако выбор в пользу пре- или постдилатации во многом определялся позицией и клиническим опытом центра [6-8]. Определенные опасения вызывала возможность повышения частоты такого отдаленного осложнения КАС, как рестеноз в стенте. Анализ опыта центров не дает однозначных данных, однако значимые рестенозы после КАС наблюдались с небольшой частотой (3,4-4,3%), чаще оставались неврологически бессимптомными и легко выявлялись при выполнении неинвазивного УЗ-исследования, что позволяло рассматривать их как относительно «доброкачественное» осложнение [7,9,10]. Исключением стали наблюдения Hung и соавт., согласно которым наличие рестеноза было ассоциировано с повышением частоты





**Figure 1. ECG patient during admission to hospital (25 mm/s)**

Sinus bradycardia with heart rate 38 beats/min, PQ 160 ms, QRS 100 ms, QT 480 ms (QTc 390 ms), wave Y. Deviation of electric axis to the left. Signs of left anterior blockade. Signs of left ventricular hypertrophy. Small increase in R waves in the thoracic leads (suspicion of the history of myocardial infarction, not confirmed by echocardiography). Single supraventricular extrasystole

**Рисунок 1. ЭКГ пациента при поступлении (25 мм/сек)**

Синусовая брадикардия с ЧСС 38 уд/мин, PQ 160 мс, QRS 100 мс, QT 480 мс (QTc 390 мс), зубцы U на фоне брадикардии. Отклонение ЭОС влево. Признаки блокады передней ветви левой ножки пучка Гиса. Признаки гипертрофии ЛЖ. Малый прирост R в грудных отведениях (подозрение на перенесенный инфаркт, не подтвержденное данными ЭхоКГ). Единичная наджелудочковая экстрасистола

той инсульта, однако их исследование отличалось высокой частотой послеоперационных осложнений и включало тяжелых пациентов с анамнезом лучевой терапии [11].

Выраженная синусовая брадикардия, как и гипотония, может привести к снижению сердечного выброса. Транзиторная брадикардия обычно купируется введением атропина, который некоторые исследователи рекомендуют вводить профилактически [4]. У пациентов с высоким риском периоперационной брадикардии в качестве профилактики рекомендуется использование временной кардиостимуляции [12].

В литературе были описаны единичные случаи стойкой послеоперационной брадикардии, потребовавшие имплантации постоянного электрокардиостимулятора (1,0% среди 584 КАС) [13]. Самый длительный пример брадикардии с последующим восстановлением нормальной ЧСС был описан в 2012 г. у пациента 76 лет с коморбидной патологией, мультифокальным атеросклерозом и периоперационным инсультом. У этого пациента послеоперационная брадикардия с ЧСС около 35 уд/мин продолжалась более нед. Все это время пациент находился на инфу-

зии допамина, и только через 9 дней ЧСС нормализовалась, что позволило отказаться от медикаментозной терапии. К сожалению, в этом интересном случае не был полностью описан анамнез и катмнез пациента по состоянию сердечно-сосудистой системы [14].

## Заключение

При подготовке пациентов к КАС следует помнить о возможности периоперационного угнетения гемодинамических показателей. Гемодинамическая депрессия во время КАС чаще выражается в возникновении артериальной гипотонии или сочетанном снижении АД и ЧСС, при котором больше внимания уделяется стабилизации уровня АД; тем не менее, при наличии у пожилого пациента факторов риска целесообразно также принять меры по профилактике периоперационной брадикардии.

**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. Mylonas S.N., Moulakakis K.G., Antonopoulos C.N. et al. Carotid artery stenting-induced hemodynamic instability. *J Endovasc Ther.* 2013;20(1):48-60. doi: 10.1583/12-4015.1.
2. Harrop J.S., Sharan A.D., Benítez R.P. et al. Prevention of carotid angioplasty-induced bradycardia and hypotension with temporary venous pacemakers. *Neurosurgery.* 2001;49(4):814-20.
3. Liu J., Yao G.E., Zhou H.D. et al. Prevention of hemodynamic instability in extra-cranial carotid angioplasty and stenting using temporary transvenous cardiac pacemaker. *Cell Biochem Biophys.* 2013;65(2):275-9. doi: 10.1007/s12013-012-9429-z.
4. Cayne N.S., Faries P.L., Trocchia S.M. et al. Carotid angioplasty and stent-induced bradycardia and hypotension: impact of prophylactic atropine administration and prior carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2005;41(6):956-61. doi: 10.1016/j.jvs.2005.02.038.
5. Gupta R., Abou-Chebl A., Bajzer C.T. et al. Rate, predictors, and consequences of hemodynamic depression after carotid artery stenting. *J Am Coll Cardiol.* 2006 18;47(8):1538-43. doi: 10.1016/j.jacc.2005.08.079.
6. National guidelines for management of patients with brachiocephalic arteries diseases (2013). Available at: [www.angiolsurgery.org/Frecommendations/F2013/Frecommendations\\_brachiocephalic.pdf](http://www.angiolsurgery.org/Frecommendations/F2013/Frecommendations_brachiocephalic.pdf). Checked by Mar 20, 2018. [Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий (2013). Доступно на: [www.angiolsurgery.org/Frecommendations\\_brachiocephalic.pdf](http://www.angiolsurgery.org/Frecommendations/F2013/Frecommendations_brachiocephalic.pdf). Проверено 20.03.2018].
7. Murakami M., Hatano T., Miyakoshi A. et al. Follow-up after undersized dilatation of targeted lesions in carotid artery stenting. *Br J Neurosurg.* 2015;29(5):661-7. doi: 10.3109/02688697.2015.1029430.
8. Qazi U., Obeid T., Arnaoutakis D.J., Arhuidese I. et al. Poststent ballooning is associated with increased periprocedural stroke and death rate in carotid artery stenting. *J Vasc Surg.* 2015;62(3):616-23.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2015.03.069.
9. Ogata A., Sonobe M., Kato N. et al. Carotid artery stenting without post-stenting balloon dilatation. *J Neurointerv Surg.* 2014;6(7):517-20. doi: 10.1136/neurintsurg-2013-010873.
10. Kammiller J., Blessberger H., Lambert T. et al. In-stent restenosis after interventional treatment of carotid artery stenoses: a long-term follow-up of a single center cohort. *Clin Res Cardiol.* 2017;106(7):493-500. doi: 10.1007/s00392-017-1078-1.
11. Hung C.S., Lin M.S., Chen Y.H. et al. Prognostic factors for neurologic outcome in patients with carotid artery stenting. *Acta Cardiol Sin.* 2016;32(2):205-14.
12. Bush R.L., Lin P.H., Bianco C.C. et al. Reevaluation of temporary transvenous cardiac pacemaker usage during carotid angioplasty and stenting: a safe and valuable adjunct. *Vasc Endovascular Surg.* 2004;38(3):229-35. doi: 10.1177/153857440403800306.
13. Csobay-Novák C., Bárány T., Zima E. et al. Role of stent selection in the incidence of persisting hemodynamic depression after carotid artery stenting. *J Endovasc Ther.* 2015;22(1):122-9. doi: 10.1177/1526602814566404.
14. Krutman M., Calderaro D., Casella I.B. et al. Sinus bradycardia persisting for 9 days after carotid angioplasty and stenting. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(3):e134-6.

### About the Authors:

**Elena S. Bulgakova** – MD, Junior Researcher, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Tatiana V. Tvorogova** – MD, PhD, Chief Physician, Private Clinic "Family"

**Boris A. Rudenko** – MD, PhD, Head of Department of Innovative Methods of Prevention, Diagnosis and Treatment of Cardiovascular and Other Chronic Noncommunicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

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

### Сведения об авторах:

**Булгакова Елена Сергеевна** – м.н.с, отдел фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, НМИЦ ПМ

**Творогова Татьяна Васильевна** – к.м.н., главный врач клиники «Семья»

**Руденко Борис Александрович** – д.м.н., руководитель отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

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

# Эмболический инфаркт миокарда. Опыт ведения и диагностики

Александра Сергеевна Шилова<sup>1,2\*</sup>, Екатерина Михайловна Гилярова<sup>3</sup>,  
Денис Анатольевич Андреев<sup>3</sup>, Дмитрий Юрьевич Щекочихин<sup>3</sup>,  
Нина Александровна Новикова<sup>3</sup>, Михаил Юрьевич Гиляров<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова  
Россия, 119049, Москва, Ленинский просп., 8

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова  
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является одной из основных причин заболеваемости и смертности как на территории Российской Федерации, так и во всем мире. Примерно у 10% пациентов с клиническими и лабораторными признаками ОИМ при коронароангиографии не выявляются признаки обструктивного атеросклероза коронарных артерий. Данные случаи рассматриваются в рамках так называемого «инфаркта миокарда без обструкции коронарных артерий» (в англоязычной литературе: myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries или MINOCA). MINOCA – собирательное понятие, объединяющее под собой множество различных патологий, что определяет существенную гетерогенность этиологических факторов. Одной из причин повреждения миокарда в отсутствие признаков обструктивного атеросклероза является эмболия коронарных артерий из источника, расположенного вне коронарного русла. В свою очередь, у данной группы пациентов, наиболее распространенным этиологическим фактором является фибрилляция предсердий. Преимущества реперфузионной стратегии и кардиопротекторной терапии в лечении обструктивного атеросклероза хорошо изучены, широко представлены в литературе и подкреплены мощной доказательной базой, в то время как вопросы диагностики и лечения пациентов с MINOCA в настоящее время широко обсуждаются.

В качестве иллюстрации мы представляем два клинических случая эмболического инфаркта миокарда на фоне фибрилляции предсердий, диагностированных в нашей клинике в 2017 г.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, инфаркта миокарда без обструкции коронарных артерий, фибрилляция предсердий, эмболия коронарных артерий.

**Для цитирования:** Шилова А.С., Гилярова Е.М., Андреев Д.А., Щекочихин Д.Ю., Новикова Н.А., Гиляров М.Ю. Эмболический инфаркт миокарда. Опыт ведения и диагностики. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(3):361-369. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-361-369

## Embolic Myocardial Infarction. Experience in Diagnosis and Management

Aleksandra S. Shilova<sup>1,2\*</sup>, Ekaterina M. Gilyarova<sup>3</sup>, Denis A. Andreev<sup>3</sup>, Dmitry Yu. Shchekochikhin<sup>3</sup>, Nina A. Novikova<sup>3</sup>, Mikhail Yu. Gilyarov<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> City Clinical Hospital №1 named after N.I. Pirogov. Leninsky Prospect 8, Moscow, 119049 Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Acute myocardial infarction (AMI) is one of the main causes of morbidity and mortality, both in the Russian Federation and around the world. Approximately, in up to 10% of patients with clinical diagnostic features of AMI, early angiography does not reveal an occluded vessel or possibly any evidence of coronary artery disease. These patients constitute an intriguing subgroup referred to as “Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries” (MINOCA). MINOCA is a collective concept that unites many different pathologies, which determines the essential heterogeneity of the etiological factors. Coronary artery embolism is recognized as an important non-atherosclerotic cause of AMI. In turn, the most common underlying disease in those with coronary embolism is the atrial fibrillation.

The advantages of reperfusion strategy and cardioprotective therapy in the treatment of obstructive arteriosclerosis are well studied, widely presented in the literature and supported by a strong evidence base, while the issues of diagnosis and treatment of patients with MINOCA are currently widely discussed.

We present two clinical cases of embolic myocardial infarction in patients with atrial fibrillation, diagnosed in our clinic in 2017.

**Keywords:** myocardial infarction, myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries, atrial fibrillation, coronary embolism.

**For citation:** Shilova A.S., Gilyarova E.M., Andreev D.A., Shchekochikhin D.Y., Novikova N.A., Gilyarov M.Y. Embolic Myocardial Infarction. Experience in Diagnosis and Management. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(3):361-369. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-361-369

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

Received / Поступила: 14.05.2018

Accepted / Принята в печать: 28.05.2018

## Введение

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является одной из основных причин смертности как на территории Российской Федерации, так и во всем мире. Более 90% случаев ОИМ сопряжены с наличием атеросклероза коронарных артерий. Для данной группы пациентов преимущества реперфузионной стратегии и кардиопротекторной терапии хорошо изучены, широко представлены в литературе и подкреплены мощной доказательной базой.

Однако примерно у 10% пациентов с клиническими и лабораторными признаками ОИМ при коронароангиографии (КАГ) не выявляются признаки обструктивного атеросклероза коронарных артерий. Данные случаи были объединены в 2016 г. консенсусом европейской ассоциации кардиологов термином «инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий» (в англоязычной литературе: myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries или MINOCA) [1,2]. MINOCA – собирательное понятие, объединяющее под собой множество различных патологий, что определяет существенную гетерогенность этиологических факторов.

Причины MINOCA [2]:

1. Коронарные причины: спазм коронарных артерий, микрососудистая дисфункция, спонтанный коронарный тромбоз/эмболия, диссекция, разрыв мягкой атеросклеротической бляшки.
2. Миокардиальные причины: миокардит, синдром такоцубо, кардиомиопатии.
3. Внесердечные причины: тромбоэмболия легочной артерии, почечная недостаточность.

Одной из причин повреждения миокарда в отсутствие обструктивного атеросклероза является эмболия коронарных артерий из источника, расположенного вне коронарного русла. При анализе 1776 случаев ОИМ эмболия коронарных артерий была выявлена у 52 пациентов (2,9%) [3]. Полученные результаты позволили расположить причины эмболии коронарных артерий следующим образом:

1. Фибрилляция предсердий (ФП) – 73%;
2. Кардиомиопатии – 25% (46% – дилатационная и 38% – гипертрофическая);
3. Поражение клапанного аппарата сердца: 15% – митральный и аортальный стенозы, 10% – тромбоз протезированного клапана;
4. Тромбоэмболический синдром, ассоциированный с онкологией – 10%;
5. Септическая эмболия при инфекционном эндокардите – 4%;
6. Парадоксальная эмболия при наличии открытого овального окна, источником которой являлся тромбоз глубоких вен нижних конечностей – 4%.

Необходимо добавить, что у 15% пациентов с эмболией коронарных артерий отмечалось поражение бассейнов нескольких коронарных артерий, а в 20% случаев было выявлено сочетание системной эмболии и эмболии коронарных артерий [3]. В отдельных работах описаны случаи эмболии коронарных артерий при миксомах [4-6]. Также встречаются случаи ятрогенной эмболии коронарных артерий как осложнение кардиохирургических операций и эндоваскулярных вмешательств, например, ротации, пластики аортального и митрального клапанов [7-9]. Десятилетняя сердечно-сосудистая смертность в группе эмболии коронарных артерий составила 50%, тогда как в группе сравнения – только 10%, при этом следует учитывать немногочисленность основной группы.

Для клинической диагностики эмболии коронарных артерий авторы предлагают использовать разработанные критерии NCVS (National Cerebral and Cardiovascular Center).

*Большие критерии:*

- Эмболия и тромбоз коронарных артерий в отсутствие атеросклеротического поражения, подтвержденные данными КАГ;
- Эмболизация нескольких сосудов в пределах бассейна одной коронарной артерии или всего коронарного русла;
- Сопутствующая системная эмболия в отсутствие тромбоза левого желудочка.

*Малые критерии:*

- Стеноз коронарных артерий <25%, выявленный при КАГ, исключая случаи эмболического синдрома при онкологических заболеваниях;
- Доказательства наличия потенциального источника эмболии, полученные при трансторакальной эхокардиографии (ЭХО-КГ), чреспищеводной ЭХО-КГ, мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ);
- Наличие факторов риска тромбоэмболических осложнений (ФП, кардиомиопатия, ревматическое поражение клапанного аппарата, искусственные клапаны сердца, открытое овальное окно, дефект межжелудочковой перегородки, сердечно-сосудистые операции в анамнезе, инфекционный эндокардит, состояния, сопряженные с гиперкоагуляцией (тромбофилии).

Диагноз эмболии коронарных артерий *наиболее вероятен* при следующих сочетаниях:

- два больших критерия;
- один большой и два и более малых критериев;
- три малых критерия.



Диагноз эмболии коронарных артерий делают *возможным* следующие сочетания:

- один большой критерий и один малый критерий;
- два малых критерия.

Наличие эмболии коронарных артерий *маловероятно* при наличии:

- доказательств тромбоза на фоне атеросклеротического поражения;
- реваскуляризации коронарных артерий в анамнезе;
- эктазии коронарных артерий;
- разрушения или эрозии бляшки, выявленных при внутрисосудистом УЗИ или ОКТ.

В качестве иллюстрации мы представляем два клинических случая эмболического инфаркта миокарда на фоне ФП, диагностированных в нашей клинике в 2017 г.

### Клинический случай №1

Пациентка Н., 82 лет, была госпитализирована в городскую клиническую больницу №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы с диагнозом: острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).

Из анамнеза известно, что пациентка длительно страдала гипертонической болезнью с повышением артериального давления (АД) до максимальных цифр 210/120 мм рт. ст. С 2012 г. регистрируется постоянная форма ФП (антикоагулянтную терапию не получала). В 2009 г. перенесла инфаркт миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST, КАГ не проводилась. В 2013 и 2015 гг. перенесла ишемические инсульты с последующим полным восстановлением моторных функций.

При поступлении состояние оценивалось как тяжелое, сознание ясное (15 баллов по шкале комы Глазго). При осмотре кожные покровы были бледные, нормальной влажности, теплые. В неврологическом статусе: грубая дизартрия, установка взгляда вправо, девиация языка влево, левосторонняя гемиплегия. Тоны сердца аритмичны, приглушены. АД 110/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 86 уд/мин. При аускультации легких: дыхание самостоятельное, ритмичное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются, ЧД 20/мин. Отеков не отмечалось.

В экстренном порядке проведена МСКТ головного мозга: выявлены признаки ОНМК по ишемическому типу в бассейне средней мозговой артерии (рис. 1А).

На электрокардиограмме (ЭКГ) при поступлении: ФП, частота желудочковых сокращений 70 уд/мин, отрицательные зубцы Т в II, III, aVF, V4-V6, горизонтальная депрессия сегмента ST до 1 мм в V3-V5. ЭКГ для сравнения предоставлены не были (рис. 2).

В первые сут госпитализации выполнена трансторакальная ЭхоКГ: нарушений глобальной и локальной сократимости миокарда левого желудочка не выявлено (фракция выброса левого желудочка, ФВ ЛЖ, 58%).

При контрольной МСКТ головного мозга на 7 день госпитализации был визуализирован ишемический очаг в бассейне средней мозговой артерии с признаками геморрагического пропитывания 1 типа (рис. 1В).

На 8 день госпитализации пациентка пожаловалась на появление боли за грудиной, одышку. При осмотре состояние было расценено как тяжелое, кожные покровы бледные, теплые, нормальной влажности.

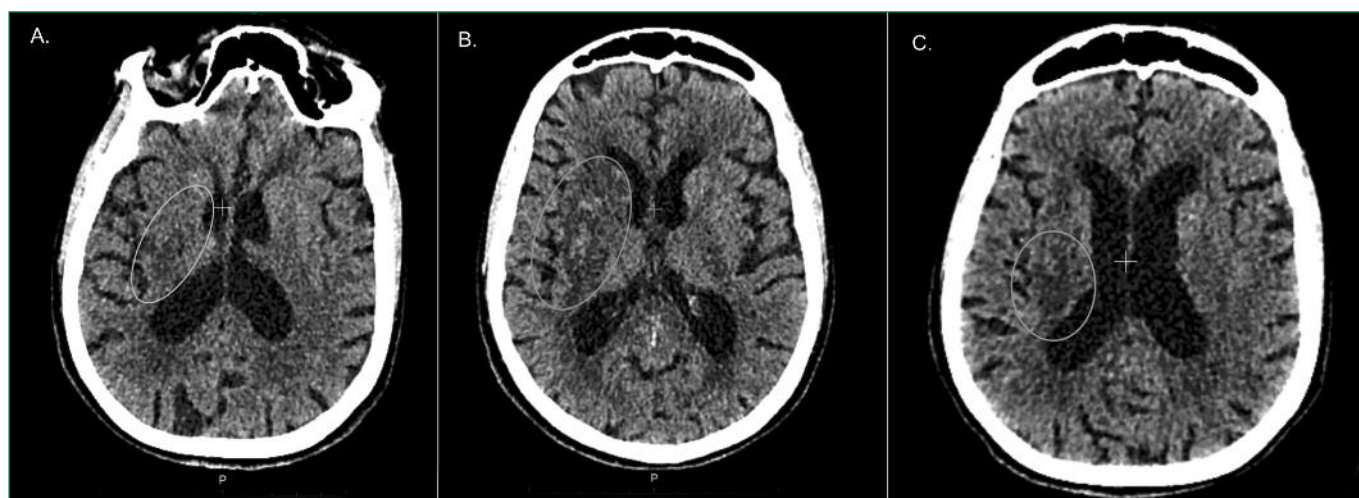


Figure 1. Computer tomography of the brain

A. At admission. Signs of ischemic stroke in the middle cerebral arteries (selected area). B. One week after admission. Signs of hemorrhagic impregnation (selected area). C. Forming cyst in the region of the basal nuclei on the right (selected area)

### Рисунок 1. МСКТ головного мозга.

А. При поступлении. Признаки ОНМК по ишемическому типу в бассейне средней мозговой артерий (выделенная область). В. Через неделю после поступления. Признаки геморрагического пропитывания (выделенная зона). С. Формирующаяся киста в области базальных ядер справа (выделенная область)

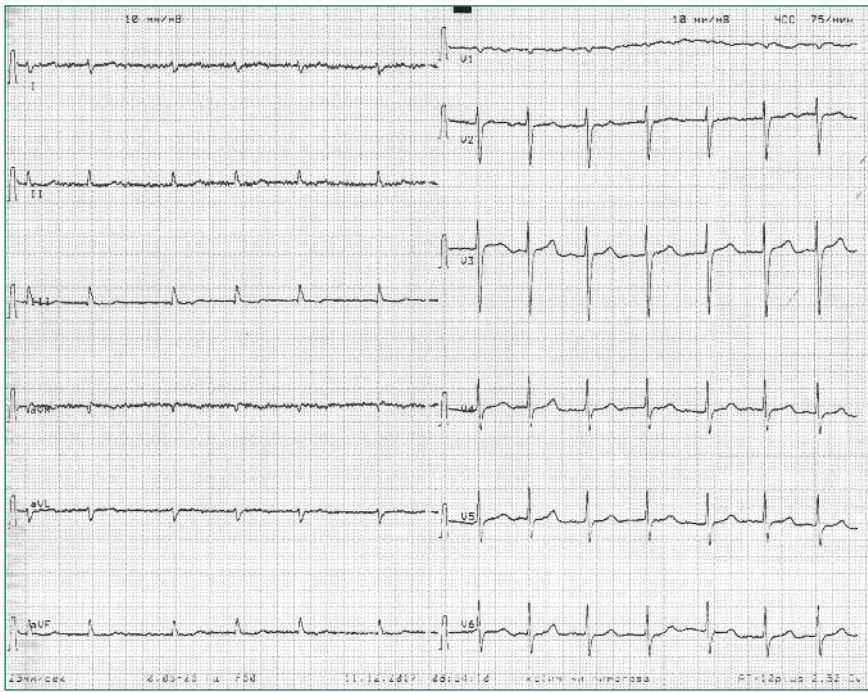


Figure 2. ECG on admission (description in the text)

Рисунок 2. ЭКГ при поступлении (описание в тексте)

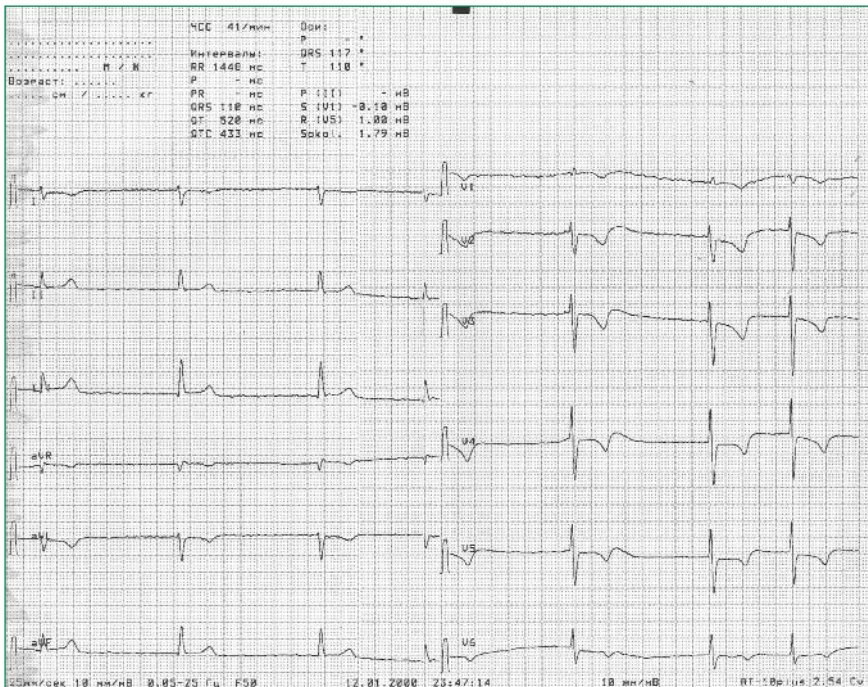


Figure 3. ECG during complaints of chest pain (8th day of hospitalization; description in the text)

Рисунок 3. ЭКГ, зарегистрированная при жалобах на боли в грудной клетке (8-й день госпитализации; описание в тексте)

В легких дыхание жесткое, проводится во все отделы одинаково, в нижних отделах ослаблено, хрипы не выслушиваются. ЧСС 38-40/мин, АД 112/70 мм рт.ст. В неврологическом статусе без динамики.

На ЭКГ: синдром Фредерика, ЧСС 40/мин, подъем сегмента ST до 1,5 мм в II, III, aVF, депрессия сегмента ST до 2 мм в V2-V6. (рис. 3).

В связи с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС) с подъемом сегмента ST пациентка переведена в отделение кардиореанимации.

Учитывая стабильность гемодинамики, несмотря на атриовентрикулярную блокаду 3 степени и отсутствие признаков кардиогенного шока, а главное – ранние сроки обширного ишемического инсульта с признаками геморрагического пропитывания крупного очага, крайне высокие риски внутримозгового кровоизлияния, от проведения КАГ в экстренном порядке и назначения антикоагулянтов было решено воздержаться, принято решение о консервативном лечении ИМ. Выполнена превентивная установка интродьюсера, внутривенно введено 1,0 мл атропина, начата инфузия нитроглицерина, назначены антиагреганты и статины без нагрузочных дозировок. Болевой синдром купирован введением наркотических анальгетиков. На фоне проводимой терапии состояние стабилизировано, нарушения проводимости регрессировали: *через 35 мин после перевода в отделение кардиореанимации АД 108/55 мм. рт. ст., ЧСС 91/мин. На кардиомониторе – признаки ФП. SpO<sub>2</sub> 97% (при дыхании атмосферным воздухом). Тропонин Т 1,1 мкмоль/л (норма до 0,03 мкмоль/л).*

Однако через 1 ч от развития ИМ у пациентки произошла остановка кровообращения на фоне пароксизма желудочковой тахикардии с переходом в фибрилляцию желудочков (рис. 4). Были проведены успешные реанимационные мероприятия.

Учитывая признаки электрической нестабильности миокарда, пациентке проведена КАГ по витальным показаниям: в бассейне левой коронарной артерии (ЛКА) гемодинамически значимых изменений не выявлено. В зоне бифуркации правой коронарной артерии (ПКА) визуализирован округлый, с ровными краями дефект наполнения, окклюзирующий просвет артерии, размерами 3×7 мм, постокклюзионные отделы заполняются очень слабо по межсистемным коллатералям (рис. 5А и 5В).

Учитывая ровные контуры, отсутствие признаков атеросклеротического поражения артерий и



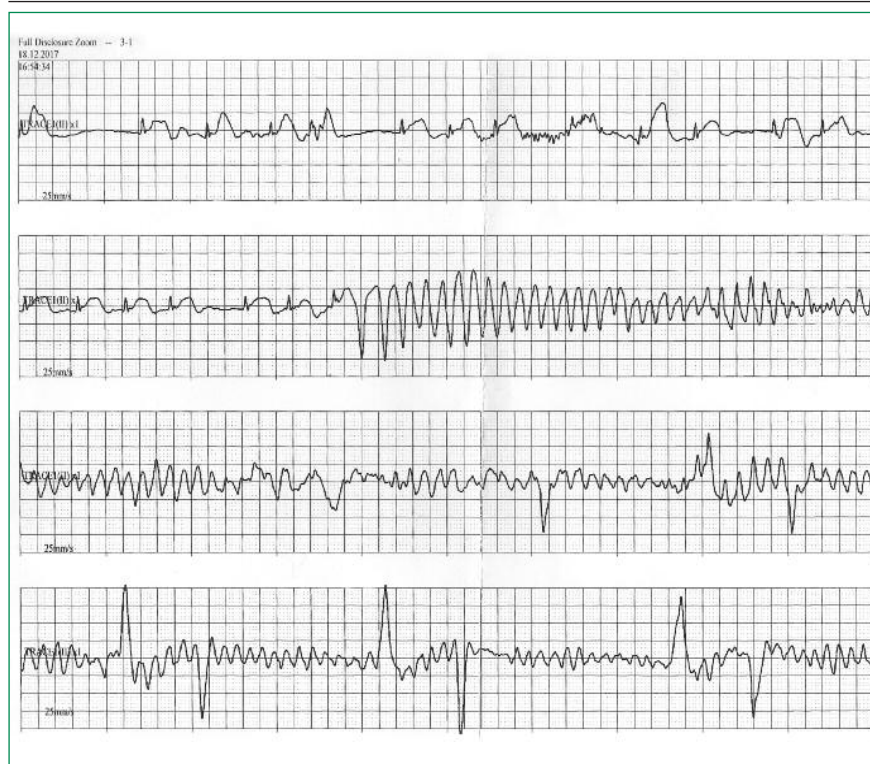


Figure 4. Recording of ECG monitoring (paroxysm of ventricular tachycardia followed by ventricular fibrillation)

Рисунок 4. Запись регистрации ЭКГ прикроватного монитора (пароксизм желудочковой тахикардии с переходом в фибрилляцию желудочков)

кардиоэмболический генез ОНМК, у пациентки с ФП предположена эмболическая природа окклюзии ПКА. Было принято решение о реканализации задней боковой артерии, задней межжелудочковой ветви. В зону окклюзии был установлен баллонный сегмент катетера, произведена дилатация устья задней боковой ветви (ЗБВ), задней межжелудочковой ветви (ЗМЖВ). При контрольной коронарографии – дефект наполнения «зоны креста» ПКА. Троекратная тромбаспирация в зоне дефекта – без эффекта, затем была произведена «kissing» дилатация ЗМЖВ и ЗБВ. На контрольной ангиографии было отмечено смещение тромба в ЗБВ. Попытка тромбаспирации из ЗБВ успеха не имела. При контрольной ангиографии: ширина ЗМЖВ восстановлена полностью, частичная реканализация ЗБВ, антеградный кровоток TIMI 2. Пациентка в стабильно тяжелом состоянии переведена в кардиореанимацию (гемодинамика стабильная, АД



Figure 5. Coronary angiography of the patient.

A. Left coronary artery. B. Right coronary artery (occlusion in the bifurcation of the right coronary artery is indicated by an arrow, description in the text)

Рисунок 5. Коронарография пациентки.

А. бассейн левой коронарной артерии. В. бассейн правой коронарной артерии (окклюзия просвета в зоне бифуркации правой коронарной артерии указана стрелкой; описание в тексте)

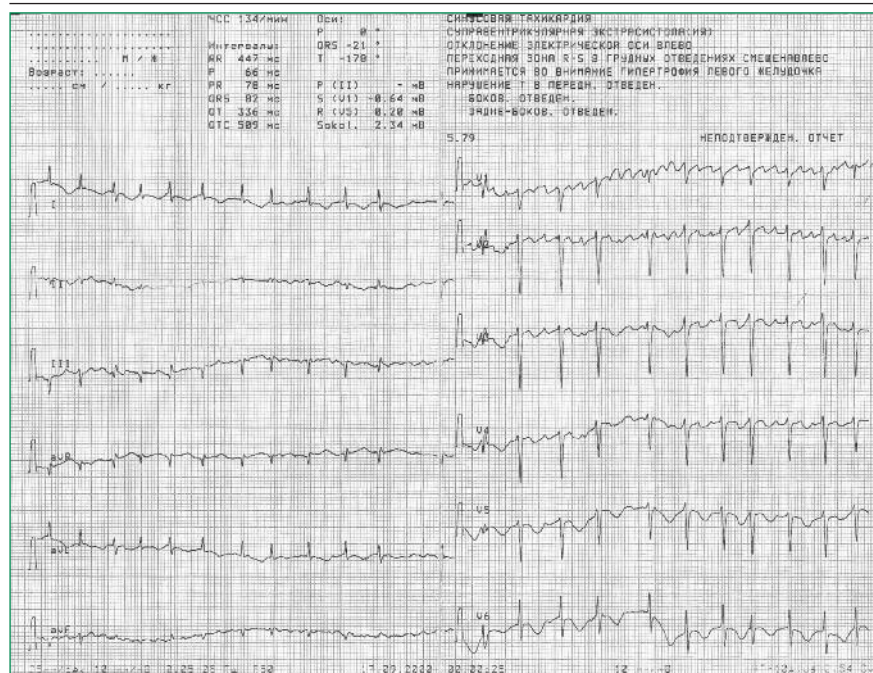


Figure 6. ECG at admission

Рисунок 6. ЭКГ при поступлении

117/63 мм рт. ст. на фоне инфузии нитроглицерина, ЧСС 78 уд/мин, на кардиомониторе – ФП, SpO<sub>2</sub> 97% при дыхании атмосферным воздухом). В экстренном порядке выполнена контрольная ЭхоКГ, продемонстрировавшая снижение ФВ ЛЖ до 38% и появление зон гипокинезии ниже-перегородочного и ниже-бокового сегментов на среднем уровне, нижнего сегмента на среднем и верхушечном уровнях, бокового сегмента на верхушечном уровне.

В течение 12 ч после поступления в отделение кардиореанимации проведено ультразвуковое исследование вен нижних конечностей, выявлен тромбоз глубоких вен (ТГВ). Учитывая крайне высокий риск тромбоэмболических осложнений (ТГВ, ФП, кардиоэмболический характер ОНМК и ОИМ) в сочетании с высоким риском внутричерепного кровоизлияния у пациентки с признаками геморрагического пропитывания с целью обеспечения контролируемой антикоагуляции было принято решение о назначении внутривенной инфузии нефракционированного гепарина (НФГ) под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Учитывая отсутствие признаков атеросклероза коронарных артерий и атеротромбоза, антиагреганты были отменены с целью снижения риска геморрагических осложнений.

При контрольной ЭХО-КГ (10-е сут госпитализации) – без существенной динамики. Ангинозные боли не рецидивировали, гемодинамика оставалась стабильной.

При повторной МСКТ головного мозга на 14-й день госпитализации было отмечено формирование кисты в области базальных ядер справа без признаков ге-

моррагического пропитывания (рис. 1С), в связи с чем, учитывая скорость клубочковой фильтрации 54 мл/мин, был осуществлен переход на прием прямых оральных антикоагулянтов в монотерапии (ривароксабан 20 мг 1 раз/сут).

## Клинический случай №2

Пациентка И., 71 год, была госпитализирована в ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова с направительным диагнозом ОКС без подъема ST с жалобами на боль за грудиной давящего характера с иррадиацией в спину.

В анамнезе: длительная гипертоническая болезнь с повышением АД до 190/100 мм рт. ст., бронхиальная астма тяжелого течения более 10 лет, принимает пероральные глюкокортикоиды. О наличии ФП пациентке не было известно до момента госпи-

тализации, антикоагулянтная терапия не назначалась. На ЭКГ на догоспитальном этапе определялись признаки ФП, брадисистолия.

При осмотре в условиях приемного отделения состояние было расценено как тяжелое. Кожные покровы обычной окраски, теплые. Над областью легких выслушивалось жесткое дыхание и сухие хрипы в нижних отделах, SpO<sub>2</sub> 98-100% при дыхании атмосферным воздухом. Тоны сердца глухие, пульс аритмичен. АД составило 130/80 мм рт. ст., ЧСС 72 уд/мин

На ЭКГ: признаки ФП. ЧСС: 134 уд/мин., отрицательные зубцы Т в V2-V6; I, aVL; отсутствие нарастания зубца R в грудных отведениях (рис. 6).

При ЭХО-КГ, выполненной при поступлении – выраженная дилатация камер сердца: левое предсердие (4-х камерная позиция) – 4,9×6,0 см, правое предсердие – 4,0×6,0 см, правый желудочек: выходной тракт – 3,2 см, 4-х камерная позиция 3,5 см; левый желудочек: конечный диастолический объем – 92 мл; ФВ ЛЖ 25-30% на фоне выраженного диффузного гипокинеза с признаками акинезии всех апикальных сегментов; недостаточность митрального и трикуспидального клапанов 3 ст.

В анализах крови отмечается повышение тропонина Т до 0,099 мкмоль/л (норма – менее 0,03 мкмоль/л) с дальнейшим нарастанием концентрации через 8 ч до 0,300 мкмоль/л. Учитывая сохраняющийся болевой синдром, достоверное повышение маркеров повреждения миокарда, данные ЭхоКГ и ЭКГ, верифицирован диагноз ИМ.

Пациентке в течение 12 ч после поступления проведена КАГ. При ангиографии: передняя межжелу-





**Figure 7. Coronary angiography of the patient.**

A. Left coronary artery. B. Right coronary artery (occlusion in the bifurcation of the right coronary artery is indicated by an arrow, description in the text)

**Рисунок 7. Коронарография пациентки.**

A. бассейн левой коронарной артерии. B. бассейн правой коронарной артерии (окклюзия просвета в зоне бифуркации правой коронарной артерии указана стрелкой; описание в тексте)

дочковая артерия (ПМЖА) в проксимальном и среднем сегментах не изменена, в дистальном сегменте (диаметр артерии в верхушечном отделе менее 2 мм) визуализируется тромб (вероятно, эмболического генеза), субтотально суживающий просвет сосуда. Гемодинамически значимого поражения других коронарных артерий выявлено не было (рис. 7).

Таким образом, учитывая данные ангиографии, свидетельствующие об отсутствии признаков обструктивного атеросклероза, и кардиоэмболический генез ОИМ в сочетании с низким риском геморрагических осложнений (HAS-BLED – 2 балла, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – 4 балла) с целью антитромботической терапии пациентке был назначен ривароксабан (20 мг/сут) в виде монотерапии. В связи с непрерывно рецидивирующим характером ФП от восстановления синусового ритма было решено воздержаться, выбрана тактика контроля ЧСС. Учитывая резкое снижение сократительной способности миокарда и признаки усугубления хронической сердечной недостаточности, в качестве ритмурежающей терапии назначена комбинация дигоксина и бета-адреноблокаторов с положительным эффектом. При контрольной ЭХО-КГ (11-й день госпитализации) отмечается нарастание ФВ до 34%, отсутствие нарушений локальной сократимости миокарда. Гемодинамика оставалась стабильной, ангинозные приступы не рецидивировали.

Спустя 3 мес после госпитализации состояние обеих пациенток расценивалось как удовлетворительное, приверженность назначенному лечению адекватна, повторных ишемических событий не отмечалось.

## Обсуждение

Диагноз MINOCA может быть установлен только после проведения ангиографии, таким образом, до проведения исследования его невозможно дифференцировать от ОИМ, сопряженного с наличием атеросклероза коронарных артерий. Соответственно, стартовая терапия, включающая в себя назначение двойной антиагрегантной терапии в сочетании с антикоагулянтом и статинов, полностью совпадает с тактикой ведения пациентов с ОКС [10].

Многообразие этиологических факторов, лежащих в основе как синдрома MINOCA в целом, так и эмболии коронарных артерий, в частности, требует от врачей точной систематической диагностики и индивидуализированного подхода к лечению данной группы пациентов [11].

В случае эмболического генеза ИМ причина, как правило, становится понятна уже в ходе проведения КАГ, в процессе которой следует рассмотреть возможность применения аспирационной тромбэкстракции, необходимость баллонной ангиопластики и стентирования при сопутствующем атеросклеротическом по-

ражении коронарных артерий. Однако на сегодняшний день исследования на тему применения аспирационной тромбэкстракции демонстрируют противоречивые данные: с одной стороны, были получены результаты снижения сердечно-сосудистой смертности, с другой – увеличения риска инсульта после процедуры [12-15]. Также описаны отдельные случаи эффективности интракоронарного тромболизиса [16].

Морфологическое исследование аспирационного материала может способствовать сужению дифференциально-диагностического поиска источника эмболизации.

Предложен следующий алгоритм диагностики и лечения пациентов с эмболией коронарных артерий, направленный на поиск источника эмболии, а также поражения других органов и систем [10]:

- При отсутствии доказанной ФП целесообразно проведение суточного мониторинга ЭКГ с целью ее выявления;
- Всем пациентам необходимо проведение трансторакальной, а при необходимости – чреспищеводной ЭХО-КГ с целью выявления внутрисердечного тромбоза, поражений клапанного аппарата, септальных дефектов;
- Оценить наличие факторов риска тромбоза (предшествующее «большое» хирургическое вмешательство/травма, иммобилизация, активный онкологический процесс, курение, антифосфолипидный синдром, аутоиммунные заболевания, миелопролиферативные заболевания, химиотерапия, гепарин-индуцированная тромбоцитопения, микроальбуминурия/нефротический синдром, беременность и послеродовой период, прием оральных контрацептивов, пароксизмальная гемоглобинурия).

При повышенном риске тромбоза и подозрении на парадоксальную эмболию коронарных артерий необходимо проведение ультразвукового исследования вен нижних конечностей.

Стоит учитывать, что эмболия коронарных артерий часто сочетается с другими системными эмболиями, что определяет наличие настороженности с целью своевременного выявления возможных инсультов и тромбоэмболии легочной артерии (визуализация головного мозга и скрининг на наличие тромбоэмболии легочной артерии при необходимости). Убедительных доказательств в пользу рутинного обследования пациентов на наличие тромбофилии получено не было [10].

### **Лечение пациентов с эмболией коронарных артерий**

Пациентам с ФП, перенесшим эмболический ИМ с низким риском кровотечений, даже при низком риске тромбоэмболических осложнений

(CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 0-1 балл) рекомендовано назначение оральных антикоагулянтов на длительный срок. Новые пероральные антикоагулянты показали свою эффективность и безопасность в отношении профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной ФП [17-20]. Схожая природа тромбоза дает основания полагать, что новые пероральные антикоагулянты также будут эффективны для лечения эмболического ИМ. Применение антикоагулянтов при эмболическом ИМ у пациентов с ФП широко не изучалось, и доступные данные ограничиваются описаниями клинических случаев [21-25]. В большинстве случаев для дальнейшего лечения пациентов использовался варфарин, однако существует опыт назначения апиксабана [25]. На текущий момент вопрос о выборе антитромботической терапии у пациентов с ИМ эмболического генеза остается нерешенным [26]. В описанных выше клинических ситуациях был выбран препарат ривароксабан, так как он имеет благоприятный профиль эффективности и безопасности у пациентов с ФП и широко изучен у пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений. Для определения оптимальной терапии у данной категории пациентов необходимы дальнейшие исследования. При эмболии коронарных артерий из известного источника в случае коррекции риска тромбоза рекомендовано назначение антикоагулянтов на 3 мес с дальнейшей отменой. В свою очередь, пациентам с некорректируемыми факторами риска тромбоэмболических осложнений следует рекомендовать длительный прием антикоагулянтов.

Применение окклюдеров ушка левого предсердия у пациентов с эмболией коронарных артерий в настоящий момент не изучено, но может рассматриваться в качестве альтернативного метода лечения при наличии противопоказаний для длительного приема антикоагулянтов.

В случае проведенного стентирования пациентам показано назначение комбинированной антитромботической терапии совместно с антиагрегантами.

Вопрос о целесообразности назначения статинов должен решаться индивидуально при наличии убедительных показаний.

Таким образом, антикоагулянтная терапия является основой лечения эмболического типа ИМ. Необходимо еще раз подчеркнуть, что в большинстве случаев стандартное назначение антиагрегантов и статинов не показано данной категории пациентов.

**Конфликт интересов.** Помощь в публикации статьи оказана компанией Байер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

**Disclosures.** Assistance in the publication of the article was provided by Bayer, but it did not affect the authors' own opinion.

## References / Литература

1. Pasupathy S., Tavella R., Beltrame J.F. The What, When, Who, Why, How and Where of Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Arteries (MINOCA). *Circ J.* 2016;80(1):11-6. doi: 10.1253/circj.CJ-15-1096.
2. Pasupathy S., Tavella R., Beltrame J.F. Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): The Past, Present, and Future Management. *Circulation.* 2017;135(16):1490-3. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027666.
3. Shibata T., Kawakami S., Noguchi T., et al. Prevalence, Clinical Features, and Prognosis of Acute Myocardial Infarction Due to Coronary Artery Embolism. *Circulation.* 2015;132(4):241-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015134.
4. El Sabbagh A., Al-Hijji M.A., Thaden J.J., et al. Cardiac myxoma: the great mimicker. *J Am Coll Cardiol Img.* 2017;10:203-6. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.06.018.
5. Panos A., Kalangos A., Sztajzel J. Left atrial myxoma presenting with myocardial infarction. Case report and review of the literature. *Int J Cardiol.* 1997;62:73-5. doi: 10.1016/S0167-5273(97)00178-2.
6. Braun S., Schrötter H., Reynen K., et al. Myocardial infarction as complication of left atrial myxoma. *Int J Cardiol.* 2005;101:115-21. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.08.047.
7. Waksman R., Ghazzal Z.M., Baim D.S., et al. Myocardial infarction as a complication of new interventional devices. *Am J Cardiol.* 1996;78:751-6. doi: 10.1016/S0002-9149(96)00415-8.
8. Khawaja M.Z., Sohal M., Valli H., et al. Standalone balloon aortic valvuloplasty: Indications and outcomes from the UK in the transcatheter valve era. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013;81:366-73. doi: 10.1002/ccd.24534.
9. Chikkabasavaiah N., Rajendran R. Percutaneous coronary intervention for coronary thromboembolism during balloon mitral valvuloplasty in a pregnant woman. *Heart Lung Circ.* 2016;25:e29-31. doi: 10.1016/j.hlc.2015.06.824.
10. Niccoli G., Scalone G., Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *Eur Heart J.* 2015;36(8):475-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehu469.
11. Raphael C.E., Heit J.A., Reeder G.S., et al. Coronary Embolus An Underappreciated Cause of Acute Coronary Syndromes. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(2):172-80. doi: 10.1016/j.jcin.2017.08.057.
12. Jolly S.S., Cairns J.A., Yusuf S., et al. Outcomes after thrombus aspiration for ST elevation myocardial infarction: 1-year follow-up of the prospective randomised TOTAL trial. *Lancet.* 2016;387:127-35. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00448-1.
13. Fröbert O., Lagerqvist B., Olivecrona G.K., et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2013;369:1587-97. doi: 10.1056/NEJMoa1308789.
14. Jolly S.S., James S., Dzavik V., et al. Thrombus aspiration in ST-segment-elevation myocardial infarction: an individual patient meta-analysis. *Circulation.* 2017;135(2):143-52. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025371.
15. Migliorini A., Stabile A., Rodriguez A.E., et al. Comparison of angiojet rheolytic thrombectomy before direct infarct artery stenting with direct stenting alone in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1298-306. doi: 10.1016/j.jacc.2010.06.011.
16. Mentzelopoulos S.D., Kokotsakis J.N., Romana C.N., Karamichali E.A. Intracoronary thrombolysis and intraaortic balloon counterpulsation for the emergency treatment of probable coronary embolism after repair of an acute ascending aortic dissection. *Anesth Analg.* 2001;93:56-9. doi: 10.1097/0000539-200107000-00013.
17. 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.
18. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
19. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
20. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907.
21. Camaro C., Aengevaeren W.R.M. Acute myocardial infarction due to coronary artery embolism in a patient with atrial fibrillation. *Neth Heart J.* 2009;17:297-9. doi: 10.1056/NEJMoa1310907.
22. Acikel S., Dogan M., Aksoy M.M., Akdemir R. Coronary embolism causing non-ST elevation myocardial infarction in a patient with paroxysmal atrial fibrillation: treatment with thrombus aspiration catheter. *Int J Cardiol.* 2011;149:e33-35. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.03.077.
23. Kleczyński P., Dziewierz A., Rakowski T., et al. Cardioembolic acute myocardial infarction and stroke in a patient with persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2012;161(3):e46-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.04.018.
24. Gagliardi L., Guerbaai R.A., Marliere S., et al. Coronary embolization following electrical cardioversion in a patient treated with dabigatran. *Int J Cardiol.* 2014;175:571-2. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.05.030.
25. Mallouppas M., Christopoulos C., Watson W., et al. An uncommon complication of atrial fibrillation. *Oxford Medical Case Reports.* 2015;3:232-4. doi: 10.1093/omcr/omv017.
26. Agewall S., Beltrame J.F., Reynolds H.R., et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J.* 2017;38(3):143-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehw149.

### About the Authors:

**Aleksandra S. Shilova** – MD, PhD, Doctor of Intensive Care Unit for Patients with Myocardial Infarction, City Clinical Hospital №1 named after N.I. Pirogov; Assistant, Chair of Faculty Therapy named after A.I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University

**Ekaterina M. Gilyarova** – MD, Resident, Chair of Preventive and Emergency Cardiology, Sechenov University

**Denis A. Andreev** – MD, PhD, Professor, Chair of Preventive and Emergency Cardiology, Sechenov University

**Dmitry Yu. Shchekochikhin** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Preventive and Emergency Cardiology, Sechenov University

**Nina A. Novikova** – MD, PhD, Professor, Chair of Preventive and Emergency Cardiology, Sechenov University

**Mikhail Yu. Gilyarov** – MD, PhD, Deputy Chief Physician for Therapeutic Care, City Clinical Hospital №1 named after N.I. Pirogov; Professor, Chair of Preventive and Emergency Cardiology, Sechenov University

### Сведения об авторах:

**Шилова Александра Сергеевна** – к.м.н., врач-реаниматолог, отделение реанимации и интенсивной терапии для больных инфарктом миокарда, ГКБ №1 им Н. И. Пирогова; ассистент, кафедра факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

**Гильярова Екатерина Михайловна** – ординатор, кафедра профилактической и неотложной кардиологии, Сеченовский Университет

**Андреев Денис Анатольевич** – д.м.н., профессор, кафедра профилактической и неотложной кардиологии, Сеченовский Университет

**Щекоцихин Дмитрий Юрьевич** – к.м.н., доцент, кафедра профилактической и неотложной кардиологии, Сеченовский Университет

**Новикова Нина Александровна** – д.м.н., профессор, кафедра профилактической и неотложной кардиологии, Сеченовский Университет

**Гильяров Михаил Юрьевич** – д.м.н., зам. главного врача по терапии, ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова; профессор, кафедра профилактической и неотложной кардиологии, Сеченовский Университет



# Декомпенсация гипертонического сердца у больного со злокачественной параганглиомой мочевого пузыря: этапы диагностики и лечения

Ольга Владимировна Благова<sup>1\*</sup>, Индира Нуховна Алиева<sup>1</sup>,  
Евгений Алексеевич Безруков<sup>1</sup>, Леонид Игоревич Ипполитов<sup>1</sup>,  
Георгий Владимирович Полунин<sup>1</sup>, Евгения Александровна Коган<sup>1</sup>,  
Всеволод Парисович Седов<sup>1</sup>, Елена Александровна Мершина<sup>2</sup>,  
Валентин Евгеньевич Синицын<sup>2</sup>, Наталья Донатовна Саркисова<sup>1</sup>,  
Александр Викторович Недоступ<sup>1</sup>, Виктор Викторович Фомин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

<sup>2</sup> Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России. 125367, Ивановское ш., 3

Гипертоническое сердце с развитием бивентрикулярной сердечной недостаточности нечасто встречается в клинической практике, и требует развернутого диагностического поиска.

Представлено клиническое наблюдение пациента 38 лет, поступившего в клинику с сердечной недостаточностью 3-4 функционального класса. При эхокардиографии выявлены симметричная гипертрофия левого желудочка (до 18 мм) без дилатации, фракция выброса 42%, рестриктивная гемодинамика, перегрузка правых отделов, легочная гипертензия (60 мм рт. ст.). Клиническая картина включала стойкую артериальную гипертензию (180-220 и 120-150 мм рт.ст.), выпот в плевральных полостях и перикарде, асцит, почечную недостаточность. В результате обследования (мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, скintiграфия с <sup>131</sup>I-MIBG) диагностирована параганглиома мочевого пузыря (норматенафрин мочи 1468 мкг/сут). На фоне терапии проведена резекция опухоли, при иммуногистохимическом исследовании – нейроэндокринный рак, G1. Через 3 мес отмечен частичный регресс гипертонии и сердечной недостаточности с сохранением высокого уровня креатинина.

Обсуждаются критерии и вопросы дифференциальной диагностики гипертонического сердца и синдрома первичной гипертрофии миокарда, диагностики параганглиомы мочевого пузыря, комплексных механизмов поражения миокарда в рамках феохромоцитомы и его прогноза.

**Ключевые слова:** злокачественная артериальная гипертензия, гипертоническое сердце, острая сердечная недостаточность, синдром первичной гипертрофии миокарда, злокачественная параганглиома мочевого пузыря, нейроэндокринный рак, иммуногистохимическое исследование.

**Для цитирования:** Благова О.В., Алиева И.Н., Безруков Е.А., Ипполитов Л.И., Полунин Г.В., Коган Е.А., Седов В.П., Мершина Е.А., Синицын В.Е., Саркисова Н.Д., Недоступ А.В., Фомин В.В. Декомпенсация гипертонического сердца у больного со злокачественной параганглиомой мочевого пузыря: этапы диагностики и лечения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(3):370-378. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-370-378

## Acute Decompensation of Hypertensive Heart Disease in Patient with Malignant Urinary Bladder Paraganglioma: Stages of Diagnostics and Treatment

Olga V. Blagova<sup>1\*</sup>, Indira N. Alijeva<sup>1</sup>, Evgeny A. Bezrukov<sup>1</sup>, Leonid I. Ippolitov<sup>1</sup>, Georgy V. Polunin<sup>1</sup>, Evgenia A. Kogan<sup>1</sup>, Vsevolod V. Sedov<sup>1</sup>, Elena A. Merschina<sup>2</sup>, Valentin E. Sinitsyn<sup>2</sup>, Natalia D. Sarkisova<sup>1</sup>, Alexander V. Nedostup<sup>1</sup>, Victor V. Fomin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

<sup>2</sup> Federal Center of Treatment and Rehabilitation. Ivankovskoe shosse 3, Moscow, 125367 Russia

Hypertensive heart disease with biventricular cardiac failure is not common in clinical practice. This diagnosis requires an extensive diagnostic search. We present the clinical case of the male patient of 38 aged. He was admitted to the clinic with heart failure 3-4 NYHA class. EchoCG revealed symmetric hypertrophy of the left ventricle up to 18 mm without its dilatation, a decrease in ejection fraction up to 42%, restrictive hemodynamics, overload of the right chambers, severe pulmonary hypertension (60 mm Hg). The clinical status included persistent arterial hypertension (180-220 and 120-150 mm Hg), effusion in both pleural cavities and pericardium, ascites, renal failure. During examination (multispiral computed tomography, magnetic resonance imaging, scintiography with <sup>131</sup>I-MIBG), bladder paraganglioma was diagnosed (normatenafrin 1468 µg/day). The resection of the tumor was performed, according to immunohistochemical research – neuroendocrine carcinoma, G1. After 3 months a partial regression of hypertension and cardiac failure was observed with the preservation of a high level of creatinine.

The criteria and differential diagnosis of the hypertensive heart disease and the syndrome of primary myocardial hypertrophy, diagnostics of the urinary bladder paraganglioma, complex mechanisms of myocardial damage within the pheochromocytoma and its prognosis are discussed.

**Keywords:** malignant hypertension, hypertonic heart disease, acute cardiac failure, primary myocardial hypertrophy syndrome, malignant paraganglioma of the urinary bladder, neuroendocrine carcinoma, immunohistochemical study.

**For citation:** Blagova O.V., Alijeva I.N., Bezrukov E.A., Ippolitov L.I., Polunin G.V., Kogan E.A., Sedov V.V., Merschina E.A., Sinitsyn V.E., Sarkisova N.D., Nedostup A.V., Fomin V.V. Acute Decompensation of Hypertensive Heart Disease in Patient with Malignant Urinary Bladder Paraganglioma: Stages of Diagnostics and Treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(3):370-378. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-370-378

Received / Поступила: 23.12.2017

Accepted / Принята в печать: 30.01.2018

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

## Введение

Термин «гипертоническое сердце» хорошо знаком клиницистам и отражает комплекс изменений, возникающих в миокарде в ответ на более или менее стойкое и длительное повышение артериального давления (АД). В представлении ведущих отечественных терапевтов середины XX века (например, Е.М. Тареева) гипертоническое сердце включало декомпенсацию с развитием застойной сердечной недостаточности. Сегодня артериальная гипертензия (АГ) протекает у большинства пациентов далеко не столь тяжело, как после войны, но врачи часто торопятся найти простое объяснение выраженного застоя у больных с умеренной АГ, не задумываясь о поиске более реальных причин сердечной недостаточности.

Другой диагностической проблемой является интерпретация синдрома гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Артериальная гипертензия (особенно, эссенциальная) является одним из самых частых заболеваний в практике кардиолога и может сочетаться с другими, редкими и гораздо более редкими заболеваниями, которые проявляются первичной гипертрофией или псевдогипертрофией миокарда. К ним относятся гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП, частота 1:200 [1]), и ее фенкопии, например, амилоидоз сердца, болезнь Фабри. Делаются небезуспешные попытки проводить дифференциальную диагностику причин ГЛЖ с помощью современных визуализирующих методик, однако основное значение по-прежнему имеет сопоставление клинических данных.

Диагноз «гипертоническое сердце» базируется на гипертоническом анамнезе: больной должен достаточно длительно и большую часть времени жить с высоким АД. Истинное гипертоническое сердце развивается у пациентов с резистентной АГ, либо при вторичных ее формах, и критерием служит частичный регресс гипертрофии после устранения ее причины. Особенно осложняется дифференциальная диагностика при развитии дилатации левого желудочка (ЛЖ) и падения его сократимости (фракции выброса, ФВ). В этих случаях необходимо настойчиво исключать дополнительные причины декомпенсации. Сошлемся на итальянскую работу с применением биопсии миокарда, в которой в качестве причины декомпенсации гипертонического сердца в 40% случаев выявлен миокардит [2].

В качестве яркого примера истинного декомпенсированного гипертонического сердца представим клиническое наблюдение больного с необычной причиной АГ, у которого сама выраженность изменений сердца требовала дифференциальной диагностики с первичным синдромом гипертрофии миокарда, а также исключения дополнительных причин дисфунк-

ции ЛЖ. Отметим, что пациент был направлен к нам с диагнозом «миокардит».

## Клиническое наблюдение

Больной Х., 38 лет, обратился в Университетскую Клиническую Больницу (УКБ) №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова 13.04.2017 г. с жалобами на одышку при минимальных физических нагрузках и в горизонтальном положении, отеки нижних конечностей, увеличение живота в объеме, практически постоянное повышение АД до 180-220/120-150 мм рт.ст., сонливость, общую слабость, однократный эпизод покраснения мочи.

Из анамнеза: семейный анамнез отягощен по АГ (мать; умерла в 70 лет). В течение жизни считал себя здоровым, в вооруженных силах не служил (не в связи с состоянием здоровья), спортом не занимался, головными болями не страдал. По профессии повар, работал по специальности, нагрузки по работе переносил хорошо. В 2013 г. перенес пневмонию (?). В 2015 г. случайно зарегистрировано повышение АД до 180/110 мм рт.ст., по поводу чего недолго принимал эналаприл. Уровень АД не контролировал. В последние месяцы иногда возникали кратковременное (не более 5 мин) ухудшение общего самочувствия, ощущение тяжести в голове сразу после мочеиспускания. Других симптомов, которые могли расцениваться, как проявление повышения АД или сердечной недостаточности, ранее не отмечал. Ухудшение состояния в течение 10 дней: внезапно появились и стали нарастать одышка, отеки нижних конечностей, увеличение живота. При обращении в УКБ №1 на электрокардиограмме отмечался синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 116 уд/минуту, элевация сегмента ST до 1 мм в отведениях V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub>; позднее отмечено появление «коронарных» Т (рис. 1). При эхокардиографии (ЭхоКГ выполнена впервые в жизни): конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ 5,0 см, ФВ 42% (методом Simpson), межжелудочковая перегородка (МЖП) 1,5 см, задняя стенка ЛЖ 1,7-1,8 см, масса миокарда ЛЖ 216,2 г/м<sup>2</sup>, объем левого предсердия (ЛП) 134 мл, правого предсердия (ПП) – 124 мл, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 58-63 мм рт. ст., трикуспидальная регургитация II-III степени, митральная и легочная – II степени. С подозрением на тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) госпитализирован в отделение реанимации. Уровень АД составил 220/120 мм рт.ст. Тест на тропонин Т отрицательный. При мультиспиральной томографии данных за ТЭЛА не получено, выявлялся двусторонний гидроторакс (до 18 мм), гидроперикард (до 14 мм), асцит, посттуберкулезные изменения правого легкого, внутригрудных лимфоузлов, образование мочевого пузыря с неровными бугристыми кон-



**Figure 1. Electrocardiogram of patient H., 38 years old**  
The chart speed is 25 mm/s, the amplitude is 1 mV=10 mm; left axis deviation; the criteria for left ventricular hypertrophy; deeply inverted T-waves

**Рисунок 1. Электрокардиограмма больного Х., 38 лет**  
Скорость записи 25 мм/с, амплитуда 1 мВ=10 мм. Отклонение электрической оси влево, voltaжные признаки гипертрофии ЛЖ, глубокие отрицательные зубцы Т

турами около 60×70 мм. Пациенту была начата диуретическая, гипотензивная терапия, на фоне чего одышка уменьшилась, и больной переведен в кардиологическое отделение №2 УКБ №1.

При переводе в отделение: отеки голеней и стоп; при аускультации над легкими дыхание ослаблено в нижних отделах, преимущественно справа, хрипов нет. Тоны сердца ритмичны, приглушены, ЧСС 98/мин, АД 160/115 мм рт.ст. Живот несколько увеличен в объеме. Перкуторная граница печени на 1,5 см ниже края реберной дуги. С учетом полученных на первом этапе обследования данных наиболее вероятным диагнозом, объясняющим весь комплекс симптомов, представлялась параганглиома мочевого пузыря, однако диагноз требовал верификации. Урологами и специалистами по лучевой диагностике опухоль расценивалась как рак. Кроме того, необходимо было исключить первичные болезни миокарда (АГ могла рассматриваться как эссенциальная, и как нефрогенная). Анализы крови: лейкоциты  $8-10 \times 10^9/\text{л}$ , С-реактивный белок 17 мг/л, фибриноген 5,81 г/л, небольшая гипергликемия (до 6,3 ммоль/л), тиреотропный гормон 9,60 МЕ/л, уровни Т3 и Т4 в пределах нормы. В анализах мочи выявлялись микрогематурия (эритроциты от 1-3 до 10-18 в поле зрения), протеинурия (0,28-0,35‰).

При суточном мониторингировании ЭКГ по Холтеру регистрировалась синусовая тахикардия, нарушений ритма не определялось. При суточном мониторингировании АД (на фоне применения фуросемида 80 мг внутривенно, препарата нифедипина замедленного высвобождения 80 мг/сут, бисопролола 2,5 мг/сут) среднее АД днем составило 154/117 мм рт.ст., ночью 174/128 мм рт.ст., максимальное систолическое АД 199 мм рт.ст. (07:25), диастолическое 145 мм рт.ст.

(07:25). При осмотре глазного дна выявлялась картина злокачественной гипертонии (симптом «звездного неба»).

Генома кардиотропных вирусов в крови не выявлено. Уровень антикардиальных антител в пределах нормы.

При повторной ЭхоКГ (рис. 2) определялись признаки выраженной ГЛЖ (МЖП и задняя стенка ЛЖ 1,5-1,7 см), дилатация обоих предсердий. СДЛА 55 мм рт.ст. Отмечена неоднородная гиперэхогенность миокарда ЛЖ, его систолическая и диастолическая (по рестриктивному типу) дисфункции, Е/А 2,7. Интеграл линейной скорости потока (VTI) 13 см, глобальная деформация -8% ( $N \geq -18$ ). Повышенная трабекулярность ЛЖ. Признаки рестриктивной кардиомиопатии.

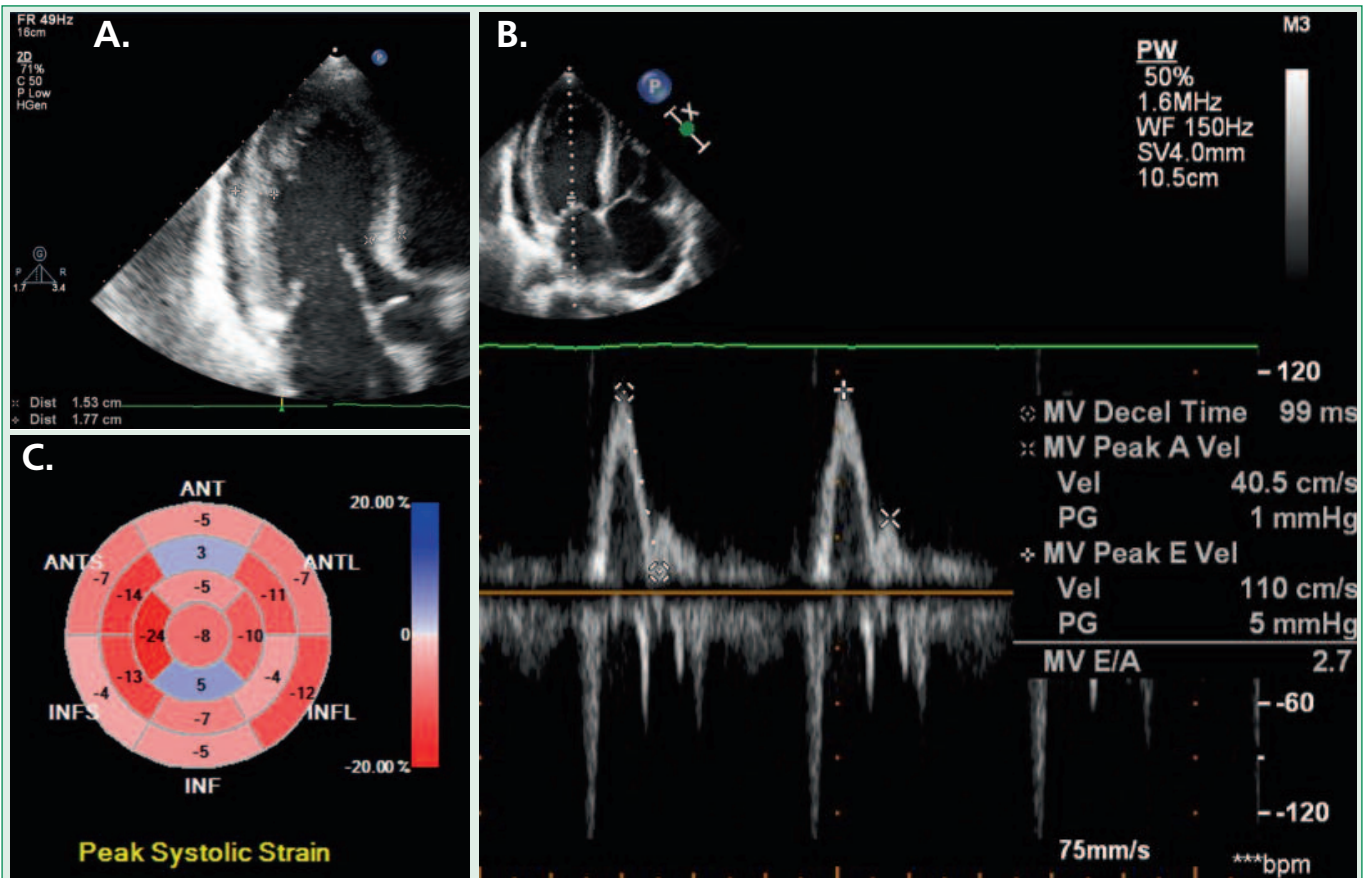
Магнитная резонансная томография сердца (рис. 3): сердце увеличено в размерах, преимущественно за счет левых отделов (КДР ЛЖ 58 мм, ЛП 53×83 мм). Индексированный конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ – 101 мл/м<sup>2</sup> (в норме – 47-92 мл/м<sup>2</sup>). Полость ПП также умеренно расширена (52×64 мм). Правый желудочек (ПЖ) не дилатирован (КДР 47 мм), индексированный КДО ПЖ 76,1 мл/м<sup>2</sup>. Выраженная симметричная гипертрофия ЛЖ: МЖП 17 мм, задняя стенка ЛЖ 16 мм. Толщина миокарда ПЖ обычная. Диффузное снижение сократимости ЛЖ (ФВ 47%). В отсроченную фазу участков накопления не выявлено. Данных за интрамиокардиальный фиброз, рубцовое и поствоспалительное поражение миокарда не получено, признаков амилоидоза сердца нет.

В биоптатах подкожно-жировой клетчатки при окраске конго красным амилоида не найдено.

Таким образом, данных за миокардит, амилоидоз, саркоидоз, болезни накопления, а также ТЭЛА и синдром такоцубо выявлено не было; диагнозу первичной рестриктивной кардиомиопатии противоречила выраженная гипертрофия ЛЖ. В связи с сочетанием гипертрофии ЛЖ и почечной недостаточности проведена ДНК-диагностика в гене XGAL – данных за болезнь Фабри не выявлено. С учетом длительного и постоянного повышения АД (в клинике до 190-220/120 мм рт.ст. ежедневно) диагностировано гипертоническое сердце. Пациент консультирован также фтизиатром, диаскин-тест положительный, однако с учетом регресса выпота в плевральных полостях и перикарде в результате мочегонной терапии, а также отсутствия клинических и лабораторных признаков активности легочного процесса изменения в легких окончательно расценены как посттуберкулезные, показаний к лечению нет.

Одновременно обследование было направлено на верификацию природы опухоли мочевого пузыря и АГ. При ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) стенозов почечных артерий не выявлено. Уровень сыво-

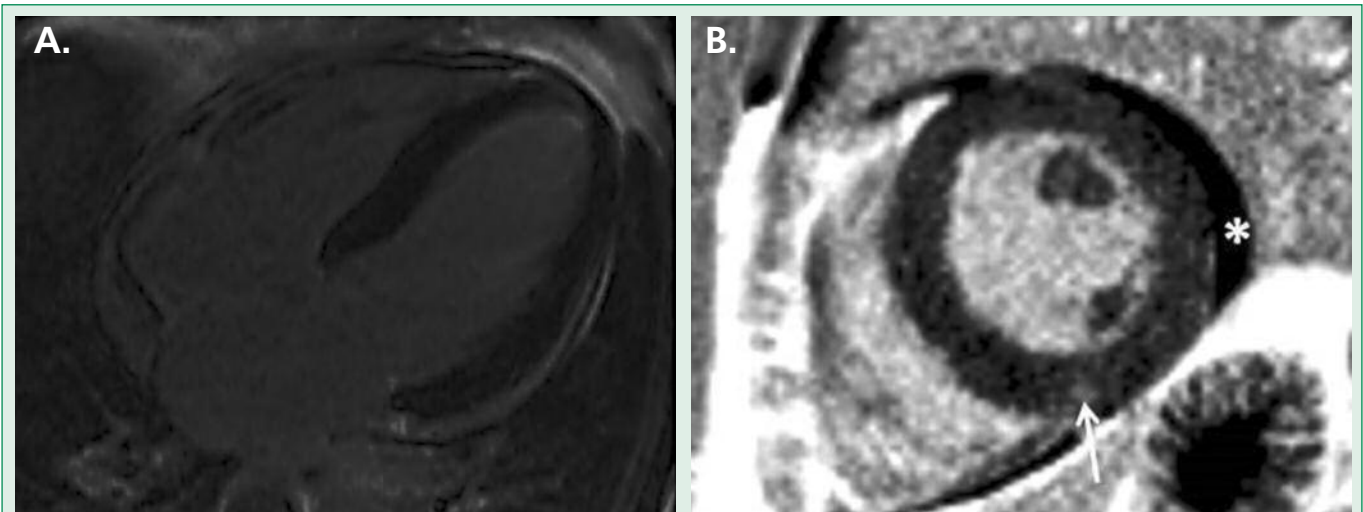




(A., B.) Signs of left ventricular hypertrophy (up to 1.77 cm), E/A 2.7  
(C.) Decreased global deformation of left ventricular myocardium in most segments  
(A., B.) Признаки гипертрофии левого желудочка (до 1,77 см), Е/А 2,7  
(С.) Снижение глобальной деформации миокарда ЛЖ по большинству сегментов

Figure 2. Echocardiogram of patient H., 38 years old

Рисунок 2. Эхокардиограмма больного Х., 38 лет

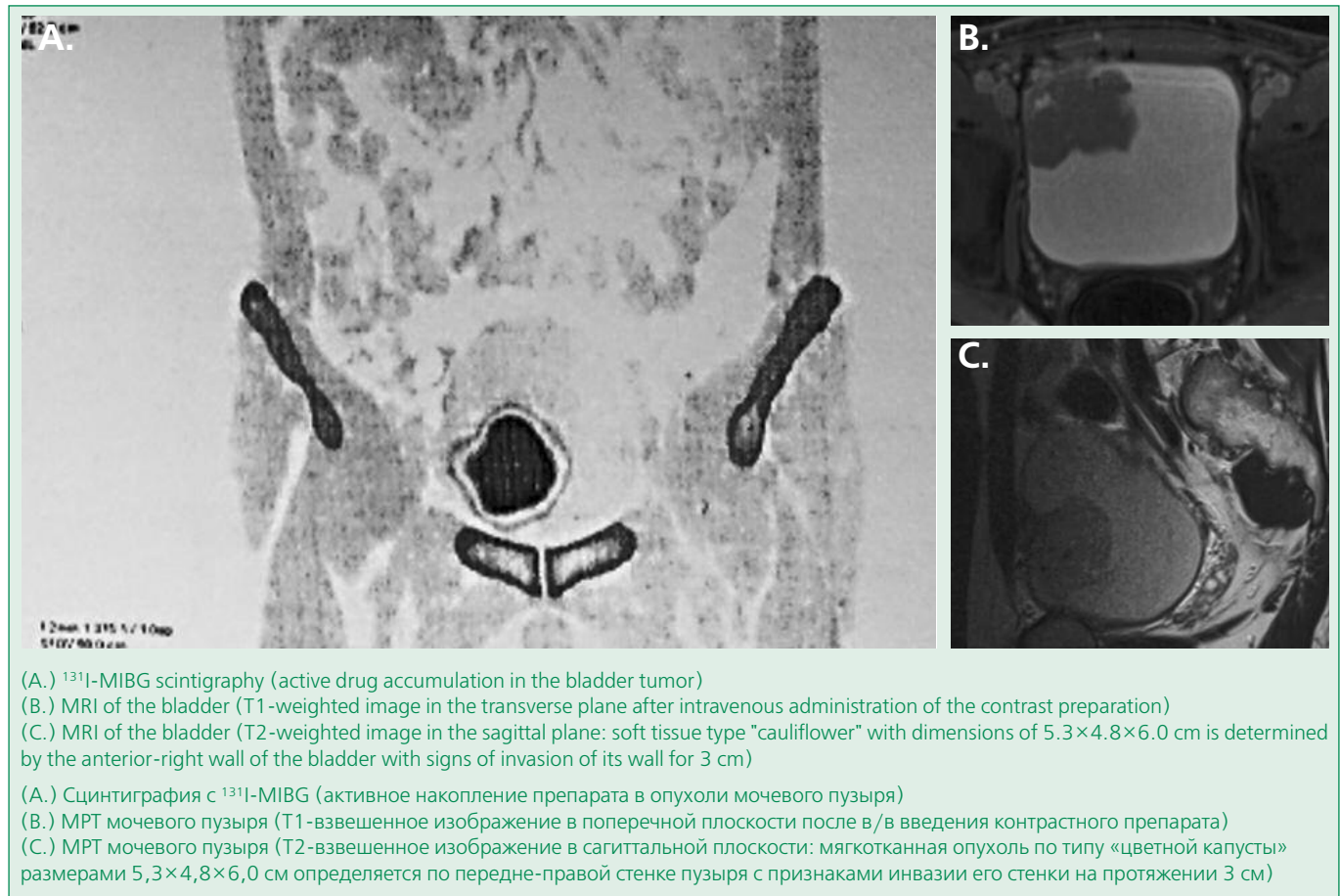


(A.) 4-chamber projection, no contrasting  
(B.) short axis (arrow - non-specific area of contrasting at the intersection of fibers of the left and right ventricles)

(А.) 4-х камерная проекция, контрастирования не выявлено  
(В.) короткая ось (стрелка – неспецифический участок контрастирования в месте пересечения волокон ЛЖ и ПЖ)

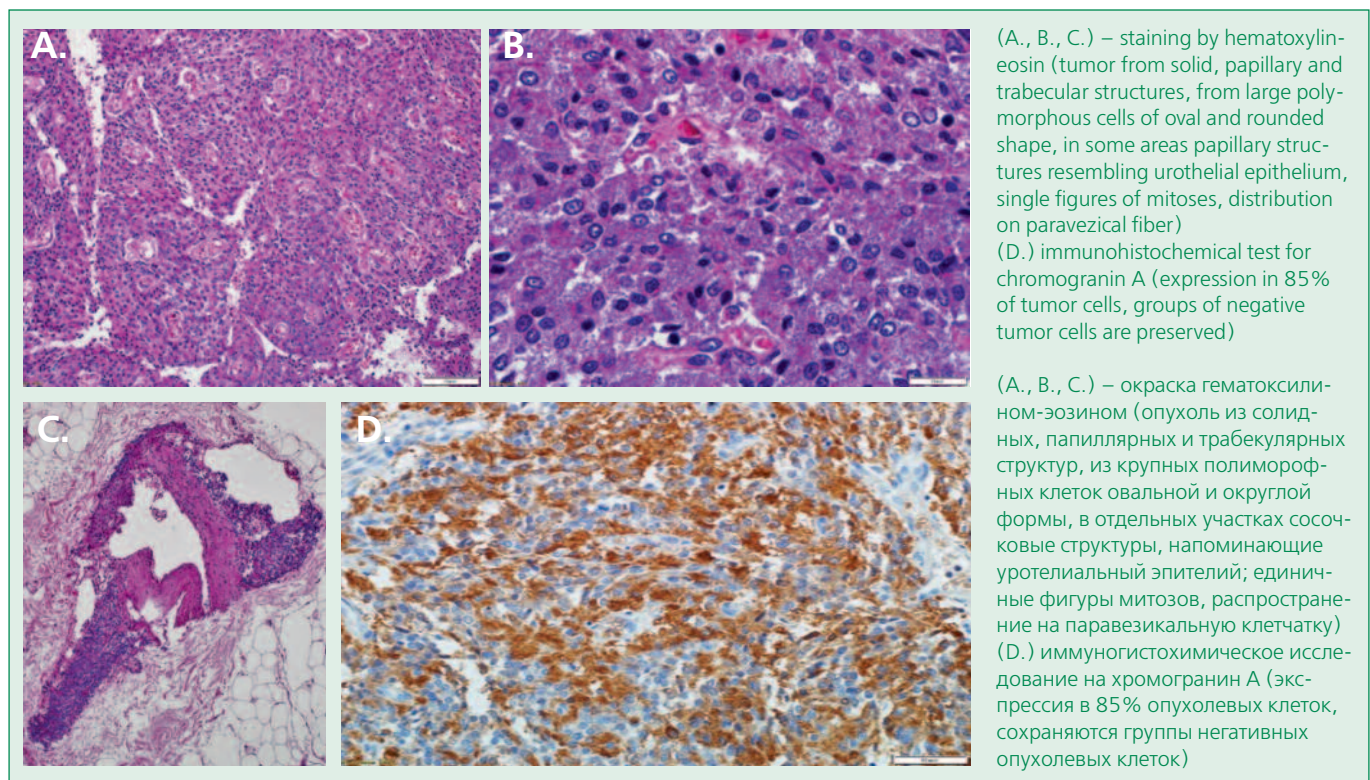
Figure 3. MRI of the heart with delayed contrast: symmetric hypertrophy of the myocardium up to 16-17 mm, dilatation of the heart cavities, hydropericardium\*

Рисунок 3. МРТ сердца с отсроченным контрастированием: симметричная гипертрофия миокарда до 16-17 мм, дилатация полостей сердца, гидроперикард\*



**Figure 4. Results of scintigraphy and MRI of the bladder**

**Рисунок 4. Результаты сцинтиграфии и МРТ мочевого пузыря**



**Figure 5. Histological specimens of the tumor of the bladder**

**Рисунок 5. Морфологические препараты удаленной опухоли мочевого пузыря**



роточного альдостерона в пределах нормы. В суточной моче экскреция метанефрина 14,0 мкг/сут (норма <320,0 мкг/сут), норметанефрина 640 мкг/сут (норма <390,0 мкг/сут). На фоне приема доксазона (8 мг/сут) экскреция метанефрина составила 31,9 мкг/сут, норметанефрина – 1468 мкг/сут. При компьютерной томографии, МРТ органов брюшной полости и малого таза других опухолей надпочечниковой или иной локализации не выявлено. Для исключения иных норадреналинпродуцирующих опухолей проведена *сцинтиграфия всего тела с <sup>131</sup>I-MIBG*: активное накопление препарата отмечено в опухоли мочевого пузыря (гиперэкспрессия адренергических рецепторов; рис. 4).

*Клинический диагноз* сформулирован следующим образом: злокачественная (?) норадреналинпродуцирующая параганглиома мочевого пузыря. Злокачественная артериальная гипертензия 3 степени повышения АД. Декомпенсированное гипертоническое сердце. Среднетяжелая легочная гипертензия. Относительная недостаточность митрального (II степени) и трикуспидального (II-III степени) клапанов. Хроническая сердечная недостаточность IIБ стадии, 3-4 ФК по NYHA: двусторонний гидроторакс, гидроперикард, асцит. Гипертоническая, застойная нефропатия (хроническая болезнь почек 3Б стадии, СКФ по CKD-EPI 34 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Гиперурикемия. Гипергликемия. Гипертоническая ангиопатия сетчатки тяжелой степени. Первичный субклинический гипотиреоз. Посттуберкулезные изменения правого легкого.

Совместной бригадой урологов и эндокринных хирургов 21.06.2017 г. выполнена резекция опухоли мочевого пузыря. Во время операции отмечен кратковременный подъем АД до 260 и 160 мм рт.ст., послеоперационный период протекал гладко. При иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании – высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль (нейроэндокринный рак, G1) с участками уротелиальной дифференцировки (рис. 5). Пациент был направлен в Институт онкологии им. П.А. Герцена (на консультацию не приехал). В связи с сохранением подъемов АД до 180 и 120 мм рт.ст. продолжена гипотензивная терапия пролонгированными препаратами нифедипина 40 мг/сут, бисопрололом 5 мг, фуросемидом, доксазолином 2-4 мг с хорошим гипотензивным эффектом (подъемы АД выше 150 и 90 мм рт. ст. не фиксировались). ФВ ЛЖ при контрольном исследовании составила 52%.

К октябрю 2017 г. на фоне нерегулярного приема препаратов вновь отмечено нарастание явлений сердечной недостаточности со снижением ФВ до 35% и увеличением толщины стенок ЛЖ максимально до 17-20 мм (при повторных измерениях толщина оценивалась на уровне 16-18 мм, ФВ 40-45%). При воз-

обновлении терапии АД не превышало 130 и 80 мм рт. ст., одышка и отеки регрессировали. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) и цистоскопии данных за распространение опухоли не получено, уровень норметанефрина в пределах нормы. Отсутствие регресса гипертрофии ЛЖ обусловлено не только далеко зашедшими изменениями, но и небольшим сроком после удаления параганглиомы, отсутствием стабильной нормотензии. Безусловно, в поддержании АД имеют значение почечные механизмы в рамках далеко зашедшей нефропатии.

## Обсуждение

В представленном клиническом наблюдении сочетание случайно выявленной опухоли мочевого пузыря и высокой, устойчивой к терапии АГ сразу сделало наиболее вероятным диагнозом параганглиому мочевого пузыря. В основе такого предположения лежало стремление объединить все многочисленные клинические синдромы в рамках одной болезни. Однако степень изменений миокарда требовала тщательного исключения первичных его заболеваний.

Не вызывало сомнений наличие тяжелой диастолической дисфункции по рестриктивному типу, которая играла определяющую роль в формировании сердечной недостаточности. Массивная (необычная для банальной гипертонии) гипертрофия ЛЖ отражает выраженную и постоянную перегрузку давлением, с которой длительное время жил пациент, и является и вследствие неизбежных нарушений микроциркуляции, несоответствия кровоснабжения массе миокарда, ведущей причиной вторичного падения сократимости.

Однако развитие систолической дисфункции у пациента с первичным синдромом гипертрофии миокарда делало более вероятным наличие т.н. фенокопий ГКМП, т.е. несаркомерных кардиомиопатий, приводящих к гипертрофии/псевдогипертрофии миокарда. К ним относятся лизосомальные болезни накопления и гликогенозы (Фабри, Данона, Помпе), инфильтративные (транстиретиновый и AL-амилоидоз), нейромышечные заболевания (атаксия Фридрейха), митохондриальные миопатии, ряд больших генетических синдромов (Нунан, Костелло, LEOPARD) и некоторые другие, которые составляют до 30% всех случаев первичной гипертрофии миокарда [3]. В недавнем крупном исследовании 1697 пациентов из ведущих европейских центров наихудшая выживаемость среди пациентов с первичной гипертрофией установлена для больных с разными типами амилоидоза (наилучшая – для больных с саркомерной ГКМП) [4], однако ранее нами выявлена значительно более низкая ФВ у больных с фенокопиями и на существенно меньшем количестве больных [5].



Клиническая картина у нашего пациента складывалась из сочетания нескольких связанных друг с другом синдромов: высокой АГ, гипертрофии миокарда со снижением ФВ, бивентрикулярной сердечной недостаточности, пост(?) - туберкулезных изменений в легких, двустороннего выпота в плевральных полостях и в перикарде, асцита (полисерозит?), легочной гипертензии с перегрузкой правых отделов, злокачественной (?) опухоли мочевого пузыря, почечной недостаточности, субклинического гипотиреоза. Были последовательно исключены туберкулез, саркоидоз, AL-амилоидоз, болезнь Фабри, а также присоединение миокардита. Сочетание истинной (саркомерной) ГКМП с высокой АГ представлялось маловероятным.

При наличии у больного выраженной гипертрофии и значимой систолической дисфункции диагноз гипертонического сердца должен был быть хорошо обоснован и базировался на совокупности целого ряда фактов:

- длительное и стойкое повышения АД более 200 мм рт.ст.;
- злокачественная гипертоническая ангиопатия сетчатки;
- гипертрофия ЛЖ на ЭКГ без зубца Q и снижения вольтажа QRS;
- симметричная гипертрофия ЛЖ без вовлечения ПЖ;
- отсутствие внутрижелудочкового градиента, систолического движения передней створки митрального клапана, отсроченного накопления и мышечных мостиков, внекардиальных проявлений болезней накопления;
- быстрая положительная динамика ФВ.

Определяющей в развитии сердечной недостаточности у нашего пациента была выраженная диастолическая дисфункция,

Второй диагностической проблемой являлась верификация диагноза параганглиомы. Параганглиома мочевого пузыря является очень редкой опухолью, составляя менее 0,05-0,06% опухолей мочевого пузыря и 1-6% всех вненадпочечниковых феохромоцитом [6,7]. По данным европейского общества гипертензии, доложенным на конгрессе ESC 2017 г., все феохромоцитомы ответственны лишь за 0,5% случаев АГ, т.е. частота параганглиомы мочевого пузыря как причины АГ может оцениваться на уровне 0,005-0,01%. Тем не менее, к 2013 г. в литературе имелись описания 106 подобных случаев [8].

Примерно в 30% параганглиома имеет наследственный характер. Средний возраст манифестации составляет 43-45 лет, женщины заболевают несколько чаще. Артериальная гипертензия (кризовая, связанная с мочеиспусканием, постоянная) развивается в 60-70% случаев, весьма характерна связь гипертонических кризов с мочеиспусканием (отмечена у 56%

больных [8]). Наш пациент ретроспективно описывал выраженное ухудшение самочувствия (до предобморочного состояния) в течение 5 мин после мочеиспускания.

Опухоль исходит из хромаффинной ткани симпатических нервных сплетений в стенке мочевого пузыря и располагается в подслизистом слое. Основным урологическим симптомом является гематурия, которая нашего пациента практически не беспокоила. Дифференциальный диагноз проводится с гораздо более часто выявляемой карциномой, частота ошибок достигает 30%. Карциномой заболевают преимущественно в 60-70 лет, множественный рост отмечается у 1/3 пациентов [9]. ИГХ-исследование у нашего пациента выявило, наряду с признаками нейроэндокринной опухоли (экспрессия хромогранина А и S100-протеина в 85% клеток и нейрон-специфической энolahзы в 80% клеток), элементы уротелиальной дифференцировки с признаками злокачественности (единичные митозы, гнезда с центральной дегенерацией, капсульная инвазия), опухоль расценена как нейроэндокринный рак G1. Однако основного признака злокачественности – метастазирования (развивается в 10%) – не было, что позволило воздержаться от агрессивной оперативной тактики и химиотерапии. С учетом единичности гистологических находок, позволивших говорить о потенциальной злокачественности опухоли, отсутствия метастазов и признаков рецидива опухоли по данным контрольного обследования прогноз в отношении нее может расцениваться как благоприятный, хотя длительное наблюдение, безусловно, необходимо. Вместе с тем, прогноз для пациента в целом в значительной степени определяется наличием у него сердечной и почечной недостаточности, которые пока не подверглись заметному регрессу.

В случае феохромоцитомы дисфункция миокарда с развитием дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) может быть связана и с прямым повреждающим действием катехоламинов на миокард с развитием воспаления и некроза [10]. Клинически повреждение миокарда может отвечать критериям острого коронарного синдрома, в т.ч. с развитием отека легких и кардиогенного шока в 11% [11]. Об остроте повреждения свидетельствует быстрое восстановление ФВ (с 30% до 71%), которого в полной мере у нашего пациента не было.

Характерно также развитие синдрома такоубо, отмеченное при секретирующих феохромоцитомах в 2,6% [12]. Описаны случаи развития ДКМП при феохромоцитоме с нормальным уровнем АД [13], можно думать о нормализации АД вследствие резкого падения сердечного выброса. Но и в подобных случаях возможна яркая положительная динамика с отказом

от запланированной уже трансплантации сердца после удаления опухоли [14].

Изначальное тяжелое поражение миокарда у нашего больного ухудшает прогноз – при анализе серии феохромоцитом лишь у 12 % больных на момент постановки диагноза имелись кардиальные симптомы, и лишь у 2 из 76 больных – явления острой сердечной недостаточности [15]. В обзоре 2017 г. суммировано 163 случая кардиомиопатии, обусловленной феохромоцитомой, за последние 25 лет [16]: у 63 больных она имела фенотип ДКМП, у 10 – обструктивной ГКМП, в 68 – синдрома такоцубо, в 8 случаях был диагностирован миокардит, и в 14 случаев поражение сердца носило неспецифический характер. Можно предполагать, что в генезе гипертрофической формы основная роль имеет длительная устойчивая артериальная гипертензия, в развитии острых форм (миокардит, синдром такоцубо) и ДКМП – прямое токсическое действие катехоламинов. Наиболее интересны исходы: при всех вариантах кардиомиопатии удаление опухоли сопровождалось улучшением состояния сердца в 96 %, отсутствие операции привело к смерти или трансплантации у 44 % больных. Однако наш пациент демонстрирует сочетание двух неблагоприятных фенотипов (гипертрофия с декомпенсацией), поэтому прогноз в отношении него вряд ли может быть столь оптимистичен.

## References / Литература

1. Maron B.J., Maron M.S. A Discussion of Contemporary Nomenclature, Diagnosis, Imaging, and Management of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2016;118(12):1897-907. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.08.086.
2. Frustaci A., Fraccone M., Petrosillo N., Chimenti C. High prevalence of myocarditis in patients with hypertensive heart disease and cardiac deterioration. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(3):284-91. doi: 10.1093/eurjhf/hfs169.
3. Elliott P.M., Anastakis A., Borger M.A. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35(39):2733-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284.
4. Rosmini S., Biagini E., O'Mahony C. et al. Relationship between aetiology and left ventricular systolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2017;103(4):300-6. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310138.
5. Blagova O.V., Nedostup A.V., Kogan E.A. et al. The Materials of Russian national congress of cardiology "Innovations and progress in cardiology" (Kazan, September 24-26, 2014). Kazan: RCS; 2014: P. 82. (In Russ) [Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А. и др. Результаты клинико-морфологической диагностики при первичном синдроме гипертрофии миокарда. Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Инновации и прогресс в кардиологии» (Казань, 24-26 сентября 2014 г.). Казань: РКО; 2014: С. 82].
6. Menon S., Goyal P., Suryawanshi P. et al. Paraganglioma of the urinary bladder: a clinicopathologic spectrum of a series of 14 cases emphasizing diagnostic dilemmas. *Indian J Pathol Microbiol.* 2014; 57(1):19-23. doi: 10.4103/0377-4929.130873.
7. Kouba E., Cheng L. Neuroendocrine Tumors of the Urinary Bladder According to the 2016 World Health Organization Classification: Molecular and Clinical Characteristics. *Endocr Pathol.* 2016;27(3):188-99. doi: 10.1007/s12022-016-9444-5.
8. Beilan J.A., Lawton A., Hajdenberg J., Rosser C.J. Pheochromocytoma of the urinary bladder: a systematic review of the contemporary literature. *BMC Urol.* 2013;13:22. doi: 10.1186/1471-2490-13-22.
9. Li Y., Guo A., Tang J. et al. Evaluation of sonographic features for patients with urinary bladder paraganglioma: a comparison with patients with urothelial carcinoma. *Ultrasound Med Biol.* 2014;40(3):478-84. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.10.014.
10. Ferreira V.M., Marcelino M., Piechnik S.K. et al. Pheochromocytoma Is Characterized by Catecholamine-Mediated Myocarditis, Focal and Diffuse Myocardial Fibrosis, and Myocardial Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(20):2364-74. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.543.
11. Giavarini A., Chedid A., Bobrie G. et al. Acute catecholamine cardiomyopathy in patients with pheochromocytoma or functional paraganglioma. *Heart.* 2013;99(19):1438-44. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304073.
12. Gagnon N., Mansour S., Bitton Y., Bourdeau I. Takotsubo-like cardiomyopathy in a large cohort of patients with pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Pract.* 2017;23(10):1178-1192. doi: 10.4158/EP171930.OR.
13. Imaoka C., Kanemoto N. [Pheochromocytoma with normal blood pressure and dilated cardiomyopathy: a case report]. *J Cardiogr.* 1986;16(3):735-45.
14. Brilakis E.S., Young W.F.Jr., Wilson J.W. et al. Reversible catecholamine-induced cardiomyopathy in a heart transplant candidate without persistent or paroxysmal hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 1999;18(4):376-80.
15. Yu R., Nissen N.N., Bannykh S.I. Cardiac complications as initial manifestation of pheochromocytoma: frequency, outcome, and predictors. *Endocr Pract.* 2012;18(4):483-92. doi: 10.4158/EP11327.OR.
16. Zhang R., Gupta D., Albert S.G. Pheochromocytoma as a reversible cause of cardiomyopathy: Analysis and review of the literature. *Int J Cardiol.* 2017; 249:319-323. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.07.014.

## Закключение

Представлено описание молодого пациента, впервые обратившегося в клинику в связи с декомпенсацией бивентрикулярной сердечной недостаточности. Сочетание выраженной гипертрофии ЛЖ и систолической дисфункции с системной и легочной гипертензией, выпотом в серозных полостях, признаками туберкулезного поражения легких, выраженной почечной недостаточностью требовало проведения дифференциальной диагностики с широким спектром заболеваний, однако в результате обследования диагностировано декомпенсированное гипертоническое сердце как осложнение параганглиомы мочевого пузыря. Успешно выполнена резекция опухоли (при морфологическом и ИГХ-исследовании – нейроэндокринный рак, G1), что привело к частичному снижению АД, но не сопровождалось значительным регрессом сердечной и почечной недостаточности на фоне нерегулярной медикаментозной терапии.

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

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

*About the Authors:*

**Olga V. Blagova** – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy No. 1, Sechenov University

**Indira N. Alijeva** – MD, Cardiologist, Department of Cardiology No. 2, University Clinical Hospital No. 1, Sechenov University

**Evgeny A. Bezrukov** – MD, PhD, Professor, Chair of Urology; Head of Urological Department №1, University Clinical Hospital No. 2, Sechenov University

**Leonid I. Ippolitov** – MD, PhD, Head of Surgical Department, University Clinical Hospital No. 1, Sechenov University

**Georgy V. Polunin** – MD, PhD, Surgeon, University Clinical Hospital No. 1, Sechenov University

**Evgenia A. Kogan** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Pathological Anatomy named after Academician A. I. Strukov, Sechenov University

**Vsevolod V. Sedov** – MD, PhD, Professor, Chair of Radiology Diagnostic, Sechenov University

**Elena A. Merzhina** – MD, PhD, Head of Tomography Department, Center for Radiation Diagnostics, Federal Center of Treatment and Rehabilitation

**Valentin E. Sinitsyn** – MD, PhD, Professor, Head of Center for Radiation Diagnostics, Federal Center of Treatment and Rehabilitation

**Natalia D. Sarkisova** – MD, PhD, Head of Cardiology department №2, University Clinic №1, Sechenov University

**Alexander V. Nedostup** – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy No. 1, Sechenov University

**Victor V. Fomin** – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Faculty Therapy No. 1, Sechenov University

*Сведения об авторах:*

**Благова Ольга Владимировна** – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
**Алиева Индира Нуховна** – кардиолог, отделение кардиологии №2, Университетская клиническая больница №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

**Безруков Евгений Алексеевич** – д.м.н., профессор, кафедра урологии; зав. урологическим отделением №1, Университетская клиническая больница №2, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

**Ипполитов Леонид Игоревич** – к.м.н., зав. хирургическим отделением, Университетская клиническая больница №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

**Полунин Георгий Владимирович** – к.м.н., хирург, Университетская клиническая больница №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

**Коган Евгения Александровна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

**Седов Всеволод Парисович** – д.м.н., профессор, кафедра лучевой диагностики, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

**Мершина Елена Александровна** – к.м.н., зав. отделением томографии, Центр лучевой диагностики, Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России

**Синицын Валентин Евгеньевич** – д.м.н., профессор, руководитель Центра лучевой диагностики, Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России

**Саркисова Наталья Донатовна** – к.м.н., зав. кардиологическим отделением №2, Университетская клиническая больница №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

**Недоступ Александр Викторович** – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

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



## Современные аспекты ремоделирования сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких

Вера Валерьевна Ли\*, Наталья Юрьевна Тимофеева,  
Владимир Семенович Задюченко, Татьяна Владимировна Адашева,  
Нина Владимировна Высоцкая

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова  
Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1

В обзорной статье обсуждаются современные данные о влиянии патофизиологических характеристик хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) на ремоделирование сердца при отсутствии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, факторов сердечно-сосудистого риска и хронической легочной гипертензии. Вопреки традиционным представлениям о преимущественном вовлечении в патологический процесс правых камер сердца у больных ХОБЛ результаты ряда исследований, проведенных в последние годы, свидетельствуют о непосредственном участии легочной гиперинфляции и эмфиземы в нарушениях диастолического наполнения и морфологических параметров левого желудочка (ЛЖ). Основным механизмом диастолической дисфункции ЛЖ у больных ХОБЛ с выраженной гиперинфляцией и эмфиземой является снижение преднагрузки на фоне ремоделирования легочного сосудистого русла, механическая компрессия камер сердца, которая повышает жесткость миокарда. Интересными, малоизученными и противоречивыми остаются вопросы гипертрофии миокарда ЛЖ у больных ХОБЛ без сопутствующей кардиальной патологии – легочная гиперинфляция, повышение жесткости сосудистой стенки и активация симпатoadренальной системы рассматриваются в качестве возможных факторов ее развития. Применение спекл-трекинг эхокардиографии позволяет выявлять субклинические нарушения систолической функции ЛЖ у больных ХОБЛ уже при умеренной степени бронхиальной обструкции и без сердечно-сосудистых заболеваний. К значимым патофизиологическим механизмам формирования систолической дисфункции относятся саркопения, обусловленная активацией системных воспалительных реакций с развитием нарушений энергетического обмена, и хроническая гипоксия. Современная бронходилатирующая терапия ХОБЛ позволяет уменьшать выраженность легочной гиперинфляции, в связи с чем необходимо активное изучение возможности воздействия фармакологической редукции легочных объемов на замедление развития и прогрессирования дисфункции миокарда.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, диастолическая дисфункция, систолическая дисфункция, левый желудочек, эмфизема, легочная гиперинфляция, саркопения.

**Для цитирования:** Ли В.В., Тимофеева Н.Ю., Задюченко В.С., Адашева Т.В., Высоцкая Н.В. Современные аспекты ремоделирования сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(3):379-386. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-379-386

### Recent Aspects of Cardiac Remodeling in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Vera V. Lee\*, Natalia Yu. Timofeeva, Vladimir S. Zadionchenko, Tatiana V. Adasheva, Nina V. Vysotskaya  
A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry  
Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

The paper aimed to present evidence of the effect of some pathophysiological features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on cardiac remodeling in patients free of overt cardiovascular diseases, traditional cardiovascular risk factors and pulmonary hypertension. Contrary to traditional beliefs that cardiac abnormalities in COPD have been mainly associated with the right ventricle, several recent studies have shown an independent effect of pulmonary hyperinflation and emphysema on left ventricular (LV) diastolic filling and LV hypertrophy. Pulmonary hyperinflation and emphysema cause intrathoracic hypovolemia, low preload, small end-diastolic dimension and mechanical compression of LV chamber which could worsen end-diastolic stiffness. Interestingly, that the presence of LV hypertrophy in COPD patients is important but currently poorly understood area of investigation. Pulmonary hyperinflation, increased arterial stiffness and sympathetic activation may be associated with LV hypertrophy. Two-dimensional ultrasound speckle tracking studies have shown the presence of sub-clinical LV systolic dysfunction in patients even with moderate COPD and free of overt cardiovascular diseases. Sarcopenia related to the inflammatory-catabolic state in COPD and hypoxia could play an important role regarding LV systolic dysfunction. Recent data reported the effects of long-acting bronchodilators on reducing lung hyperinflation (inducing lung deflation). Further studies are required to evaluate the effects of pharmacological lung deflation therapy on cardiac volume and function.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, left ventricular remodeling, emphysema, pulmonary hyperinflation, sarcopenia.

**For citation:** Lee V.V., Timofeeva N.Y., Zadionchenko V.S., Adasheva T.V., Vysotskaya N.V. Recent Aspects of Cardiac Remodeling in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(3):379-386. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-379-386

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): vera0212@yandex.ru

Received / Поступила: 16.01.2018

Accepted / Принята в печать: 12.03.2018

## **Введение**

Изменения морфологических и функциональных параметров сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) составляют одну из неотъемлемых характеристик данного заболевания и вызывают активный исследовательский интерес. Учитывая, что артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), нарушения сердечного ритма, сахарный диабет занимают лидирующие позиции в структуре коморбидной патологии у пациентов с ХОБЛ [1], важная роль данных заболеваний в процессах ремоделирования сердца не подлежит сомнению.

Самостоятельное влияние ХОБЛ на изменения структуры и функции сердца в большей степени оценено со стороны правых камер и изучается в течение достаточно длительного времени. Следует признать, что проблемы непосредственного участия ХОБЛ в процессах ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) остаются недостаточно исследованными. В свете результатов научных работ последних лет, свидетельствующих о значимой роли патофизиологических характеристик ХОБЛ (легочная гиперинфляция, эмфизема, саркопения) в формировании данных нарушений при отсутствии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, факторов сердечно-сосудистого риска и хронической легочной гипертензии [2-6], данная область представляется интересной и перспективной как с научной, так и с практической точки зрения.

## **Влияние патофизиологических характеристик ХОБЛ на структурно-функциональные параметры сердца: от традиционных взглядов к роли легочной гиперинфляции и эмфиземы**

Первые научные работы по оценке состояния ЛЖ у больных ХОБЛ проводились в 80-90 гг. прошлого века с использованием интервенционных методик или экспериментальных моделей [7,8]. За последнее десятилетие в результате активного изучения этого вопроса установлено, что частота диастолической дисфункции ЛЖ у больных ХОБЛ превышает 50% [9,10], и по отдельным данным достигает 90% [11]. Сведения о нарушении систолической функции ЛЖ у больных ХОБЛ без значимой сердечно-сосудистой патологии и хронической легочной гипертензии носят единичный характер [3,12].

Известно, что в формировании кардиоваскулярной патологии у больных ХОБЛ участвуют гипоксемия, эндотелиальная дисфункция, хроническая легочная гипертензия, патологическая активация симпатoadrenalной системы и тромбоцитов, повышенная

ригидность сосудистой стенки [1,13-15], к менее изученным факторам относятся легочная гиперинфляция и эмфизема.

Хроническая гипоксия у больных ХОБЛ инициирует ремоделирование легочного сосудистого русла с повышением его сопротивления, которое способствует снижению диастолического наполнения ЛЖ, и со временем вызывает развитие хронической легочной гипертензии [10]. Гипоксия вызывает патологические сдвиги в метаболизме кардиомиоцитов с нарушением расслабления и сокращения миокарда, индуцирует гемодинамический стресс, проявляющийся повышением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и патологической симпатoadrenalной активностью. Присутствие гипоксии сопровождается прогрессированием воспаления в сосудистой стенке и системном кровотоке, повышением уровня С-реактивного белка и продуктов окислительных реакций, что способствует ускоренному развитию атеросклероза [1,16,17].

Хроническая легочная гипертензия, вызывающая структурно-функциональные нарушения правого желудочка (ПЖ) у больных ХОБЛ – симптомокомплекс, более известный как хроническое легочное сердце, который может быть отнесен к поражению органов-мишеней в свете признанного системного характера ХОБЛ. Данные нарушения – нередкое осложнение, преимущественно, тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ [18,19]. При выраженной дилатации ПЖ развиваются симптомы ХСН, нарушается межжелудочковое взаимодействие вследствие легочной гипертензии и объемной перегрузки ПЖ, проявляющееся пролабированием межжелудочковой перегородки в полость ЛЖ. Увеличение полости ПЖ косвенно способствует повышению констриктивного действия перикарда. Перечисленные патологические изменения нарушают диастолическое наполнение ЛЖ [10].

Крайне интересными представляются вопросы, связанные с патологическим влиянием эмфиземы и гиперинфляции на структуру и функцию правых и левых камер сердца у больных ХОБЛ. Более 30 лет назад в клиническую практику был введен термин «микрокардия», означающий уменьшение размеров сердца у пациентов с рентгенологическими признаками тяжелой эмфиземы [20]. Ранние исследовательские работы по изучению взаимосвязей между легочной гиперинфляцией, высоким внутренним положительным давлением в конце выдоха и снижением на этом фоне интраторакального объема крови, следовательно, и уменьшением наполнения камер сердца были проведены более 10 лет назад. Jørgensen K. и соавт. продемонстрировали значимое снижение конечно-диастолического объема (КДО) ПЖ и ЛЖ, сердечного индекса (СИ) и ударного

объема (УО) у пациентов с тяжелой эмфиземой по сравнению с группой здоровых лиц, и увеличение данных параметров после проведения хирургической редукции объема легких [21,22].

Роль легочной гиперинфляции и эмфиземы в нарушениях внутрисердечной гемодинамики изучена в эхокардиографическом исследовании, проведенном Watz Н. и соавт. у 138 больных стабильной ХОБЛ различной степени тяжести без сопутствующей кардиоваскулярной патологии. Авторами оценены взаимосвязи между показателями, характеризующими бронхиальную обструкцию, диффузионную способность легких, статическую гиперинфляцию, и размерами камер сердца [2]. В качестве характеристики статической гиперинфляции легких использовалось отношение емкости вдоха (Евд) к общей емкости легких (ОЕЛ) –  $Евд/ОЕЛ \leq 0,25$ . Исследователи установили тесную корреляционную связь Евд/ОЕЛ с конечно-диастолическим размером ЛЖ ( $r=0,56$ ;  $p<0,001$ ) и диаметром ПЖ ( $r=0,36$ ;  $p<0,001$ ). Выявленная корреляционная зависимость между величинами бронхиальной обструкции, диффузионной способности легких и размерами камер сердца носила менее выраженный характер. Больные ХОБЛ с величиной Евд/ОЕЛ  $<0,25$  имели не только значимое нарушение диастолического наполнения ЛЖ, но и снижение индекса функции миокарда ПЖ (индекса Тея) по сравнению с пациентами с Евд/ОЕЛ  $>0,25$ .

На основании проведенного многофакторного линейного регрессионного анализа показатель Евд/ОЕЛ был признан независимым предиктором развития диастолической дисфункции ЛЖ и нарушения глобальной функции ПЖ у больных ХОБЛ. В данной работе только нарушение диастолического наполнения ЛЖ (соотношение Е/А) у исследуемых больных ХОБЛ ассоциировалось со снижением переносимости физической нагрузки по результатам теста с 6-минутной ходьбой, связь с показателями легочной функции не установлена.

По мнению исследователей диастолическая дисфункция ЛЖ выступает в роли независимого предиктора снижения повседневной физической активности у больных ХОБЛ с выраженной гиперинфляцией, которая и при отсутствии тяжелой эмфиземы легких оказывает негативное влияние на размеры и функцию обоих желудочков при любой степени бронхиальной обструкции. В предыдущих публикациях продемонстрировано, что нарушение диастолической функции при ХОБЛ развивается независимо от наличия системной или легочной гипертензии и усугубляется при появлении последней [10,23]. В связи с тем, что Watz Н. и соавт. не выявили изменения времени изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT), сделан вывод об отсутствии значимого нарушения релаксации, связан-

ного с повышением жесткости миокарда ЛЖ при ХОБЛ. Основным механизмом диастолической дисфункции ЛЖ у больных ХОБЛ с выраженной гиперинфляцией, по мнению авторов, является снижение преднагрузки, что подтверждается другими исследованиями [9,22].

Известно, что не только статическая гиперинфляция легких оказывает негативное воздействие на функцию сердечно-сосудистой системы. В ряде исследований доказано, что динамическая гиперинфляция у больных ХОБЛ, которая развивается во время физической нагрузки, является главной причиной снижения ее переносимости, развития одышки и ухудшения функции миокарда ЛЖ [24-26]. Под динамической гиперинфляцией подразумевают состояние, при котором функциональная остаточная емкость легких (ФОЕ) превышает объем релаксации легочной системы ( $V_r$ ) – объем легких, при котором давление эластической отдачи респираторной системы равно нулю. Это происходит в результате недостаточного времени выдоха для декомпрессии легких до уровня  $V_r$  и характерно для выраженного ограничения скорости экспираторного воздушного потока в условиях относительного укорочения времени выдоха [27]. Установлено, что нарастание степени динамической гиперинфляции при проведении кардиопульмонального нагрузочного теста сопровождается не только возрастанием уровня потребления кислорода, но и увеличением двойного произведения (произведение величин систолического артериального давления и ЧСС) [26]. Данный параметр коррелирует с миокардиальным потреблением кислорода, т.к. отражает степень напряжения стенки ЛЖ, его контрактильную способность и уровень ЧСС. Доказано, что уменьшение степени динамической гиперинфляции вследствие хирургической редукции объема легких у больных с тяжелой эмфиземой, как и проведение легочной реабилитации, сопровождается значительным улучшением гемодинамических показателей во время проведения кардиопульмонального нагрузочного теста [28].

В научной работе Barr R.G. и соавт. проведена комплексная оценка внутрисердечной гемодинамики количественной распространенности эмфиземы с применением магнитно-резонансной томографии сердца и компьютерной томографии легких у 2816 участников обсервационного исследования MESA-LungStudy (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Lung Study), которые не имели клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Исследователями установлена обратная линейная зависимость между степенью эмфиземы легких и величинами КДО, УО и сердечного выброса ЛЖ у больных ХОБЛ с сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ. Увеличение



степени эмфиземы на 10% сопровождалось снижением КДО ЛЖ на 4,1 мл ( $p < 0,001$ ), УО ЛЖ на 2,7 мл ( $p < 0,001$ ), сердечного выброса ЛЖ на 0,19 л/мин ( $p < 0,001$ ). Данная взаимосвязь носила более выраженный характер у активных курильщиков, обусловленный активирующим влиянием курения на процессы апоптоза эндотелия легочного капиллярного русла. Ввиду отсутствия в данном исследовании участников, страдавших крайне тяжелой степенью ХОБЛ, авторами сделан вывод о нарушении функции ЛЖ уже на ранних стадиях ХОБЛ.

В 2 подисследованиях MESA Study, проведенных Smith B.M. и соавт., у больных ХОБЛ определялась прямая связь между степенью эмфиземы и массой миокарда левого желудочка (ММЛЖ) [6], и обратная – между степенью эмфиземы и площадью поперечного сечения просвета легочных вен [5], которая была меньше по сравнению с контрольными значениями ( $p = 0,006$ ). Уменьшение диаметра легочных вен на фоне эмфиземы отражает ремоделирование легочного кровотока, обусловленного деструкцией легочной паренхимы, гипоксической вазоконстрикцией, перераспределением кровотока в периферийные участки из-за чрезмерного повышения внутреннего положительного давления в конце выдоха. Эмфизема вызывает механическую компрессию камер сердца, повышает ригидность миокарда. Перечисленные изменения нарушают диастолическое наполнение ЛЖ.

Следует отметить, что выявление гипертрофии миокарда ЛЖ у больных ХОБЛ, не имеющих каких-либо сердечно-сосудистых заболеваний как причин для ее развития, относится к крайне малоизученной области. Исследовательские работы, посвященные этой проблеме, носят единичный характер – ранее сообщалось о наличии гипертрофии миокарда ЛЖ у больных ХОБЛ при аутопсийном исследовании [29], по результатам вентрикулографии ЛЖ [30]. Впервые в работе Smith B.M. и соавт. установлена прямая взаимосвязь между величиной остаточного объема легких как характеристики гиперинфляции и возрастом ММЛЖ, независимо от уровня АД и других факторов сердечно-сосудистого риска у больных ХОБЛ легкой и умеренной степени тяжести [6]. Среди участников, не страдавших АГ, возрастание величины остаточного объема легких на 1 среднее квадратическое отклонение сопровождалось увеличением ММЛЖ на 7,2 г ( $p < 0,05$ ). Одним из потенциальных механизмов развития гипертрофии миокарда ЛЖ, по мнению авторов, может быть нарушение механики дыхания. Чрезмерное повышение отрицательного внутриплеврального давления во время вдоха в условиях гиперинфляции сопровождается возрастанием напряжения стенки левого желудочка, которое в перспективе может приводить к увеличению его массы.

Другим патогенетическим механизмом развития гипертрофии миокарда ЛЖ может являться измененная сосудистая жесткость у больных ХОБЛ. В последнее десятилетие получены данные о повышении жесткости сосудистой стенки, наличии взаимосвязей между скоростью распространения пульсовой волны в аорте и степенью снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), тяжестью эмфиземы у больных ХОБЛ при отсутствии каких-либо признаков сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития [31]. В свою очередь увеличение скорости пульсовой волны в аорте нарушает диастолическую функцию ЛЖ, способствует развитию фиброза миокарда.

В пилотном исследовании Anderson W.J. и соавт. среди 93 больных ХОБЛ, не имевших нарушений газового состава крови, хронической легочной гипертензии, АГ, снижения ФВ ЛЖ и повышения уровня мозгового натрийуретического пептида, определялось значимое преобладание пациентов (30,1%) с гипертрофией миокарда ЛЖ в сравнении с контрольной группой (20,6%) [32]. В среднем индекс ММЛЖ превышал аналогичный показатель контрольной группы на 13 г/м<sup>2</sup>. Среди женщин гипертрофия миокарда ЛЖ выявлена у 43,2%, у мужчин этот показатель составил 21,4%. Учитывая отсутствие у пациентов факторов риска развития гипертрофии миокарда ЛЖ, в качестве одной из возможных причин ее формирования авторы предполагают наличие патологической симпатoadrenalовой активации при участии ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Таким образом, современные научные данные наглядно демонстрируют значимое влияние ключевых патофизиологических параметров ХОБЛ, таких как эмфизема и легочная гиперинфляция, на геометрические характеристики и параметры диастолической функции ЛЖ у больных ХОБЛ, не имеющих сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и хронического легочного сердца. Основные патогенетические механизмы данного влияния представлены на рис. 1.

### **Возможности ранней диагностики нарушений внутрисердечной гемодинамики у больных ХОБЛ**

Благодаря широкому внедрению в клиническую практику нового метода визуализации – спекл-трекинг эхокардиографии, получена возможность объективно регистрировать нарушения глобального и регионарного сократительного движения миокарда. Применение данной количественной ультразвуковой методики позволяет точно оценить состояние систолической функции. В работе Sabit R. и соавт. выявлены признаки нарушения функции обоих желудочков у 36 больных ХОБЛ с преобладанием умеренной степени

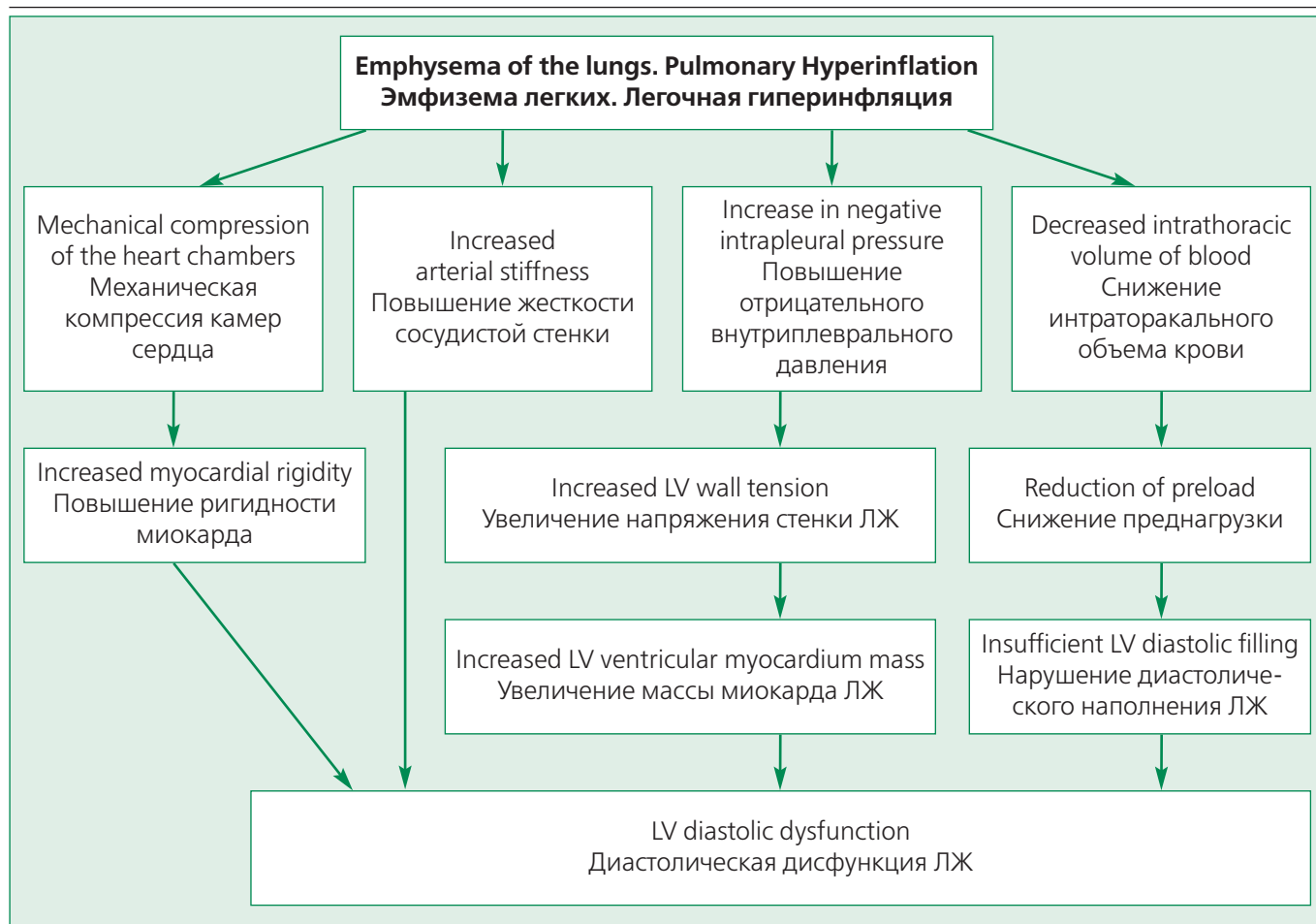


Figure 1. Effects of pulmonary emphysema and pulmonary hyperinflation on left ventricular remodeling in COPD patients

Рисунок 1. Влияние эмфиземы легких и легочной гиперинфляции на ремоделирование левого желудочка у больных ХОБЛ

ограничения скорости воздушного потока ( $ОФВ_1=56,9\pm20,6\%$ ), не имевших явных клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний [3]. При оценке структуры и функции ЛЖ величины деформации (стрейн) и скорости деформации миокарда (стрейнрейт), максимальной систолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана у больных ХОБЛ были достоверно ниже, чем у лиц контрольной группы при сопоставимых величинах ММЛЖ и ФВ. При разделении больных на подгруппы в зависимости от степени тяжести бронхиальной обструкции ( $ОФВ_1<50\%$  и  $ОФВ_1>50\%$ ) снижение параметров регионарной и глобальной контрактильности миокарда ЛЖ по сравнению с контрольными значениями выявлено в обеих подгруппах.

Примечательно, что параметры систолической дисфункции ЛЖ были взаимосвязаны со степенью бронхиальной обструкции, уровнем интерлейкина-6 и индексом безжировой массы тела, который явился предиктором снижения локальной сократимости мио-

карда ЛЖ ( $r^2=0,22$ ;  $p<0,01$ ). Установленная прогностическая значимость индекса тощей массы тела в научной работе Sabit R. и соавт. была расценена как аргумент в пользу участия воспалительных и катаболических реакций в ремоделировании ЛЖ у больных ХОБЛ [3].

Известно, что саркопения у больных ХОБЛ относится к независимым факторам риска смертности, обусловлена активацией системных воспалительных реакций с развитием тяжелых нарушений энергетического обмена, низкой физической активностью, недостатком питания, и чаще встречается при эмфизематозном фенотипе заболевания [1,33]. Дисфункция скелетной мускулатуры на фоне ее атрофии значительно ухудшает реакцию сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку у больных ХОБЛ, вызывая снижение венозного возврата, центрального венозного давления, диастолического наполнения ЛЖ, УО и сердечного выброса. В работе Теоромпи Е. и соавт. доказана связь между степенью дисфункции скелетной мускулатуры и ухудшением показателей эр-

госпирометрии у больных ХОБЛ, независимо от выраженности динамической гиперинфляции [34]. Дополнительным доводом служат данные Bolton C. и соавт. о взаимосвязи между снижением индекса безжировой массы тела, нижних конечностей, повышением уровня псевдоуридина (показателя усиленного катаболизма белка) с более низкими величинами ММЛЖ [35]. По мнению Sabit R. и соавт. катаболические реакции у больных ХОБЛ в какой-то степени являются аналогией патологических процессов, развивающихся при ХСН, и объясняют отсутствие гипертрофии миокарда ЛЖ в ответ на повышение аортальной жесткости [3]. Примечательно, что эти данные противоречат вышеописанным результатам научных работ о наличии гипертрофии миокарда ЛЖ у больных ХОБЛ, не имевших факторов риска ее развития [6, 29, 30, 32], и демонстрируют необходимость проведения дальнейших исследований.

В научной работе Sabit R. и соавт. наряду с выявленными субклиническими нарушениями систолической функции ЛЖ определялись признаки его диастолической дисфункции: увеличение IVRT и отношения пиковых скоростей раннего трансмитрального кровотока и диастолического движения миокарда ( $E/E_a$ ) [3]. Увеличение IVRT по сравнению с контрольными параметрами сохранялось и при разделении больных по степени тяжести бронхиальной обструкции ( $ОФВ_1 < 50\%$  и  $ОФВ_1 > 50\%$ ). Предиктором изменений этих показателей являлась скорость распространения пульсовой волны в аорте ( $r^2=0,22$ ;  $p<0,01$ ), повышение которой в данных условиях способствует активации процессов фиброза в миокарде, снижению коронарной перфузии, и является одним из потенциальных механизмов развития ИБС и ХСН.

При изучении структурно-функциональных характеристик правых камер сердца Sabit R. и соавт. выявили снижение деформации и скорости деформации свободной стенки ПЖ у больных ХОБЛ уже при легкой степени бронхиальной обструкции с ранними проявлениями легочной гипертензии [3]. В пользу формирования легочной гипертензии свидетельствовало сокращение времени ускорения легочного кровотока, увеличение индекса функции миокарда и периода изоволюмического расслабления ПЖ при нормальных величинах среднего давления в легочной артерии. Предиктором нарушения глобальной функции ПЖ (индекс Тея) явился параметр  $ОФВ_1$  ( $r^2=0,23$ ;  $p<0,01$ ).

Несмотря на малое количество участников исследования Sabit R. и соавт., выявленные субклинические нарушения систолической и диастолической функции левого и правого желудочка у больных ХОБЛ умеренной степени тяжести с ранними признаками легочной гипертензии (при отсутствии факторов сердечно-со-

судистого риска) представляются крайне интересными и значимыми, как с теоретической, так и с практической точки зрения. Наиболее логичными пусковыми механизмами развития дисфункции обоих желудочков являются возрастание постнагрузки на фоне повышения жесткости аорты и давления в системе легочной артерии, повышенный уровень катаболизма белка и системных воспалительных реакций [3].

Морфофункциональные характеристики сердца и их взаимосвязь с показателями бодиплетизмографии, теста с 6-минутной ходьбой и общей смертности у 90 больных ХОБЛ различной степени тяжести (GOLD 2-4), не имевших клинико-анамнестических признаков кардиоваскулярных заболеваний и снижения ФВ, изучены в работе Schoos M.M. и соавт. [12]. Период наблюдения составил 1387 дней. Исследователями доказана важная роль показателя глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении (глобальный продольный стрейн ЛЖ) в качестве единственного независимого предиктора общей долгосрочной смертности у обследованных пациентов ( $p<0,001$ ). Установленная отрицательная связь между глобальным продольным стрейном и индексом доставки кислорода по мнению авторов свидетельствует об активирующем влиянии гипоксии на сократительную способность миокарда ЛЖ. Увеличение степени тяжести ХОБЛ в данном исследовании ассоциировалось с уменьшением УО и повышением ЧСС. По мере прогрессирования тяжести бронхиальной обструкции, гипоксии и гиперинфляции, снижения диастолического наполнения ЛЖ, компенсаторная хроническая стимуляция инотропной и хронотропной функции ЛЖ для обеспечения сердечного выброса в долгосрочной перспективе может ухудшать глобальную сократимость миокарда и повышать риск смерти [12].

### **Перспективы воздействия фармакологической редукции легочных объемов на нарушения внутрисердечной гемодинамики у больных ХОБЛ**

В настоящее время легочная гиперинфляция, которая определяет выраженность клинических симптомов, степень переносимости физической нагрузки и инициирует тяжелые функциональные последствия у больных ХОБЛ, рассматривается в качестве одной из центральных мишеней терапии данного заболевания [27]. Учитывая тесную связь легочной гиперинфляции с процессами ремоделирования миокарда, логично предполагать, что современная фармакотерапия ХОБЛ, эффективно влияющая на легочную гиперинфляцию, способна оказывать опосредованное положительное действие и на структурно-функциональные параметры сердца. Следует констатировать, что



доказательная база в этой области медицины практически отсутствует, исследовательские работы по оценке влияния легочной дефляции на параметры внутрисердечной гемодинамики у больных ХОБЛ, применяющих современные бронходилататоры, носят единичный характер.

В двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном рандомизированном исследовании с участием 90 больных ХОБЛ, проведенном Stone I.S. и соавт., у 45 пациентов оценено влияние легочной дефляции на структурно-функциональные параметры сердца на фоне 7/14-дневной терапии комбинацией флютиказонафууроата/вилантерола (100/25 мкг) [36]. К участию в исследовании допускались больные ХОБЛ с увеличением остаточного объема легких ( $>120\%$  от должных величин), подтверждающего наличие легочной гиперинфляции. Сопутствующая ИБС присутствовала у 16% пациентов, АГ – у 36%, фибрилляция предсердий – у 4%, сахарный диабет – у 2%. В результате проведенного лечения исследуемой комбинацией препаратов достигнуто статистически значимое уменьшение остаточного объема легких на 429 мл ( $p<0,001$ ), которое сопровождалось увеличением индексов КДО ПЖ на 5,8 мл/м<sup>2</sup> ( $p<0,001$ ) и УО ПЖ на 4,87 мл/м<sup>2</sup> ( $p=0,003$ ). Индекс КДО ЛЖ вырос на 3,63 мл/м<sup>2</sup> ( $p=0,002$ ), индекс конечно-систолического объема левого предсердия – на 2,33 мл/м<sup>2</sup> ( $p=0,002$ ), ФВ левого предсердия увеличилась на 3,17% ( $p<0,001$ ). Авторами также установлено достоверное увеличение показателей пульсового давления в системе легочной артерии, со стороны показателей деформации и скорости деформации миокарда обоих желудочков значимых изменений не выявлено.

## References / Литература

1. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2009;33:1165-85. doi: 10.1183/09031936.00128008.
2. Watz H., Waschki B., Meyer T. et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation. *Chest.* 2010;138(1):32-8. doi: 10.1378/chest.09-2810.
3. Sabit R., Bolton C.E., Fraser A.G. et al. Sub-clinical left and right ventricular dysfunction in patients with COPD. *Respir Med.* 2010;104:1171-8. doi:10.1016/j.rmed.2010.01.020.
4. Barr R.G., Bluemke D.A., Ahmed F.S. et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med.* 2010;362(3):217-27. doi:10.1056/NEJMoa0808836.
5. Smith B.M., Prince M.R., Hoffman E.A. et al. Impaired left ventricular filling in COPD and emphysema: is it the heart or the lungs?: the multi-ethnic study of atherosclerosis COPD study. *Chest.* 2013;144(4):1143-51. doi: 10.1378/chest.13-0183.
6. Smith B.M., Kawut S.M., Bluemke D.A. et al. Pulmonary hyperinflation and left ventricular mass: The Multi-Ethnic Study of atherosclerosis COPD Study. *Circulation.* 2013;127:1503-11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001653/-/DC1.
7. Gabinski C., Courty G., Besse P., Castaing R. Left ventricular function in chronic obstructive lung disease. *Bull Eur Physiopath Resp.* 1979;15:755-72.
8. Gomez A., Unruh H., Mink S.H. Altered left ventricular chamber stiffness and isovolumic relaxation in dogs with chronic pulmonary hypertension caused by emphysema. *Circulation.* 1993;87:247-260.
9. Boussuges A., Pinet C., Molenat F. et al. Left atrial and ventricular filling in chronic obstructive pulmonary disease. An echocardiographic and Doppler study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:670-5. doi: 10.1164/ajrcm.162.2.9908056.
10. Funk G.C., Lang I., Schenk P. et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with COPD in the presence and absence of elevated pulmonary arterial pressure. *Chest.* 2008;133:1354-9. doi:10.1378/chest.07-2685.
11. Lopez-Sanchez M., Munos-Escuerre M., Huertas D. et al. High prevalence of left ventricle diastolic dysfunction in severe COPD associated with a low exercise capacity: a cross-sectional study. *PLoS ONE.* 2013;8(6):e68034. doi:10.1371/journal.pone.0068034.
12. Schoos M.M., Dalsgaard M., Kjærgaard J. et al. Echocardiographic predictors of exercise capacity and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013;13:84. doi: 10.1186/1471-2261-13-84.
13. MacNee W., MacLay J.D., McAllister D.A. Cardiovascular injury and repair in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:824-33. doi: 10.1513/pats.200807-071TH.
14. MacLay J.D., McAllister D.A., Johnston S. et al. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD. *Thorax.* 2011;66:769-74. doi: 10.1136/thx.2010.157529.
15. Mills N.L., Miller J.J., Anand A. et al. Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk. *Thorax.* 2008;63:306-11. doi: 10.1136/thx.2007.083493.
16. Bhattacharyya P., Achary D., Ray S. et al. Left ventricular diastolic dysfunction in COPD may manifest myocardial ischemia. *COPD.* 2012;9(3):305-9. doi: 10.3109/15412555.2012.661805.
17. MacLay J.D., MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest.* 2013;143:798-807. doi: 10.1378/chest.12-0938.
18. Cuttica M.J., Kalhan R., Shlobin O.A. et al. Categorization and impact of pulmonary hypertension in patients with advanced COPD. *Respir Med.* 2010;104:1877-82. doi: 10.1016/j.rmed.2010.05.009.
19. Cuttica M.J., Shah S.J., Rosenberg S.J. et al. Right heart structural changes are independently associated with exercise capacity in non-severe COPD. *PLoS ONE.* 2011;6(12):e29069. doi:10.1371/journal.pone.0029069.
20. Wigh R.E. On defining microcardia: application in pulmonary emphysema. *South Med J.* 1978;71(2):150-4.

Таким образом, в данном исследовании продемонстрировано положительное влияние бронходилатирующей терапии ХОБЛ на гемодинамические параметры и легочный кровоток, которое обусловлено, прежде всего, снижением компрессии камер сердца за счет уменьшения степени легочной гиперинфляции.

## Закключение

Современные научные данные убедительно демонстрируют патологическое влияние эмфиземы, легочной гиперинфляции, дефицита мышечной массы тела и дисфункции скелетной мускулатуры на структуру и функцию левого и правого желудочка. Это позволяет предполагать, что отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития у больных ХОБЛ не исключает наличие значимого структурно-функционального ремоделирования сердца, в связи с чем необходимо проведение комплексного обследования сердечно-сосудистой системы для выявления ранних субклинических нарушений.

Учитывая эффективное воздействие современных бронходилатирующих препаратов на выраженность легочной гиперинфляции, логично предполагать, что их применение в долгосрочной перспективе может способствовать замедлению развития и прогрессирования дисфункции миокарда.

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

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

21. Jörgensen K., Houlitz E., Westfelt U. et al. Effects of lung volume reduction surgery on left ventricular diastolic filling and dimensions in patients with severe emphysema. *Chest*. 2003;124(5):1863-70. doi: 10.1378/chest.124.5.1863.
22. Jörgensen K., Muller M. F., Nel J. et al. Reduced intrathoracic blood volume and left and right ventricular dimensions in patients with severe emphysema: an MRI study. *Chest*. 2007;131(4):1050-7. doi: 10.1378/chest.06-2245.
23. Watz H., Waschki B., Boehme C. et al. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(7):743-51. doi: 10.1164/rccm.200707-10110C.
24. O'Donnel D.E. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(2):180-4. doi: 10.1513/pats.200508-093DO.
25. Vassaux C., Torre-Bouscoulet L., Zeineldine S. et al. Effects of hyperinflation on the oxygen pulse as a marker of cardiac performance in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32:1275-82. doi: 10.1193/09031936.00151707.
26. Tzani P., Aiello M., Elia D. et al. Dynamic hyperinflation is associated with a poor cardiovascular response to exercise in COPD patients. *Respir Res*. 2011;12:150. doi:10.1186/1465-9921-12-150.
27. Avdeev S.N. Pulmonary hyperinflation in COPD patients. *Atmosfera. Pulmonologiya i Allergologiya*. 2006;2:11-6. (In Russ.) [Авдеев С.Н. Легочная гиперинфляция у больных ХОБЛ. *Атмосфера. Пульмонология и Аллергология*. 2006;2:11-6].
28. Lammi M.R., Ciccolella D., Marchetti N. et al. Increased oxygen pulse after lung volume reduction surgery is associated with reduce dynamic hyperinflation. *Eur Respir J*. 2012;40:837-43. doi: 10.1183/09031936.00169311
29. Kohama A., Tanouchi J., Hori M. et al. Pathologic involvement of the left ventricle in chronic cor pulmonale. *Chest*. 1990;98:794-800. doi: 10.1378/chest.98.4.794.
30. Baum G.L., Schwartz A., Llamas R. et al. Left ventricular function in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med*. 1971;285:361-5.
31. McAllister D.A., Maclay J.D., Mills N.L. et al. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:1208-14. doi: 10.1164/rccm.200707-1080OC.
32. Anderson W.J., Lipworth B.J., Rekhraj S. et al. Left ventricular hypertrophy in COPD without hypoxemia: the elephant in the room? *Chest*. 2013;143:91-7. doi: 10.1378/chest.12-0775.
33. Burgel P.R., Paillasseur J.L., Roche N. Identification of clinical phenotypes using cluster analyses in COPD patients with multiple comorbidities. *Biomed Res Int*. 2014;2014:420134. doi: 10.1155/2014/420134
34. Teopompi E., Panagiotou T., Aiello M. et al. Fat free mass depletion is associated to poor exercise capacity irrespective of dynamic hyperinflation in COPD patients. *Respir Care*. 2014;59:718-25. doi: 10.4187/respcare.02709.
35. Bolton C.E., Ionescu A.A., Shiels K.M. et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(12):1286-93. doi: 10.1164/rccm.200406-754OC.
36. Stone I.S., Barnes N.C., James W-Y et al. Lung deflation and cardiovascular structure and function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;193(7):717-26. doi: 10.1164/rccm.201508-1647OC.

*About the Authors:*

**Vera V. Lee** – MD, PhD, Professor, Chair of Polyclinic Therapy, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry  
**Natalia Yu. Timofeeva** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Polyclinic Therapy, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry  
**Vladimir S. Zadionchenko** – MD, PhD, Professor, Chair of Polyclinic Therapy, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry  
**Tatiana V. Adasheva** – MD, PhD, Professor, Chair of Polyclinic Therapy, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry  
**Nina V. Vysotskaya** – MD, Post-Graduate Student, Chair of Polyclinic Therapy, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

*Сведения об авторах:*

**Ли Вера Валерьевна** – д.м.н., профессор, кафедра поликлинической терапии, МГМСУ им. А.И. Евдокимова  
**Тимофеева Наталья Юрьевна** – к.м.н., доцент, кафедра поликлинической терапии, МГМСУ им. А.И. Евдокимова  
**Задюнченко Владимир Семенович** – д.м.н., профессор, кафедра поликлинической терапии, МГМСУ им. А.И. Евдокимова  
**Адашева Татьяна Владимировна** – д.м.н., профессор, кафедра поликлинической терапии, МГМСУ им. А.И. Евдокимова  
**Высоцкая Нина Владимировна** – аспирант, кафедра поликлинической терапии, МГМСУ им. А.И. Евдокимова

# Особенности поражения сердца у больных вирусным циррозом печени

Марина Владимировна Чистякова, Анатолий Васильевич Говорин

Читинская государственная медицинская академия. Россия 672090, Чита, ул. Горького, 39а

**Цель.** Изучить структурно-функциональные показатели сердца, а также влияние противовирусной терапии на некоторые кардиогемодинамические параметры у больных вирусным циррозом печени (ВЦП).

**Материал и методы.** Обследовали 96 пациентов с ВЦП (медиана возраста 42,1 [36;44] лет, длительность заболевания – 3,5 [2,8;6,7] года). Пациенты без асцита (n=59) составили 1-ю группу, а пациенты с асцитом (n=37) – 2-ю группу. Контрольная группа включала 21 здорового добровольца. Выполняли стандартную и тканевую доплер-эхокардиографию, холтеровское мониторирование электрокардиограммы.

**Результаты.** Желудочковые экстрасистолы (от I до IVB класса по классификации Лаун-Вольф) выявлены у 8 (13%) пациентов 1-й группы и 12 (33%) пациентов 2-й группы. Корректированный интервал QT у пациентов 1-й группы составил 457,9[442;468] мсек, у 2-й – 478 [433;502] мсек, в контроле – 427,9[406;438] мсек ( $p<0,001$ ). Суправентрикулярные аритмии были представлены наджелудочковыми экстрасистолами у 15 (25%) больных 1-й группы и у 18 (50%) – 2-й группы; пароксизмальная форма фибрилляции предсердий у 2 (3%) и у 7 (19%) пациентов, соответственно. У больных с асцитом систолическая скорость  $S_m$  боковой стенки (3, 9 сегменты) была ниже на 23% и 25%, соответственно, по сравнению с 1-й группой, а индекс  $Tei$  больше по сравнению с контрольной и 1-й группами ( $p<0,001$ ). У больных ВЦП без асцита повышались показатели, характеризующие массу миокарда левого желудочка, расширялось левое предсердие, легочная артерия, данные нарушения нарастали у больных с асцитом, увеличивалось систолическое давление в легочной артерии, снижалась сегментарная и глобальная систолическая функция левого желудочка. Проведение противовирусной терапии сопровождалось снижением массы миокарда левого желудочка, индекса объема левого предсердия и систолического давления в легочной артерии.

**Заключение.** Таким образом, у больных ВЦП без асцита установлено увеличение массы миокарда левого желудочка, полости левого предсердия, легочной артерии, происходит нарушение ритма сердца и удлинение скорректированного интервала QT. Данные изменения более выражены у больных с асцитом, кроме того, у них увеличивалось давление в легочной артерии и снижалась систолическая функция желудочков сердца. Проведение противовирусной терапии оказывает положительное влияние на некоторые кардиогемодинамические показатели.

**Ключевые слова:** левый желудочек, вирусный цирроз печени, противовирусная терапия.

**Для цитирования:** Чистякова М.В., Говорин А.В. Особенности поражения сердца у больных вирусным циррозом печени. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(3):387-392. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-387-392

## Features of Heart Lesions in Patients with Viral Liver Cirrhosis

Marina V. Chistyakova, Anatoly V. Govorin  
Chita State Medical Academy  
Gorkogo ul. 39a, Chita, 672090 Russia

**Aim.** To study the structural and functional parameters of the heart, as well as the effect of antiviral therapy on certain cardiohemodynamic parameters in patients with viral liver cirrhosis (VLC).

**Material and methods.** 96 patients with VLC (median age 42.1 [36;44] years, median duration of the disease – 3.5 [2.8;6.7] years) were examined. Patients without ascites (n=59) were included into the 1st group, and patients with ascites (n=37) – into the 2nd group. The control group included 21 healthy volunteers. Standard and tissue echocardiography, Holter monitoring of electrocardiogram were performed in all participants.

**Results.** Ventricular extrasystoles (class I to IVB) were found in 8 (13%) patients of the 1st group and in 12 (33%) patients in the 2nd group. The corrected interval of QT in the patients of the 1st group was 457.9 [442;468] msec, in the second group – 478 [433;502] msec, in control – 427.9 [406;438] msec ( $p<0.001$ ). Supraventricular arrhythmias were represented by supraventricular extrasystoles in 15 (25%) patients of the 1st group and 18 (50%) – of the 2nd group; paroxysmal atrial fibrillation in 2 (3%) and 7 (19%) patients, respectively. The systolic velocity  $S_m$  of the lateral wall (3, 9 segments) in patients with ascites was lower by 23% and 25%, respectively, compared with the patients of the 1st group;  $Tei$  index increased in patients with ascites compared with the control group and the 1st group,  $p<0.001$ . In patients with VLC without ascites, the parameters characterizing the mass of the myocardium of the left ventricle increased, the left atrium and pulmonary artery widened. These disorders increased in patients with ascites; besides the systolic pressure in the pulmonary artery increased, and segmental and global systolic function of the left ventricle decreased. Antiviral therapy was accompanied by a decrease in the mass of the left ventricular myocardium, the index of left atrial volume and systolic pressure in the pulmonary artery.

**Conclusion.** The increase in the myocardium mass of left ventricle, left atrium, pulmonary artery diameter, as well as cardiac arrhythmia and prolongation of the corrected QT interval were found in patients with VLC without ascites. These changes were more pronounced in patients with ascites, and additionally they increased pressure in the pulmonary artery and decreased systolic function of the ventricles of the heart. The antiviral therapy had a positive effect on some cardiohemodynamic parameters.

**Keywords:** left ventricle, viral liver cirrhosis, antiviral therapy.

**For citation:** Chistyakova M.V., Govorin A.V. Features of Heart Lesions in Patients with Viral Liver Cirrhosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(3):387-392. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-387-392

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): m.44444@yandex.ru

Received / Поступила: 29.12.2017

Accepted / Принята в печать: 19.03.2018



Цирроз печени (ЦП) является одной из актуальных проблем медицины последнего десятилетия [1-7]. Это обусловлено большим ростом вирусных заболеваний печени, в частности, вызванных вирусами гепатита В и С [1, 2, 7]. Нарушения портального кровообращения запускают каскад вегетативных, нейрогуморальных и метаболических реакций, обуславливающих изменения центральной гемодинамики, что усугубляет не только расстройства внутрипеченочного кровотока, но и приводит к полиорганным внепеченочным нарушениям, в том числе, к цирротической кардиомиопатии [1-4]. В настоящее время активно изучается поражение сердца у больных вирусным циррозом печени (ВЦП), механизмы развития основных симптомов цирротической кардиомиопатии, биохимические и электрофизиологические изменения сердца, условия возникновения диастолической и систолической дисфункций, особенности структурно-функциональных изменений в миокарде [1-4]. Между тем, синдром цирротической кардиомиопатии еще не окончательно классифицирован, и многие механизмы развития дисфункции миокарда у больных ЦП неизвестны [1, 2, 7]. Отсутствие этих данных свидетельствует о недостаточной осведомленности практикующих врачей об изменениях в сердечно-сосудистой системе [1, 2]. Сообщения о случаях смерти вследствие сердечной недостаточности во время трансплантации печени, трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования и наложения хирургических портокавальных шунтов у пациентов с циррозом предполагают, что дисфункция миокарда может прогрессировать при увеличении объема циркулирующей крови [1-3]. Известно, что проведение противовирусной терапии у больных хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени служит профилактикой развития печеночной недостаточности и печеночно-клеточного рака [6, 7]. В настоящее время для оценки эффективности проводимой терапии используются более удобные для измерения конечные точки, в число которых входят подавление репликации вируса, исчезновение антигена вируса, нормализация активности аланинаминотрансферазы, улучшение гистологической картины печени, профилактика реактивации инфекции после трансплантации печени, а также улучшение качества жизни больных [1]. Единственным препаратом с доказанной эффективностью при лечении вирусного гепатита и компенсированного вирусного цирроза печени является интерферон, применяемый в комбинации с аналогами нуклеозидов. В литературе описаны исследования, в результате которых противовирусная терапия нивелировала большинство структурно-функциональных отклонений сердечно-сосудистой системы, улучшались параметры функционального состояния

эндотелия, а также способствовала нормализации количества и частоты встречаемости повышенного уровня антимиеокардиальных антител, за исключением больных с микст-инфекцией [1]. Целью нашего исследования явилось изучение структурно-функциональных показателей сердца, а также влияние противовирусной терапии на некоторые кардиогемодинамические параметры у больных ВЦП.

## Материал и методы

В работе проанализированы результаты обследования 96 пациентов (51% мужчин, 49% женщин) с вирусным циррозом печени класса А, В, С согласно критериям Чайлд-Пью, проходивших лечение в городской инфекционной больнице г. Читы. Медиана возраста больных составила 42,1 [36;44] лет, длительность заболевания – 3,5 [2,8;6,7] года. Диагноз ЦП подтверждался морфологически (лапароскопия с прицельной биопсией) у 9 человек, у остальных выставлен на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных. Вирусный генез поражения печени подтверждался наличием в сыворотке крови маркеров вирусного гепатита В [HBsAg, антител (АТ) классов М и G к HbcorAg, ДНК HBV], С (АТ классов М и G к HCV, РНК HCV]. В зависимости от наличия асцита больных разделили на 2 группы: у 59 (61%) пациентов асцита выявлено не было (1-я группа), у 37 (38%) больных диагностирован асцит разной степени выраженности (2-я группа), контрольную группу составили 21 здоровых добровольцев соответствующего возраста без признаков патологии печени. В исследование не включали: пациентов старше 52 лет с эссенциальной и симптоматической артериальной гипертензией, заболеваниями сердца, легких, с хроническим алкоголизмом и тяжелой сопутствующей патологией. Выраженных признаков сердечной недостаточности в группах обследованных больных не было.

Выполняли стандартную и тканевую миокардиальную доплер-эхокардиографию по стандартной методике на аппарате «VIVID E 95» (General Electric). Тканевую доплер-эхокардиографию проводили из апикального доступа на уровне двух, четырех камер, доплеровский спектр регистрировали от фиброзных колец митрального, трикуспидального клапанов и сегментов желудочков, рассчитывали индексы: Sm – систолическое сокращение миокарда, максимальную скорость первого негативного пика Em, максимальную скорость второго негативного пика Am, отношение Em/Am, время перед сокращением миокарда Ivs, время релаксации Ivr [8, 9]. Систолическое давление в легочной артерии измеряли по скорости трикуспидальной регургитации. Регионарную продольную деформацию и скорость деформации миокарда левого

желудочка (ЛЖ) исследовали методом недоплеровского режима двухмерной серошкальной деформации. Исследование проводили из верхушечного доступа в позиции по длинной оси, регистрировали миокард ЛЖ с оптимальной визуализацией всех сегментов, с частотой кадров от 50 до 80 в секунду, при стабильной регистрации ЭКГ. Четко трассировали эндокард, эпикардальная поверхность трассировалась автоматически. Программа рассчитывала от кадра к кадру смещение картины пятен в пределах зоны интереса на протяжении всего сердечного цикла. После оптимизации зоны интереса программным обеспечением генерировались кривые стрейна для каждого из 6 сегментов. Из этих кривых были получены региональные и глобальные (за счет усреднения значений всех сегментов) амплитудные и временные показатели [10, 11].

Холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ проводили при помощи комплекса «Astrocard». Дисперсию интервала QT рассчитывали как разницу между средними максимальным и минимальным значением интервала QT в шести прекордиальных отведениях ЭКГ. Для коррекции дисперсии интервала QT в зависимости от ЧСС (дисперсия скорректированного интервала QTc) использовали модифицированную формулу H. Bazett: где  $dQTc$  – дисперсия скорректированного интервала QT;  $dQT$  – дисперсия интервала QT; RR – продолжительность сердечного цикла. Коэффициент вариабельности интервала QT (QTvar) рассчитывали по формуле:  $QTvar = (QTc) / (QTcp) \times 100\%$ , где QTcp – среднее значение интервала QT.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Распределение практически всех вариационных рядов не подчинялось критериям нормальности, поэтому в анализе применялись методы непараметрической статистики. Для оценки различия между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ выполнен с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

## Результаты

По данным ХМ ЭКГ у больных ВЦП выявлены желудочковые экстрасистолы различных градаций – от I до IVB класса по классификации Лаун-Вольф, встречающиеся у 8 (13%) пациентов 1-й группы и у 12 (33%) пациентов 2-й группы. При сравнении скорректированного интервала QT у больных с вирусным циррозом печени отмечалось его удлинение, данный показатель у пациентов 1-й группы составил 457,9 [442;468], у 2-й – 478[433;502] в контроле – 427,9 [406;438] ( $p < 0,001$ ). Суправентрикулярные аритмии были представлены наджелудочковыми экстрасисто-

лами у 15 (25%) больных 1-й группы и у 18 (50%) – 2-й группы; пароксизмальная форма фибрилляции предсердий у 2 (3%) и у 7 (19%) пациентов, соответственно.

При сравнении средних значений показателей тканевого доплеровского спектра у пациентов с вирусным ЦП было установлено, что пиковая систолическая скорость ( $S_m$ ) боковой стенки (3, 9 сегменты) у больных с асцитом была ниже на 23% и 25%, соответственно, по сравнению с 1-й группой ( $p < 0,001$ ). Можно предположить, что глобальная продольная систолическая функция ЛЖ у больных с асцитом в отличие от пациентов без асцита была снижена. Увеличивался индекс производительности миокарда Теи во 2-й группе на уровне трикуспидального кольца, характеризующий снижение глобальной функции правого желудочка у пациентов с асцитом в сравнении с контрольной и 1-й группами ( $p < 0,001$ ; табл. 1).

Проведенный эхокардиографический анализ показал, что у больных ЦП без асцита происходит увеличение показателей, характеризующих массу миокарда левого желудочка (межжелудочковая перегородка, задняя стенка ЛЖ, масса миокарда ЛЖ и индекс массы миокарда ЛЖ), расширяется левое предсердие, легочная артерия ( $p < 0,001$ ). Данные нарушения нарастали у больных с асцитом, где также увеличивалось систолическое давление в легочной артерии ( $p < 0,001$ ; табл. 1).

При оценке деформации миокарда у больных ЦП показатель максимального систолического стрейна для передне-перегородочного сегмента у пациентов с асцитом статистически значимо отличался от такового в контрольной группе ( $p = 0,004$ ; табл. 2). Параметры нижне-бокового, нижнего, нижне-перегородочного сегментов ЛЖ были ниже у больных с асцитом по сравнению с пациентами контрольной группы и больными без асцита ( $p < 0,001$ ). Глобальный систолический стрейн (в позиции на 2 и 4 камеры, и по длинной оси из верхушечного доступа) у пациентов с ЦП при наличии асцита статистически значимо отличался от таковых у пациентов без асцита и в контрольной группе ( $p < 0,001$ ; табл. 2). Таким образом, у пациентов с асцитом установлено снижение сегментарной и глобальной систолической функции ЛЖ.

Известно, что проведение противовирусной терапии у больных вирусным циррозом печени служит профилактикой развития печеночной недостаточности и печеночно-клеточного рака. 16 больных вирусным ЦП получали противовирусную терапию препаратами интерферона в комбинации с рибавирином с формированием стойкого вирусологического ответа в течение 11,8 мес. Проведение специфического лечения оказывало положительное влияние на некоторые морфо-функциональные параметры

**Table 1. Indicators of hemodynamics in patients with liver cirrhosis, depending on the presence of ascites**  
**Таблица 1. Показатели гемодинамики у больных циррозом печени в зависимости от наличия асцита**

Показатель	Контроль (n=19)	1-я группа (n=59)	2-я группа (n=36)
Sm (3 сегмент), м/с	8 [6,7;10]	9 [7,5;11,5]	7 [6;8]†††
Sm (9 сегмент), м/с	6,5 [6;8]	8 [7,4;10]	6 [5;7,6]†††
Индекс Теи ПЖ	0,72 [0,69;0,78]	0,72 [0,66;1,73]	1,1 [0,9;1,3]***†††
Индекс объема ЛП, мл	33 [35;40]	38 [35,5;39,5]***	40 [39;42]***†††
МЖП, мм)	8 [8,5; 9]	11 [10;12]***	12,4 [11,5;13]***†††
ЗС ЛЖ, мм	8 [8,7;9,2]	10 [9;11,3]***	12 [11,5;12]***†††
ММ ЛЖ, г	150 [133; 184]	194 [158;230]***	248,5 [236;255]***†††
иММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	83 [73; 89]	106 [191;126]***	118,5 [116;134]***†††
Ствол ЛА, мм	26 [26; 29]	30 [28;30]***	32 [30;36]***†††
Систолическое давление в ЛА, мм рт. ст.	24 [11; 26]	28 [19;32]***	36 [26;39]***†††

\*\*\*p < 0,001 по сравнению с контрольной группой, †††p < 0,001 по сравнению с 1-й группой

Sm – систолическое сокращение миокарда (3,9 сегменты латеральной стенки ЛЖ), ЛП – левое предсердие, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка, иММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ЛА – легочная артерия

**Table 2. Regional and global longitudinal deformation of the left ventricle in patients with cirrhosis of the liver**  
**Таблица 2. Регионарная и глобальная продольная деформация левого желудочка у больных циррозом печени (%)**

Параметр	Контроль (n=19)	1-я группа (n=59)	2-я группа (n=36)
1 сегмент	-18 [17;21]	-19 [16,7;19]	-14,5 [13;15]***
4 сегмент	-20 [18,5;21,5]	-19 [17,5;22]	-16,5 [15;17,5]***
5 сегмент	-18 [17,5;20,5]	-23 [22;23]	-11,5 [6;12,5]***†††
6 сегмент	-21 [19,5;24]	-20,5 [19;21]	-10,5 [8;14]***†††
10 сегмент	-21 [19;22]	-21,5 [19,5;22]	-17 [15,7;17]***†††
11 сегмент	-21 [19,5;21]	-20,5 [19;21]	-14 [11;15]***†††
12 сегмент	-22 [20,5;24]	-23 [21;24]	-11 [7;15]***†††
15 сегмент	-23,5 [19;24,2]	-22,5 [19;26,4]	-18,5 [16;21,2]***
LAX	-20,3 [18,7;21,6]	-20,7 [19,4;22,2]	-15,3 [14,6;17,8]***
A4C	-21 [19,5;22]	-20,7 [20,1;21,3]	-15,7 [11;19]***†††
A2C	-21,6 [20,7;23]	-21,8 [21,1;21,9]	-16,3 [13,6;19]***†††
Avg	-21 [19,6;22,5]	-20,8 [20,4;21,75]	-15,8 [13,3;18,9]***

\*\*\*p < 0,001 по сравнению с контрольной группой, †††p < 0,001 по сравнению с 1-й группой

Сегменты: 1 – передне-перегородочный; 4, 10 – ниже-боковой; 5, 11, 15 – нижний; 6, 12 – ниже-перегородочный

A2C, A4C, LAX – систолический стрейн в позиции на 2 и 4 камеры, по длинной оси из верхушечного доступа, Avg – глобальный систолический стрейн

сердца: отмечалось снижение массы миокарда левого желудочка на 7%, индекса объема левого предсердия на 10% и систолического давления в легочной артерии на 12% (табл. 3).

## Обсуждение

Проведенное исследование подтверждает данные о наличии дисфункции миокарда у больных вирусным ЦП [1-5]. У компенсированных пациентов происходит ремоделирование левого желудочка с увеличением его массы, объема левого предсердия, диаметра легочной артерии, отмечается снижение максимальной систолической скорости движения фиброзного кольца

митрального клапана. Кроме того выявлено нарушение ритма сердца по типу экстрасистолии, пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, а также удлинение скорректированного интервала QT. У больных с асцитом наблюдается более выраженное ремоделирование левого желудочка с увеличением его массы, еще больше расширяется левое предсердие, легочная артерия, снижается систолическая функция желудочков, чаще встречаются нарушения ритма сердца, еще больше удлиняется интервал QT. Ведущая роль в развитии изменений архитектоники сердца у больных вирусным ЦП принадлежит не только механическим (увеличение объема циркулирующей крови



**Table 3. Cardiohemodynamic parameters in patients with viral liver cirrhosis initially and after antiviral therapy**

**Таблица 3. Кардиогемодинамические показатели у больных вирусным циррозом печени до и после противовирусной терапии (через 12 мес)**

Показатели	Исходно (n=16)	Через 12 мес (n=16)	p
Индекс объема ЛП, мм	40 [39;42]	36 [36;38]	0,004
ММ ЛЖ, г	214 [177,5;240,5]	199,5 [168,5;220,5]	0,06
Систолическое давление в ЛА, мм рт.ст.	34 [29;38]	30 [26;31]	0,002

ЛП – левое предсердие, ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ЛА – легочная артерия

и ее вязкости, общего периферического сопротивления, систолическое напряжение стенок левого желудочка и др.) и нейрогуморальным (влияние ренин-ангиотензиновой и симпатической систем) факторам, но вероятно влияние повреждающего действия на кардиомиоциты циркулирующих в крови факторов воспаления и прокоагулянтов [3]. Имеются данные о прямом воздействии на миокард core-белка вируса, и есть вероятность оседания циркулирующих иммунных комплексов как в миокарде, так и в стенке сосудов с формированием васкулита [6]. Известно и о кардиотоксическом эффекте эндотоксинов, в частности, желчных кислот, обусловленном их способностью угнетать автоматизм синусового узла, что является одним из факторов вагальной дисфункции сниженной реактивности симпатической нервной системы [1]. Гипокалимия, развившаяся вследствие повышенной активности альдостерона, угнетает процессы деполяризации в миокарде [1]. Четким маркером этих диэлектrolитных нарушений является удлиненный интервал QT, способный формировать электрическую нестабильность миокарда с развитием нарушений внутрижелудочковой проводимости и жизненно опасных аритмий [3]. В ответ на перегрузку изменяется структура и функции сердца, расширяется левое предсердие, увеличивается масса миокарда, из-за сдавливания интрамуральных коронарных артерий снижается коронарный резерв, что способствует развитию нарушений ритма сердца. В свою очередь, уменьшение коронарного кровотока ухудшает насосную функцию желудочков. В результате морфологических изменений в миокарде укорочение интервала между сокращениями приводит к уменьшению наполнения ЛЖ. Ухудшение его заполнения компенсируется повышением давления в малом круге. Снижение растяжимости также способствует и снижению сократительной функции. Недостаточность одной половины сердца заставляет перенапрягаться другую, а увеличенная преднагрузка приводит к увеличению остаточного объема крови, повышается давление в правых отделах и венах большого круга кровообращения, формируется спланхическое полнокровие, что способствует повышению давления в ЛА.

Проведение противовирусной терапии у пациентов с вирусным ЦП оказывало положительное влияние на кардиогемодинамические параметры и сопровождалось снижением массы миокарда левого желудочка, индекса объема левого предсердия и систолического давления в легочной артерии. Возможно, фаза интеграции вируса вследствие противовирусной терапии сопровождается снижением портальной гипертензии, в результате происходит уменьшение массы ЛЖ и объема ЛП, играющих немаловажную роль в формировании нарушений ритма сердца.

У всех больных ЦП проведено исследование зависимости между глобальной максимальной деформацией (Avg) и параметрами гепатопортальной гемодинамики, структурно-функциональными показателями сердца. Выявлена сильная корреляционная зависимость между Avg и повышенной вирусной нагрузкой ( $r=0,87$ ;  $p<0,05$ ), диаметром воротной вены ( $r=0,65$ ;  $p<0,001$ ). Из этого можно сделать вывод, что возможной причиной повреждения миокарда может быть прямое воздействие вирусов гепатита.

## Заключение

Таким образом, у больных ЦП вирусной этиологии без асцита установлено увеличение массы миокарда левого желудочка, полости левого предсердия, легочной артерии, происходит нарушение ритма сердца и удлинение скорректированного интервала QT. Данные изменения более выражены у больных с асцитом, кроме того, у них увеличивалось давление в легочной артерии и снижалась систолическая функция желудочков сердца. Проведение противовирусной терапии оказывает положительное влияние на некоторые кардиогемодинамические показатели.

**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. Peshkova, S.V., Chistyakova M.V., Govorin A.V. et al. Clinical and pathogenetic features of cirrhotic cardiomyopathy. *Zabajkal'skij Medicinskij Vestnik*. 2017;2:63-71. (In Russ). [Пешкова С.В., Чистякова М.В., Говорин А.В. и др. Клинико-патогенетические особенности цирротической кардиомиопатии. *Забайкальский Медицинский Вестник*. 2017;2:63-71].
2. Malinovskaya Y.O., Moiseev S.V., Moysyuk Y.G. Cardiomyopathy the cirrhotic and liver transplantation. *Al'manah Klinicheskoy Mediciny*. 2016;44:775-84. (In Russ). [Малиновская Ю.О., Моисеев С.В., Мойсюк Я.Г. Цирротическая кардиомиопатия и трансплантация печени. *Альманах Клинической Медицины*. 2016;44:775-84]. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-775-784.
3. Levitan B.N., Kasyanova T.P. Prevalence of major diagnostic criteria for cardiomyopathy in patients with liver cirrhosis. *Doktor.Ru*. 2014;7(95):9-13. (In Russ). [Левитан Б.Н. Касьянова Т.П. Частота встречаемости ведущих диагностических критериев кардиомиопатии при циррозах печени. *Доктор.Ру*. 2014;7(95):9-13].
4. Kasyanova T.R., Astacin A.V., Levitan B.N. et al. Evaluation of structural-functional parameters of the right heart in patients with liver cirrhosis. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2011;6:67. (In Russ). [Касьянова Т.Р., Астахин А.В., Левитан Б.Н. и др. Оценка структурно-функциональных показателей правых отделов сердца у больных циррозом печени. *Современные Проблемы Науки и Образования*. 2011;6:67].
5. Kalacheva T.P., Chernyavskaya G.M., Beloborodova E.I. et al. Disorders of vessel regulation function of endothelium and echocardiographic assessment of indicators of myocardial dysfunction and hemodynamics of the pulmonary circulation in liver cirrhosis. *Kardiologiya*. 2016;56(1):41-7. (In Russ). [Калачева Т.П., Чернявская Г.М., Белобородова Э.И. и др. Расстройства вазорегулирующей функции эндотелия и эхокардиографическая оценка показателей дисфункции миокарда и гемодинамики малого круга кровообращения при циррозе печени. *Кардиология*. 2016;56(1):41-7]. doi: 10.18565/cardio.2016.1.41-47.
6. Lopatkina T.N., Strizhakov L.A., Konyshova A.A. et al. Options heart lesions in chronic hepatitis C. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2014;23(4):90-3. (In Russ). [Лопаткина Т.Н., Стрижаков Л.А., Конышева А.А. (In Russ). Варианты поражения сердца при хроническом гепатите С. *Клиническая Фармакология и Терапия*. 2014;23(4):90-3].
7. Ratti L., Redaelli E., Guidi C. et al. Diastolic dysfunction in liver cirrhosis. *Gastroenterol. Hepatol*. 2005;28(10):649-55.
8. Govorin A.V. Noncoronary myocardial injury. *Novosibirsk: Science*; 2014. (In Russ). [Говорин А.В. Некоронарогенные поражения миокарда. *Новосибирск: Наука*; 2014].
9. Sokolova N.A., Danshova M.S., Govorin A.V., Zaitsev D.N. Association of polymorphism of matrix metalloproteinase genes (9, 12 and 20) with early remodeling of the left ventricle in patients with acute myocardial infarction. *Serdtshe*. 2017;16(4):268-73. (In Russ). [Соколова Н.А., Даньшова М.С., Говорин А.В., Зайцев Д.Н. Ассоциация полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ (9, 12 и 20) с ранним ремоделированием левого желудочка у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Сердце*. 2017;16(4):268-73]. doi: 10.18087/rhj.2017.4.2362.
10. Palmieri V., Russo C., Palmieri E.A. et al. Changes in components of left ventricular mechanics under selective beta-1 blockade: insight from traditional and new technologies in echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:745-52. doi: 10.1093/ejehocardiography/jep055.
11. Teske A.J., De Boeck B.W., Olmulder M. Et al. Echocardiographic assessment of regional right ventricular function: a head-to-head comparison between 2-dimensional and tissue Doppler-derived strain analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(3):275-83. doi: 10.1016/j.echo.2007.08.027.

### About the Authors:

**Marina Chistyakova** – MD, PhD, Professor, Chair of Functional and Ultrasound Diagnostics, Chita State Medical Academy  
**Anatoly Govorin** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy, Chita State Medical Academy

### Сведения об авторах:

**Чистякова Марина Владимировна** – д.м.н., профессор, кафедра функциональной и ультразвуковой диагностики, Читинская государственная медицинская академия  
**Говорин Анатолий Васильевич** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, Читинская государственная медицинская академия

# ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

## Экономический ущерб от гиперхолестеринемии на популяционном уровне в Российской Федерации

Анна Васильевна Концевая<sup>1</sup>, Юлия Андреевна Баланова<sup>1\*</sup>, Асия Эмверовна Имаева<sup>1</sup>,  
Михаил Борисович Худяков<sup>1</sup>, Олег Ильич Карпов<sup>2</sup>, Оксана Михайловна Драпкина<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Акционерное Общество «Санofi Россия». Россия, 125009, Москва, ул. Тверская, 22

Распространенность гиперхолестеринемии (ГХС) в Российской Федерации достаточно высока, и ассоциирована с клиническими последствиями и потенциальным экономическим ущербом, включающим не только и не столько затраты на ее коррекцию, сколько расходы на лечение заболеваний и осложнений, а также недополучение внутреннего валового продукта (ВВП).

**Цель.** Определить экономический ущерб от ГХС в российской популяции в 2016 г., включая прямые затраты системы здравоохранения и не прямые потери в экономике.

**Материал и методы.** Распространенность ГХС определена на основании отечественных популяционных исследований. В анализ включены российские статистические данные за 2016 г. по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ): ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркту миокарда, цереброваскулярным сосудистым заболеваниям (многие цереброваскулярные заболевания не атеросклеротического генеза). Определен популяционный атрибутивный риск ГХС в развитии ССЗ во всей российской популяции. Использованы данные официальной статистики, показатели Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

Рассчитаны прямые и не прямые компоненты экономического ущерба от ГХС. Определено количество летальных исходов с расчетом «потерянных лет потенциальной жизни», недожитых до 72 летнего возраста. Потери, связанные с преждевременной смертностью в экономически активном возрасте, включали произведенный ВВП вследствие потерянных лет из-за смерти от ССЗ с учетом коэффициента занятости населения. Произведен расчет потерь ВВП вследствие инвалидности, исходя из числа лиц трудоспособного возраста со стойкой утратой трудоспособности в каждой из групп инвалидности и данных о ВВП на душу населения. Не прямые затраты из-за временной нетрудоспособности определены как выплаты заработной платы за дни нетрудоспособности, умноженные на количество дней по данным статистической Формы 16-ВН.

**Результаты.** По данным расчетов среди обращений за медицинской помощью у больных ССЗ и ГХС на первом месте – амбулаторные, но по затратам системы здравоохранения – случаи госпитализации (затраты на оказание амбулаторной помощи 2,43 млрд руб, стационарной – 18,21 млрд, руб). В структуре нозологий наибольшие затраты приходятся на ИБС, ассоциированную с ГХС. Прямые медицинские затраты составляют свыше 28,9 млрд руб, а с добавлением прямых немедицинских затрат – более 29,3 млрд руб в год. Потерянные годы потенциальной жизни составили свыше 1 млн лет в экономически активном возрасте. Основной экономический ущерб – свыше 1,29 трлн руб – определяется не прямыми потерями в экономике, преимущественно потерями ВВП из-за преждевременной смертности в экономически активном возрасте (99% ущерба). Совокупный экономический ущерб от ГХС в РФ определен в 1,295 трлн руб.

**Заключение.** Совокупный экономический ущерб от ГХС в РФ оставляет не менее 1,29 трлн руб в год, что эквивалентно 1,5% ВВП (2016 г.). Прямые затраты, включающие затраты системы здравоохранения и выплаты пособий по инвалидности, составили лишь 2,3% ущерба, в то время как 97,7% – это потери в экономике вследствие преждевременной смертности и снижения производительности труда. Ожидается, что достижение целевых уровней контроля ГХС с помощью здорового образа жизни и лекарственной терапии должно снизить экономический ущерб.

**Ключевые слова:** гиперхолестеринемия, сердечно-сосудистые заболевания, экономический ущерб, затраты системы здравоохранения.

**Для цитирования:** Концевая А.В., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Худяков М.Б., Карпов О.И., Драпкина О.М. Экономический ущерб от гиперхолестеринемии на популяционном уровне в Российской Федерации. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(3):393-401. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-393-401

### Economic Burden of Hypercholesterolemia in the Russian Federation

Anna V. Kontsevaya<sup>1</sup>, Yulia A. Balanova<sup>1\*</sup>, Asia E. Imaeva<sup>1</sup>, Mihail B. Khudyakov<sup>1</sup>, Oleg I. Karpov<sup>2</sup>, Oksana M. Drapkina<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Public Company "Sanofi Russia". Tverskaya ul. 22, Moscow, 125009 Russia

**Background.** The prevalence of hypercholesterolemia (HCE) is quite high in the Russian Federation (RF), and it is associated with clinical consequences and with potential economic impact. Impact includes not only cost of its correction, but also the cost of treatment of diseases and complications, as well as the deficiency of the gross domestic product (GDP).

**Aim.** Evaluation of economic impact due to HCE in the Russian population, including direct expenditures of the Health Care System as well as non-direct impact in common economy.

**Material and methods.** Prevalence of HCE in the RF was identified based on local published studies. Local statistical data (2016) on cardio-vascular diseases (CVDs), including Ischemic Heart Disease (IHD), Myocardial Infarction and cerebral-vascular disease were included in the analysis. Population Attributive Risk (PAR) of HCE in CVDs has been extrapolated on all Russian population. Official statistics, parameters of Govern Guarantees Program of Free Medical Aid were used for modelling of direct and non-direct components of economic impact. Total amount of premature deaths with calculation of years of potential life lost until life expectation at 72 years was calculated. Economic impact due to premature CVDs mortality in economic activity age with consideration on ratio of employment have included GDP lost. Calculation of GDP lost also included monetary impact based on number of disability CVDs patients multiplied on GDP per capita in disability group.



**Results.** Visits to polyclinics of patients with CVDs and HCE had a first place among all calls for medical aid. In the same time, hospitalization required in higher expenditures (outpatients cost treatment expenditures were 2.43 billion RUR, in-patients treatment – 18.21 billion RUR). IHD with HCE was most expensive for direct expenditures in comparison with other CVD groups: more than 28.9 billion RUR per year, and with direct non-medical expenditures of 29.3 billion RUR in total. Years of potential life lost in economic active age were one million in total, 1.29 trillion RUR per year mostly due to indirect expenditures due to premature deaths in economy activity age (99% of impact). Total Economic impact due to HCE in the Russian population for all HCE are estimated as 1.295 trillion RUR.

**Conclusion.** Total economic impact due to HCE in the RF is 1.5% of GDP (2016), 1.295 trillion RUR. Direct expenditures included Health Care System expenses; disability covering had 2.3% only. Main part of impact is economic lost due to premature mortality and decrease of labor productivity. HCE patients control at target levels with help of healthy lifestyle and adequate pharmaceutical therapy can decrease economic impact.

**Keywords:** hypercholesterolemia, cardio-vascular diseases, economic burden, health care expenditures.

**For citation:** Kontsevaya A.V., Balanova Y.A., Imaeva A.E., Khudyakov M.B., Karpov O.I., Drapkina O.M. Economic Burden of Hypercholesterolemia in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(3):393-401. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-393-401

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

Received / Поступила: 21.05.2018

Accepted / Принята в печать: 06.06.2018

Среди хронических неинфекционных заболеваний первое место во многих развитых странах занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), причем, в Российской Федерации (РФ) они на первом месте и среди причин смертности, в том числе, и в трудоспособном возрасте, что ведет к значительному экономическому ущербу [1].

Доказано, что в основе многих ССЗ лежит атеросклероз, основой патогенеза которого являются нарушения липидного обмена – это повышение общего холестерина (ОХС), триглицеридов, холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови, уровень ХС липопротеидов высокой плотности и комбинации этих нарушений. Вклад нарушений липидного профиля в смертность от ССЗ, ишемической болезни сердца и др. были показаны еще при анализе данных Фрамингхамского исследования [2]. Крупное международное исследование INTERHEART продемонстрировало ведущую роль дислипидемии среди факторов риска инфаркта миокарда (ИМ) [3].

Высокая распространенность дислипидемии ассоциирована со значительными клиническими последствиями и с экономическим ущербом, включающим не только и не столько затраты на ее коррекцию, но и расходы на лечение заболеваний и осложнений, с ними связанных [4]. Ущерб может быть весьма значительным – это не только затраты на лечение, но и потери в экономике, связанные с инвалидностью, снижением производительности труда [5]. Именно ишемическая болезнь сердца (ИБС) как следствие гиперлипидемии является ведущей причиной инвалидности в Европе, обуславливая 10% всех лет, прожитых в состоянии инвалидности [6].

В РФ актуальность нарушений липидного профиля особенно высока вследствие высокой их распро-

страненности – более половины обследованных в популяционном исследовании лиц трудоспособного возраста имеют повышенный уровень ОХС [7,8]. Если сравнить распространенность гиперхолестеринемии (ГХС), полученную в популяционном исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска в некоторых регионах России» (ЭССЕ-РФ) с результатами программы мониторинга артериальной гипертензии, то очевидно, что частота этого показателя в стране возрастает [9] при низком охвате липидснижающей терапией [10].

В мире проводятся исследования по оценке экономического бремени дислипидемии и связанных с ней осложнений [5, 6]. В нашей стране оценен совокупный ущерб от ССЗ в целом без выделения его доли, обусловленной повышенным уровнем липидов [13]. Анализ экономического ущерба, ассоциированного с ГХС, является актуальным, поскольку может способствовать обоснованию, в том числе финансовому, мер, направленных на улучшение контроля данного фактора риска и снижение социально-экономического бремени ССЗ.

Цель работы: определить экономический ущерб от ГХС в российской популяции в 2016 г., включая прямые затраты системы здравоохранения и не прямые потери в экономике, обусловленные снижением производительности труда.

## Материал и методы

Для определения распространенности ГХС были использованы данные популяционных исследований ЭССЕ-РФ [8] и МЕРИДИАН-РО [7].

В анализ были включены следующие ССЗ:

1. ИБС (код Международной классификации болезней [МКБ] I20-I25)

2. ИМ (код МКБ I21-22)
3. Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) (код МКБ I60-I69)

4. Ишемический инсульт (ИИ) (I63)

Геморрагический инсульт (код МКБ – I60-I62) был исключен на основании отсутствия риска, ассоциированного с ГХС.

Определили PAR (Population Attributive Risk, популяционный атрибутивный риск), отражающий частоту избыточной заболеваемости, обусловленной ГХС в популяции в целом, ГХС в развитии ССЗ, включенных в анализ. Объектом расчетов была вся популяция.

PAR – популяционный атрибутивный риск, определяется по следующей формуле:

$$PAR = \frac{P_0 + P_1 \cdot RR - 1}{P_0 + P_1 \cdot RR}$$

Для  $RR_1 < 1$ , определяется PAR по редуцированной формуле:

$$PAR = \frac{P_1 + P_0 / RR - 1}{P_1 + P_0 / RR}$$

где  $P_1$  – доля лиц в популяции лиц с факторами риска (ФР),  $P_0$  – доля лиц без ФР,  $RR$  – (relative risk) относительный риск развития заболевания у лиц с ГХС на основании данных литературы (описаны далее в табл. 1).

PAR рассчитан для каждого заболевания (ИБС, ИМ, ЦВЗ, ИИ) и использован для определения доли заболеваемости/смертности, ассоциированных с ФР.

Основными источниками данных для настоящего исследования послужили:

- Данные федеральной службы государственной статистики ([www.gks.ru](http://www.gks.ru)), в том числе, половозрастная структура населения, повозрастная смертность насе-

ления по кодам МКБ, экономические параметры (величина валового внутреннего продукта (ВВП), средней заработной платы и др.) за 2016 г.

- Данные Годовых форм федерального статистического наблюдения, в том числе, Ф.14 «Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях» (госпитализации, вызовы скорой медицинской помощи (СМП) по кодам МКБ-10), Ф.141 «Сведения о деятельности дневных стационаров медицинских организаций», Ф.12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» и Ф.16-ВН «Сведения о причинах временной нетрудоспособности» (ВН) за 2016 г.

- Для определения стоимости амбулаторной и стационарной врачебной помощи использованы показатели Программы государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи и соответствующих расчетных клинико-статистических групп на 2016 г. [14].

Компоненты экономического ущерба представлены на рис. 1. Под прямыми затратами понимали прямые медицинские затраты на амбулаторно-поликлиническую, стационарную (включая дневной стационар) и скорую медицинскую помощь (СМП), а под прямыми немедицинскими затратами понимали расходы на выплаты пособий по инвалидности.

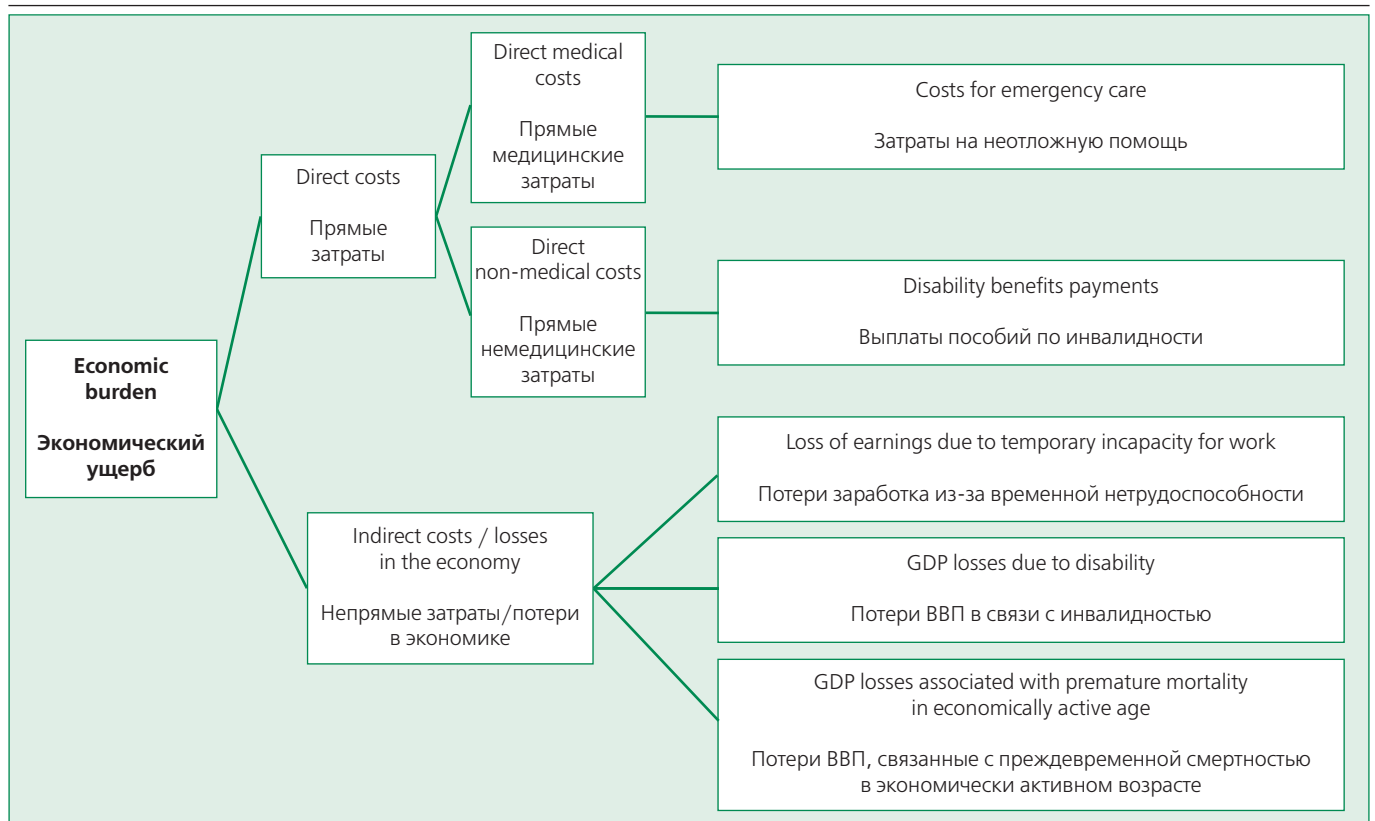
Расчеты прямых медицинских затрат – на амбулаторно-поликлиническую, стационарную (включая дневной стационар) помощь и СМП – производились на основании количества госпитализаций, вызовов СМП и амбулаторных посещений по поводу ССЗ в 2016 г. (Ф. 12 и 14) с использованием стоимости од-

**Table 1. Relative risk of developing adverse cardiovascular events included in calculations for 2016**

**Таблица 1. Относительный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включенных в расчеты на 2016 г.**

Сердечно-сосудистые события	ОР ГХС по сравнению с нормальным уровнем ХС	Источник	PAR ГХС
Смертность от ССЗ	1,52	[22,23]	0,2329
Смертность от ИБС	1,55	[22,23]	0,2431
Смертность от ИМ	1,54	[24]	0,2398
Смертность от ЦВЗ	1,77	[25,26]	0,3102
Смертность от инсульта	1,77	[25,26]	0,3102
Заболеваемость ССЗ	1,28	[23]	0,1393
Заболеваемость ИБС	1,75	[23]	0,3046
Заболеваемость ИМ	1,75	[26]	0,3046
Заболеваемость ЦВЗ	1,35	[24]	0,1697
Заболеваемость инсультом	1,35	[23,27]	0,1697

PAR – Population Attributive Risk (популяционный атрибутивный риск), ОР – относительный риск, ГХС – гиперхолестеринемия, ХС – холестерин, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания



**Figure 1. Components of the economic burden**

**Рисунок 1. Компоненты экономического ущерба**

ного обращения/госпитализации по Программе государственных гарантий [14]. Тарифы, использованные для расчета стоимости госпитализаций при ИМ и инсульте, включенные в анализ, были детально описаны ранее [13]. Объем выплат пособий по инвалидности – прямые немедицинские затраты – рассчитывали по количеству инвалидов каждой группы для ССЗ [15] и по величине пособия по инвалидности [16].

Непрямые затраты (экономические потери) включали недополученный ВВП вследствие преждевременной смертности и инвалидности в экономически активном возрасте и потери заработка из-за ВН.

Смертность изучали по базе данных ВОЗ – WHO mortality database [17] и данным Российской базы данных по рождаемости и смертности [18]. Определяли абсолютное количество летальных исходов (повозрастная смертность от конкретной причины на 1000000 населения умноженная на численность населения соответствующего возраста и пола) и рассчитывали показатель «потерянные годы потенциальной жизни» (ПГПЖ) – число лет жизни, недожитых в экономически активном возрасте вследствие преждевременной смерти – путем суммирования абсолютного числа смертей в каждой возрастной группе с умножением на число лет, недожитых до 72 лет для каждой возрастной группы. Потери, связанные с преждевременной смертностью в экономически активном воз-

расте, включали произведенный ВВП вследствие потерянных лет жизни в соответствующей возрастной группе вследствие смерти от ССЗ с учетом коэффициента занятости населения [19]. Потери будущих лет рассчитывали с использованием подхода «net present value/чистой приведенной стоимости» будущих потерь с 3% дисконтированием [20].

Потери ВВП вследствие инвалидности определены следующим образом: вначале было рассчитано число лиц трудоспособного возраста со стойкой утратой трудоспособности в каждой из групп инвалидности. Затем расчетное число неработающих инвалидов трудоспособного возраста было умножено на ВВП на душу населения [21]. Непрямые затраты из-за временной нетрудоспособности вследствие ССЗ считали как выплаты заработной платы за дни нетрудоспособности, умноженные на количество дней ВН по данным Формы 16-ВН за 2016 г.

Расчеты проводились при помощи приложения MS Excel 10.0 (Microsoft, США).

## Результаты

Для расчетов были отобраны относительные риски (OR, RR) из крупных мета-анализов последних лет (табл. 1) [22-27], где за референсное значение принимался нормальный уровень ХС. Показано, что наличие ГХС значимо – более чем наполовину –

Table 2. Requests for medical care associated with hypercholesterolemia in the Russian population for 2016

Таблица 2. Обращения за медицинской помощью, ассоциированные с ГХС, в российской популяции за 2016 г.

Параметр	Количество амбулаторных обращений	Количество случаев госпитализаций	Количество случаев госпитализаций в дневной стационар	Количество случаев вызова СМП
ССЗ	4 723 420	681 121	333 727	217 273
ИБС	2 326 623	535 579	164 384	190 063
в том числе: инфаркт миокарда	57 031	63 084	4 029	45 658
Цереброваскулярные болезни	975 622	202 507	84 010	74 778
из них: инсульт	70 254	71 828	4 964	52 749

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СМП – скорая медицинская помощь

Table 3. Disability, lost years of potential life and temporary disability associated with hypercholesterolemia in the Russian Federation in 2016

Таблица 3. Инвалидность, потерянные годы потенциальной жизни и временная нетрудоспособность, ассоциированные с ГХС в РФ в 2016 г.

Параметр	Первичный выход на инвалидность	Число дней ВН	Число ПГПЖ
ССЗ	28 825	3 979 619	1 054 787
ИБС	14 198	1 496 559	508 593
из них: инфаркт миокарда	348	1 183 552	87 573
ЦВЗ	13 023	1 087 155	304 651
из них: инсульт	769	1 029 627	248 270

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания, ВН – временная нетрудоспособность, ПГПЖ – потерянные годы потенциальной жизни

увеличивает риск смерти от ССЗ, в том числе, ИБС и ИМ и ЦВЗ, в том числе – инсульта. Помимо увеличения риска смерти с ГХС также ассоциировано увеличение риска заболеваемости по вышеперечисленным нозологиям. На основании относительных рисков ГХС был рассчитан PAR ГХС. PAR ГХС в смертности составил от 23% для ИБС до 31% для инсульта. PAR ГХС в заболеваемости также весьма существенен – от 14% для ССЗ до 30% для ИБС.

Детально было проанализировано количество обращений за медицинской помощью, ассоциированных с ГХС (табл. 2). На первом месте по количеству – амбулаторные обращения, создающие серьезную нагрузку на амбулаторное звено системы здравоохранения. В структуре амбулаторных обращений, ассоциированных с ГХС, почти половину занимают связанные с ИБС. На втором месте – количество случаев госпитализации, преимущественно по ИБС.

В табл. 3 представлен показатель социального бремени – ПГПЖ, необходимый для определения не прямых потерь, ассоциированных с ГХС. В 2016 г. из-за преждевременной смерти, ассоциированной с ГХС, было потеряно свыше 1 млн лет потенциальной жизни в экономически активном возрасте в РФ. Для расчета не прямых потерь в экономике в анализ были включены: число дней временной нетрудоспособности

и число случаев выхода на инвалидность (табл. 3). С ГХС ассоциировано 28,8 тыс случаев первичного выхода на инвалидность по поводу ССЗ и почти 4 млн дней временной нетрудоспособности.

Суммарный экономический ущерб в российской популяции, связанный с ГХС у пациентов, имеющих ССЗ, детально представлен в табл. 4. Несмотря на то, что по количеству обращений амбулаторные посещения выходят на первое место, в структуре прямых медицинских затрат системы здравоохранения наибольшие затраты связаны с расходами на стационарную помощь (рис. 2). Вместе с тем по всем видам анализируемой медицинской помощи в структуре нозологий выделяются затраты на ИБС, ассоциированную с ГХС. Прямые медицинские затраты составляют свыше 28,9 млрд руб в 2016 г., а с добавлением прямых немедицинских прямые затраты – более 29,3 млрд руб (рис. 2).

Однако основной экономический ущерб – свыше 1,2 трлн руб – определяется непрямыми потерями в экономике, где на первое место выходят потери ВВП, связанные с преждевременной смертностью в экономически активном возрасте (рис. 3).

Таким образом, прямые затраты составляют 2,3%, а не прямые потери в экономике – 97,7%. Совокупный экономический ущерб, ассоциированный с ГХС у па-

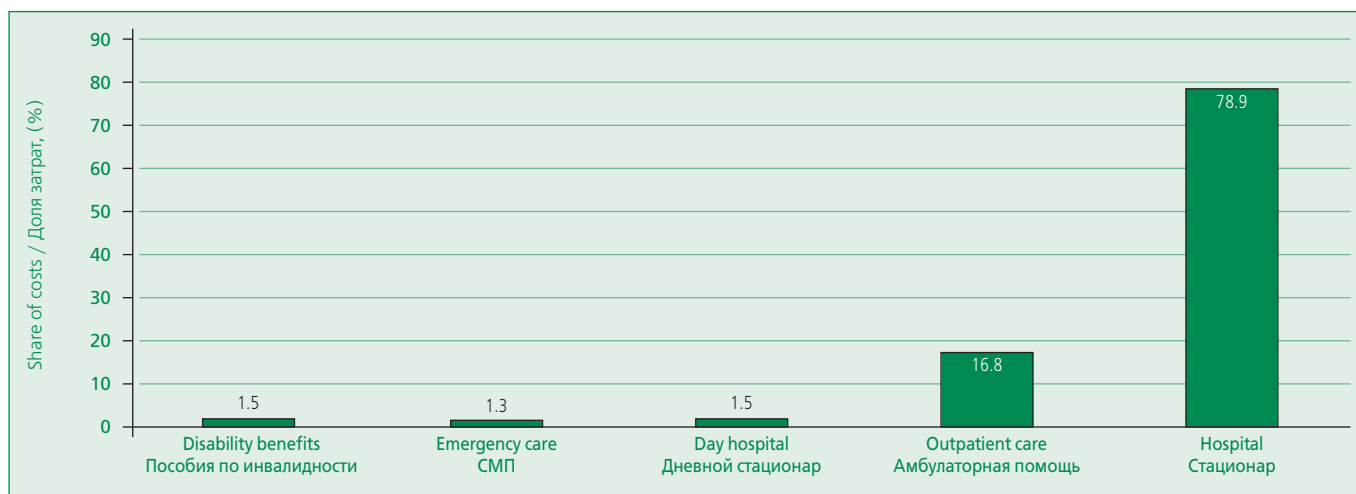


**Table 4. Economic losses due to hypercholesterolemia in the population in patients with cardiovascular diseases according to nosologies (rubles) in 2016 in the Russian population**

**Таблица 4. Экономические потери в связи с ГХС в популяции у пациентов с ССЗ по нозологиям (руб) в 2016 г. в российской популяции**

Параметр	ССЗ	ИБС	ИМ	ЦВЗ	Инсульт
<b>Прямые медицинские затраты системы здравоохранения</b>					
Амбулаторная помощь	4 938 195 659	2 431 786 469	59 609 195	1 019 984 122	73 429 230
Стационарная помощь	23 160 241 352	18 206 658 891	4 044 297 418	5 313 227 910	5 112 906 054
Дневной стационар	441 768 389	5 215 466 171	127 844 177	91 247 244	5 391 298
СМП	379 826 581	332 172 685	79 796 482	130 689 663	92 189 275
Прямые медицинские затраты системы здравоохранения, всего	28 920 031 981	26 186 084 216	4 311 547 272	6 555 148 938	5 283 915 856
<b>Прямые немедицинские затраты системы здравоохранения</b>					
Выплаты пособий по инвалидности	429 340 674	96 683 438	2 369 954	88 680 299	5 239 631
<b>Все прямые затраты</b>	<b>29 349 372 655</b>	<b>26 282 767 654</b>	<b>4 313 917 226</b>	<b>6 643 829 238</b>	<b>5 289 155 487</b>
<b>Потери в экономике (непрямые затраты)</b>					
Временная нетрудоспособность	6 796 541 105	3 709 338 413	2 125 164 097	1 856 203 324	1 757 980 615
Потери ВВП от инвалидности	5 782 989 456	1 302 274 247	31 922 013	1 194 476 248	70 575 029
Потери ВВП от преждевременной смертности	1 253 681 097 013	604 495 102 617	104 085 873 243	362 097 028 336	295 084 684 089
<b>Непрямые затраты, всего</b>	<b>1 266 260 627 574</b>	<b>609 506 715 278</b>	<b>106 242 959 354</b>	<b>365 147 707 907</b>	<b>296 913 239 733</b>
<b>Экономический ущерб полный</b>	<b>1 295 610 000 228</b>	<b>635 789 482 931</b>	<b>110 556 876 580</b>	<b>371 791 537 145</b>	<b>302 202 395 220</b>
<b>в % от ВВП в 2016 г.</b>	<b>1,51%</b>	<b>0,73%</b>	<b>0,13%</b>	<b>0,43%</b>	<b>0,35%</b>

ГХС – гиперхолестеринемия, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания, СМП – скорая медицинская помощь, ВВП – валовый внутренний продукт



**Figure 2. The structure of direct costs associated with hypercholesterolemia in patients with cardiovascular diseases in 2016 in the Russian population**

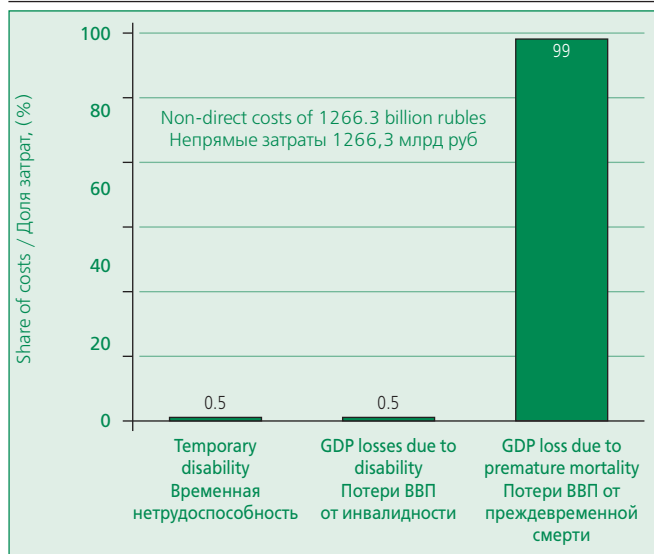
**Рисунок 2. Структура прямых затрат в связи с ГХС у пациентов с ССЗ в 2016 г. в российской популяции**

циентов с ССЗ в РФ за 2016 г., составил около 1,3 трлн руб, что соответствует 1,51 % ВВП.

## Обсуждение

Дислипидемия является значимым фактором риска среди ССЗ во всем мире. Распространенность

ГХС в мире неоднородна. Barquera S. и соавт. в 2015 г. опубликовали крупный мета-анализ, показавший неоднородность значений ХС – если в Гане распространенность ГХС составляет 18,1%, в Афганистане, Сенегале, Непале не превышает 25%, то в Мексике, Чехии, Финляндии, США и Великобритании – свыше



**Figure 3. Structure of indirect costs associated with hypercholesterolemia in patients with cardiovascular diseases in 2016 in the Russian population**

**Рисунок 3. Структура непрямых затрат в связи с ГХС у пациентов с ССЗ в 2016 г. в российской популяции**

50% [28]. Среди жителей нашей страны доля лиц, имеющих отдельные нарушения липидного обмена, а также их комбинации достаточно высока [7-9, 29]. Распространенность повышенного уровня ОХС крови отмечается уже в детском и подростковом возрасте у 22% девушек и 24% юношей 15-19 лет, но также отмечено его снижение за период с 2003 по 2009 гг. [30]. В популяционном исследовании МЕРИДИАН-РО было показано, что среди жителей Рязанской области 35-64 лет частота ГХС (более 5 ммоль/л) составила 58,1% [7]. Исследование ЭССЕ-РФ, анализировавшее данные представительной выборки россиян (свыше 20 тыс человек возраста 25-64 лет), выявило, что более половины обследованных имеют повышенный уровень ХС со значительными региональными колебаниями [8]. Вместе с тем среди посетителей лечебно-профилактических учреждений, пришедших с любыми жалобами на прием к терапевту или кардиологу, этот показатель много выше – ГХС отмечается у 81,3% женщин и 78,9% мужчин, как показали Ахмеджанов Н.М. и соавт. в исследовании АРГО [31].

За последние годы частота ГХС в нашей стране достоверно возросла, что подтверждает сравнение результатов программы «Мониторинг АГ», выполненной в первое десятилетие XXI века и ЭССЕ-РФ [8,9]. Противоположный результат показывают Rosinger A. и соавт. – в американской популяции отмечено достоверное снижение уровня ОХС [32]. Снижение уровня ОХС отмечают и шведские исследователи проекта MONICA в период с 1994 по 2014 гг. среди лиц с высоким сердечно-сосудистым риском [33]. Австралий-

ские исследователи также показали снижение уровня ОХС в динамике с 1999 по 2013 гг. – с 5,13 до 4,53 ммоль/л за счет популяционных изменений образа жизни и, в большей степени, применения липидснижающей терапии [34].

Интерес исследователей и практических врачей к уровню липидов крови обоснован – McAloon и соавт., проанализировав причины смертей 17,6 млн умерших от ССЗ, установили, что ГХС повышает риск смерти от ИБС и инсульта и ассоциирована с 1/3 смертей от ИБС [35]. В исследовании Jousilahti P. и соавт. обнаружено, что риск смерти от ИБС увеличивался почти в 3 раза у мужчин и в 4 раза у женщин с увеличением концентрации ХС выше 6,5 ммоль/л [36]. еще в 1999 г. Южноафриканские авторы показали, что 59% случаев ИБС и 29% ишемических инсультов обусловлены ГХС, а, следовательно, является значимой причиной смертности и инвалидности [37]. Capewell S. и соавторы показали, что снижение распространенности ГХС на 5% приводит к снижению смертности в популяции на 5% [38]. Вместе с тем связь уровня ХС и смертности от ИБС в популяции лиц старшей возрастной группы не так однозначна. Так, в 2007 г. был проведен мета-анализ 61 исследования (около 892000 участников), посвященный оценке связи ХС, артериального давления и сосудистой смертности [39]. Обнаружено, что связь уровня ОХС с развитием ИБС наиболее значима у лиц моложе 65 лет, тогда как в более старшем возрасте такая взаимосвязь слабая; вероятно, это связано с «эффектом выживаемости». Показано, что у лиц в возрасте моложе 60 лет наличие концентрации ОХС 5-6 ммоль/л, 6-8 ммоль/л и >8 ммоль/л в крови повышали риск возникновения ИБС в 2, 3 и 5 раз, соответственно, тогда как у лиц 60-70 лет относительный риск для концентрации 6-8 ммоль/л и >8 ммоль/л составил 1,3 и 2,3, соответственно [39].

Доказано, что прием статинов, препаратов, снижающих снижающие концентрацию ОХС и ХС липопротеидов низкой плотности в крови, уменьшает риск возникновения ССЗ и смертность от них, в том числе, инфарктов и инсультов [40-42]. Тем больше настораживает тот факт, что осведомленность об уровне ОХС крови в российской популяции крайне невысока – только пятая часть мужчин и треть женщин среди 25-64-летних знают свой уровень ХС, а 13,6% мужчин и 18,2% женщин знали о наличии у них повышенного уровня ОХС. Прием липидснижающих препаратов в России удручающе низок даже среди пациентов высокого и очень высокого риска [10]. Важно понимать, что частота нарушений липидного обмена с возрастом увеличивается, что подтверждают и российские данные [8]. В условиях демографического старения популяции в РФ общее число лиц с этими нарушениями

будет возрастать, увеличивая затраты системы здравоохранения и государства в целом.

Затраты системы здравоохранения, ассоциированные с сердечно-сосудистыми событиями у лиц с ГХС, продемонстрированы в ряде исследований [11,12,43]. Так, португальские исследователи показали, что в ценах 2013 г. прямые затраты, ассоциированные с ГХС, составили €320 млн, а не прямые, связанные с выплатами по инвалидности – €198 млн [44]. В немецком исследовании так же, как в нашей работе, было показано, что наиболее значимым компонентом экономического ущерба от ГХС являются не прямые потери в экономике, обусловленные ранним выходом на инвалидность и другими факторами [45].

## Заключение

Настоящее исследование является первым исследованием, оценившим экономический ущерб от ГХС в России. Показано, что совокупный экономический ущерб от ГХС в российской популяции в 2016 г. на фоне крайне низкого приема гиполипидемических препаратов составил 1,29 трлн руб, что эквивалентно 1,5% ВВП страны в ценах 2016 г., причем, большая часть этого ущерба обусловлена ИБС. Прямые затраты, включающие затраты системы здравоохранения и выплаты пособий по инвалидности, составили лишь малую долю ущерба, в то время как 97,7% – это потери в экономике вследствие преждевременной смертности и снижения производительности труда.

## References / Литература

- Oganov R.G., Kontsevaia A.V., Kalinina A.M. State Economic Burden of Cardiovascular Diseases in the Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(4):4-9. (In Russ.) [Оганов Р.Г., Концевая А.В., Калинина А.М. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2011;10(4):4-9].
- 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.
- Yusuf, S., Hawken, S., Öunpuu, S., et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
- Dragomir A., Côté R., White M. et al. Relationship between Adherence Level to Statins, Clinical Issues and Health-Care Costs in Real-Life Clinical Setting. *Value in Health*. 2010;13(1):87-94. doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00583.x.
- Virtanen M., Ervasti J., Mittendorfer-Rutz E., Lallukka T. et al. Work disability before and after a major cardiovascular event: A ten-year study using nationwide medical and insurance registers. *Scientific Reports*. 2017;7(1):1142. doi: 10.1038/s41598-017-01216-2.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Statins for the prevention of cardiovascular events. [cited Jun 15, 2018]. Available from: [http://www.sefap.it/servizi\\_lineeguida\\_200711/NICE\\_TA094guidance.pdf](http://www.sefap.it/servizi_lineeguida_200711/NICE_TA094guidance.pdf).
- Filippov E.V., Balanova Yu.A. Dyslipidemia and its relationship with chronic non-communicable diseases (according to the MERIDIAN-RO study). *Medicinskij Sovet*. 2015;12:104-10. (In Russ.) [Филиппов Е.В., Баланова Ю.А. Дислипидемии и их связь с хроническими неинфекционными заболеваниями (по данным исследования МЕРИДИАН-РО). *Медицинский Совет*. 2015;12:104-10].
- Metelskaya V.A., Shalnova S.A., Deev A.D. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). *Profilakticheskaya Meditsina*. 2016;19(1):15-23. (In Russ.) [Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая Медицина*. 2016;19(1):15-23]. doi: 10.17116/profmed201619115-23.

## Ограничения исследования

Анализ популяционной атрибутивной фракции ГХС проводится на основании относительных рисков, полученных в зарубежных исследованиях, так как российских популяционных проспективных исследований в масштабах страны в доступной литературе не найдено. В российской популяции относительные риски сердечно-сосудистых событий могут отличаться. Кроме того, ИБС в РФ и понимание этого заболевания, включая коды по МКБ в зарубежных исследованиях, могут отличаться. При появлении данных проспективных исследований на российской популяции достаточной продолжительности целесообразно произвести повторный анализ. ИБС – это гетерогенная группа заболеваний, не все клинические формы которой ассоциированы с ГХС. В силу связанных с относительными рисками ограничений, представленных в исследованиях, и имеющимися статистическими показателями, в анализ включена ИБС в целом.

**Конфликт интересов.** Обработка данных исследования проведена при поддержке компании АО «Санofi Россия» (Москва), что никоим образом не повлияло на результаты и собственное мнение авторов.

**Disclosures.** The processing of the survey data was performed with the support of the Public Company “Sanofi Russia” (Moscow), which in no way affected the results and the authors' own opinion.

- Balanova Yu.A., Deev A.D., Ivanov V.M. The results of the first stage of the epidemiological situation monitoring of arterial hypertension in the Russian Federation (2003-2004), carried out in the framework of the federal target program “Prevention and treatment of hypertension in the Russian Federation”. Moscow: *Meditsina dlya vas*; 2005. (In Russ.) [Баланова Ю.А., Деев А.Д., Иванов В.М., др. Результаты первого этапа мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертензии в РФ (2003-2004), проведенного в рамках Федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в РФ». Москва: Медицина для вас; 2005].
- Shalnova S.A., Deev A.D., Metelskaya V.A. et al. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ESSE-RF Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(4):29-37. (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А. и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2016;15(4):29-37]. doi: 10.15829/1728-8800-2016-4-29-37.
- Hallberg S., Gandra S.R., Fox K.M. et al. Healthcare costs associated with cardiovascular events in patients with hyperlipidemia or prior cardiovascular events: estimates from Swedish population-based register data. *The European Journal of Health Economics*. 2016;17(5):591-601. doi: 10.1007/s10198-015-0702-0.
- Fox K.M., Wang L., Gandra S. R. et al. Clinical and economic burden associated with cardiovascular events among patients with hyperlipidemia: a retrospective cohort study. *BMC cardiovascular disorders*. 2016;16(1):13. doi: 10.1186/s12872-016-0190-x.
- Kontsevaia A.V., Drapkina O.M., Balanova Y.A. et al. Economic Burden of Cardiovascular Diseases in the Russian Federation in 2016. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(2):156-66. (In Russ.) [Концевая А.В., Драпкина О.М., Баланова Ю.А. и соавт. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(2):156-66]. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-156-166.
- Government Decision № 1382 of 19 December 2015 «On the Programme of State guarantees for providing citizens of the Russian Federation with free medical care for 2016» (In Russ.) [Постановление Правительства РФ от 19 декабря 2015 г. № 1382 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2016»].

15. The demographic yearbook of Russia. Statistical handbook. Moscow: Rosstat; 2017. (In Russ.) [Демографический ежегодник России (2017). Статистический сборник. М.: Росстат; 2017].
16. Government Decision N247 of 18.03.2015 "On the approval of the indexation coefficient from 01/04/2015 of social pensions". [cited Jun 15, 2018]. Available from: <http://base.garant.ru/70913974/>. (In Russ.) [Постановление Правительства РФ от 18.03.2015 N 247 «Об утверждении коэффициента индексации с 01.04.2015 социальных пенсий». [цитировано 15.06.2018]. Доступно на: <http://base.garant.ru/70913974/>].
17. WHO Mortality Database [cited Jun 15, 2018]. Available from: [http://www.who.int/healthinfo/mortality\\_data/en/](http://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/).
18. Russian database on fertility and mortality. [cited Jun 15, 2018]. Available from: [http://demogr.nes.ru/ru/demogr\\_indicat/data\\_description](http://demogr.nes.ru/ru/demogr_indicat/data_description). (In Russ.) [Российская база данных по рождаемости и смертности (РосБРС). [цитировано 15.06.2018]. Доступно на: [http://demogr.nes.ru/ru/demogr\\_indicat/data\\_description](http://demogr.nes.ru/ru/demogr_indicat/data_description)].
19. Statistical Bulletin Labor and Employment in Russia. Moscow: Rosstat; 2017. (In Russ.) [Труд и занятость в России (2017). Статистический сборник. Москва: Росстат; 2017].
20. Hall P.S., Edlin R., Kharroubi S. et al. Expected net present value of sample information: From burden to investment. Medical Decision Making. 2012;32(3):E11-E21. doi: 10.1177/0272989X12443010.
21. Government Decision N192/323n/45n/113 of 10 April 2012 "On the approval of the methodology for calculating economic losses from mortality, morbidity and disability of the population" N192/323n/45n/113 "On the approval of the Methodology for calculating economic losses from mortality, morbidity and disability of the population". [cited Mar 02, 2018]. Available from: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70070542/>. (In Russ.) [Приказ МЭР РФ, МЗ и СР РФ, Минфина РФ и Федеральной службы государственной статистики от 10 апреля 2012 г. N 192/323n/45n/113 «Об утверждении Методологии расчета экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения» [цитировано 02.03.2018]. Доступно на: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70070542/>].
22. Gutierrez J., Ramirez G., Rundek T. et al. Statin Therapy in the Prevention of Recurrent Cardiovascular Events. Cochrane Database Syst Rev. 2013(1):909-19. doi: 10.1001/archinternmed.2012.2145.
23. Taylor F., Ward K., Moore T. H. et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease (Review). Cochrane Rev. 2013(1):1. doi: 10.1002/14651858.CD004816.pub4.
24. Conly J., Clement F., Tonelli M., et al. Cost-effectiveness of the use of low- and high-potency statins in people at low cardiovascular risk. CMAJ. 2011;183(16):1189-202. doi: 10.1503/cmaj.101281.
25. Ford E.S., Capewell S. Trends in Total and Low-Density Lipoprotein Cholesterol among U.S. Adults: Contributions of Changes in Dietary Fat Intake and Use of Cholesterol-Lowering Medications. PLoS One. 2013;8(5):1-8. doi: 10.1371/journal.pone.0065228.
26. Guzman-Castillo M., Ahmed R., Hawkins N. et al. The contribution of primary prevention medication and dietary change in coronary mortality reduction in England between 2000 and 2007: a modelling study. BMJ Open. 2015;5(1):e006070. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006070.
27. Wang W., Zhang B. Statins for the prevention of stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2014;9(3):e92388. doi: 10.1371/journal.pone.0092388.
28. Barquera S., Pedroza-Tobias A., Medina C. et al. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Archives of Medical Research. 2015;46(5):328-38. doi: 10.1016/j.arcmed.2015.06.006.
29. Voevoda M.I., Kovalkova N.A., Ragino Yu.I. Prevalence of metabolic syndrome in 25-45-year-old Novosibirsk dwellers. Terapevticheskij Arkhiv. 2016;88(10):51-6. (In Russ.) [Воевода, М. И., Ковалькова, Н. А., Рагино, Ю. И., Травникова, Н. Ю., Денисова Д. В. Распространенность метаболического синдрома у жителей Новосибирска в возрасте от 25 до 45 лет. Терапевтический архив. 2016;88(10):51-6]. doi: 10.17116/terarkh2016881051-56.
30. Zvolinskaya E.Yu., Alexandrov A.A., Deev A.D. Epidemiological Situation With Main Risk Factors of Cardio-Vascular Diseases Among Young Adults in Russian Federation. Kardiologia. 2015;55:1263-69. (In Russ.) [Зволинская Е.Ю., Александров А.А., Деев А.Д. и др. Эпидемиологическая ситуация по основным факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации среди лиц молодого возраста. Кардиология. 2015;55:1263-69]. doi: 10.18565/cardio.2015.12.63-69.
31. Akhmedzhanov N.M., Nebieridze D.V., Safaryan A.S. et al. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO study): Part I. Ration Pharmacother Cardiol. 2015;11(3):253-60. (In Russ.) [Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С. и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): Часть I. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(3):253-60]. doi: 10.20996/1819-6446-2015-11-3-253-260.
32. Rosinger A. Carroll M. D., Lacher D., et al. Trends in Total Cholesterol, Triglycerides, and Low-Density Lipoprotein in US Adults, 1999-2014. JAMA Cardiol. 2016;2(3):339-41. doi: 10.1001/jamacardio.2016.4396.
33. Eriksson M., Forslund A.S., Jansson J.H., et al. Greater decreases in cholesterol levels among individuals with high cardiovascular risk than among the general population: The northern Sweden MONICA study 1994 to 2014. Eur Heart J. 2016;37(25):1985-92. doi: 10.1093/eurheartj/ehw052.
34. Chan T., Dabin B., Hyun K., et al. Falling cholesterol trend at acute coronary syndrome presentation is strongly related to statin use for secondary prevention. Elsevier Ireland Ltd; 2016;212:192-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.038.
35. McAloon C.J., Boylan L.M., Hamborg T., et al. The changing face of cardiovascular disease 2000-2012: An analysis of the world health organisation global health estimates data. Int J Cardiol. 2016;224:256-64. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.09.026.
36. Jousilahti P., Vartiainen E., Pekkanen J. et al. Serum Cholesterol Distribution and Coronary Heart Disease Risk: Observations and Predictions Among Middle-aged Population in Eastern Finland. Circulation. 1998;97(11):1087-94. 37. doi: 10.1161/01.CIR.97.11.1087.
37. Norman R., Bradshaw D., Steyn K., et al. Estimating the burden of disease attributable to high cholesterol in South Africa in 2000. S Afr Med J. 2007;97(8):708-15.
38. Capewell S., Morrison C.E., McMurray J.J. Contribution of modern cardiovascular treatment and risk factor changes to the decline in coronary heart disease mortality in Scotland between 1975 and 1994. Heart. 1999;81:380-6. doi: 10.1136/hrt.81.4.380.
39. Iversen A., Jensen J.S., Scharling H. et al. Hypercholesterolaemia and risk of coronary heart disease in the elderly: Impact of age. The Copenhagen City Heart Study. Eur J Intern Med. 2009;20(2):139-44. doi: 10.1016/j.ejim.2008.06.003.
40. Blackburn D.F., Dobson R.T., Blackburn J.L., et al. Cardiovascular morbidity associated with nonadherence to statin therapy. Pharmacotherapy. 2005;25(8):1035-43. doi: 10.1592/phco.2005.25.8.1035.
41. Foody J.M., Joyce A.T., Rudolph A.E., et al. Cardiovascular outcomes among patients newly initiating atorvastatin or simvastatin therapy: A large database analysis of managed care plans in the United States. Clin Ther. 2008;30(1):195-205. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.01.003.
42. Wei L., Wang J., Thompson P., et al. Adherence to statin treatment and readmission of patients after myocardial infarction: a six year follow up study. Heart. 2002;88(3):229-33. doi: 10.1136/heart.88.3.229.
43. Puneekar R.S., Fox K.M., Richhariya A., et al. Burden of First and Recurrent Cardiovascular Events among Patients with Hyperlipidemia. Clin Cardiol. 2015;38(8):483-91. doi: 10.1002/clc.22428.
44. Gouveia M., Borges M., Augusto M. et al. Cost and Burden Of Hypercholesterolemia In Portugal. Value Heal. 2014;17(7):A339. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.668.
45. Müller-Nordhorn J., Englert H., Wegscheider K., et al. Productivity loss as a major component of disease-related costs in patients with hypercholesterolemia in Germany. Clin Res Cardiol. 2008;97(3):152-9. doi: 10.1007/s00392-007-0602-0.

*About the Authors:*

**Anna V. Kontsevaya** – MD, PhD, Deputy Director for Scientific and Analytical Work, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Yulia A. Balanova** – MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Economic Analysis of Epidemiological Research and Preventive Technologies, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Asia E. Imaeva** – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Mihail B. Khudyakov** – Leading Engineer, Laboratory of Economic Analysis of Epidemiological Research and Preventive Technologies, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

**Oleg I. Karpov** – MD, PhD, Professor, Head of Health Economics and Outcomes Research Group, Public Company "Sanofi Russia"

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

*Сведения об авторах:*

**Концевая Анна Васильевна** – д.м.н., первый зам. директора по научной и аналитической работе, НМИЦ ПМ

**Баланова Юлия Андреевна** – к.м.н., в.н.с., лаборатория экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий, отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

**Имаева Асия Эмверовна** – к.м.н., с.н.с., отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

**Худяков Михаил Борисович** – ведущий инженер, лаборатория экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий, отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦ ПМ

**Карпов Олег Ильич** – д.м.н., профессор, руководитель группы по экономике здравоохранения, АО «Санофи Россия»

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



# Сравнительная фармакоэпидемиологическая оценка назначения антигипертензивных препаратов в амбулаторной практике г. Курска и г. Кишинева

Сергей Владимирович Поветкин<sup>1\*</sup>, Оксана Васильевна Левашова<sup>1</sup>, Виктор Иванович Гикавый<sup>2</sup>, Николай Георгиевич Бачински<sup>2</sup>, Лилия Александровна Подгурски<sup>2</sup>, Лучия Михайловна Цуркан<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Курский государственный медицинский университет  
Россия, 305041, Курск, ул. Карла Маркса, 3

<sup>2</sup> Государственный университет медицины и фармации им. Н. Тестемицану  
Республика Молдова 2004, Кишинэу, проспект Штефан чел Маре ши Сфынт, 165

**Цель.** Изучить структуру врачебных назначений антигипертензивных средств больным с артериальной гипертензией (АГ) в амбулаторной практике Курска (Россия) и Кишинева (Республика Молдова).

**Материал и методы.** С октября 2015 г. по февраль 2016 г. проводилось анкетирование врачей медицинских организаций Курска и Кишинева как одномоментное описательное исследование. Анкеты включали вопросы по фармакоэпидемиологическим аспектам назначения антигипертензивных средств. Общее число респондентов составило 218, из них – 106 (26 кардиологов и 80 терапевтов) в Курске, и 112 (28 кардиологов и 84 терапевта) в Кишиневе.

**Результаты.** В практической деятельности врачей Курска для лечения больных с АГ чаще всего использовались бета-адреноблокаторы (БАБ), несколько реже – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), затем диуретики. Доля блокаторов кальциевых каналов (БКК) и антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА) была невелика – 8,8 и 5,2%, соответственно. В Кишиневе врачи отдавали предпочтение ИАПФ, затем диуретикам и БАБ. Частота назначения БКК была практически идентична таковой у АРА – 13,7 и 13,6%, соответственно. Дополнительные антигипертензивные средства, включавшие препараты центрального действия и альфа-адреноблокаторы, использовались редко как в Кишиневе, так и в Курске (1,3% и 1,6%, соответственно). Врачи Кишинева при проведении комбинированной фармакотерапии отдавали приоритет свободным сочетаниям антигипертензивных препаратов (64,4%), фиксированные комбинации использовали в 26,7% случаев. В Курске соотношение указанных вариантов комбинированной терапии было 53,5% и 34,1%, соответственно. Среди фармацевтических компаний, препаратам которых отдавали предпочтение доктора в Курске и в Кишиневе, лидирующие позиции занимали КРКА (38,0% и 25,4%, соответственно), Геден Рихтер (13,5% и 28,7%, соответственно) и Берлин-Хеми (26,7 и 15,6%, соответственно).

**Заключение.** Приоритетными классами в структуре назначения антигипертензивных средств по данным анкетирования врачей Курска и Кишинева являлись ИАПФ, диуретики, БАБ. В условиях фармацевтического рынка Кишинева доктора чаще (по сравнению с докторами из Курска) использовали АРА и БКК. Основная доля врачебных назначений в Курске и Кишиневе, рассматриваемая как в отношении групп антигипертензивных средств, так и отдельных представителей каждой группы препаратов, соответствует действующим рекомендациям по фармакотерапии больных АГ.

**Ключевые слова:** фармакоэпидемиология, антигипертензивные средства.

**Для цитирования:** Поветкин С.В., Левашова О.В., Гикавый В.И., Бачински Н.Г., Подгурски Л.А., Цуркан Л.М. Сравнительная фармакоэпидемиологическая оценка назначения антигипертензивных препаратов в амбулаторной практике г. Курска и г. Кишинева. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(3):402-407. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-402-407

## Comparative Pharmacoepidemiological Assessment of Antihypertensive Drugs Prescription in Outpatient Practice in Kursk and Chisinau

Sergey V. Povetkin<sup>1\*</sup>, Oxana V. Levashova<sup>1</sup>, Victor I. Ghicavi<sup>2</sup>, Nicolae G. Batchinski<sup>2</sup>, Lilia A. Pjdgurschi<sup>2</sup>, Lucia M. Turcan<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kursk State Medical University. Karla Marx ul., 3, Kursk, 305041 Russia.

<sup>2</sup> «Nicolae Testemitanu» State University of Medicine and Pharmacy  
165, Stefan cel Mare si Sfant, Bd., MD-2004, Chisinau, Republic of Moldova

**Aim.** To study the structure of medical prescriptions of antihypertensive agents for patients with arterial hypertension (HT) in the outpatient practice of Kursk (Russia) and Chisinau (Republic of Moldova).

**Material and methods.** The questioning of doctors of medical organizations in Kursk and Chisinau was carried out as a one-stage descriptive study from October 2015 to February 2016. The questionnaires included questions on the pharmacoepidemiological aspects of prescribing antihypertensive drugs. Total number of respondents was 218, of them – 106 (26 cardiologists and 80 therapists) in Kursk and 112 (28 cardiologists and 84 therapists) in Chisinau.

**Results.** In the real practice for HT treatment doctors in Kursk used more often beta-adrenoblockers (BAB), somewhat less often – angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, then diuretics. The shares of calcium channels blockers (CCB) and angiotensin II receptors blockers (ARB) were small – 8.8 and 5.2%, respectively. In Chisinau doctors gave preference to ACE inhibitors, then diuretics and BAB. Frequency of CCB prescriptions was almost identical to that of ARA – 13.7 and 13.6%, respectively. The additional antihypertensives, including central action drugs and alpha-adrenoblockers, were used rarely in both Chisinau and Kursk (1.3 and 1.6%, respectively). Doctors of Chisinau, when carrying out combined pharmacotherapy, gave priority to free combinations of antihypertensive drugs (64.4%), fixed combinations were used in 26.7% of cases. In Kursk, the ratio of these specified tactics of combined therapy was 53.5 and 34.1%, respectively. Among the pharmaceutical companies whose medicines were preferred by doctors in Kursk and in Chisinau, the leading positions were taken by KRKA (38.0 and 25.4%, respectively), Gideon Richter (13.5 and 28.7%, respectively) and Berlin-Chemie (26.7 and 15.6%, respectively).

**Conclusion.** ACE inhibitors, diuretics, BAB were priority classes in the prescribing antihypertensive drugs according to survey of doctors in Kursk and Chisinau. In the conditions of the existing pharmaceutical market of Chisinau doctors used ARB and CCB more often than doctors from Kursk. The

main share of doctor's prescriptions in Kursk and Chisinau, considered both for group of antihypertensive drugs, and for certain representatives of each group of drugs, corresponds to the current recommendations on the pharmacotherapy of patients with HT.

**Keywords:** pharmacoepidemiology, antihypertensive drugs.

**For citation:** Povetkin S.V., Levashova O.V., Ghicavii V.I., Batchinschi N.G., Pjdgurschi L.A., Turcan L.M. Comparative Pharmacoepidemiological Assessment of Antihypertensive Drugs Prescription in Outpatient Practice in Kursk and Chisinau. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(3):402-407. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-402-407

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): clinfarm@kursknet.ru

Received / Поступила: 23.12.2017

Accepted / Принята в печать: 23.01.2018

Одной из важных проблем здравоохранения является рациональное использование лекарств. Это особенно актуально в отношении медико-социально значимых заболеваний, к числу которых относится артериальная гипертензия (АГ). Имеющиеся в настоящее время данные доказательной медицины и знания в области клинической фармакологии позволяют определить основные принципы правильного выбора и оценки использования лекарственных препаратов при указанной патологии, что способствует оптимизации рационального применения лекарственных средств, сокращает расходы на лечение, повышает его безопасность. Одним из методов мониторингирования использования лекарственных средств (ЛС) и оптимизации фармакотерапии являются фармакоэпидемиологические исследования, позволяющие оценить структуру врачебных назначений лекарственных препаратов, применяемых у больных с исследуемой патологией. Важным также является проведение анализа на соответствие фактически используемых ЛС национальным и международным рекомендациям по диагностике и лечению изучаемых заболеваний. Это позволяет выявить определенные недостатки (при их наличии) в использовании ЛС и дать рекомендации по оптимизации назначения препаратов. [1-4]. Важным направлением научных исследований является проведение фармакоэпидемиологических сравнений, позволяющих оценить особенности фармакотерапии больных с АГ в различных регионах и странах.

Цель: изучить структуру врачебных назначений антигипертензивных средств больным АГ в амбулаторной практике г. Курска (Российская Федерация) и г. Кишинева (Республика Молдова).

## Материал и методы

Для оценки структуры назначения различных групп антигипертензивных средств проводилось анкетирование врачей медицинских организаций Курска и Кишинева в период с октября 2015 г. по февраль 2016 г. как одномоментное описательное исследование.

Каждый врач получал набор анкет, включавших общую информацию о респондентах и перечень во-

просов, направленных на выяснение ряда фармакоэпидемиологических аспектов использования антигипертензивных препаратов:

- специальность (кардиолог, терапевт);
- место работы (стационар, поликлиника);
- стаж работы;
- частота использования основных групп антигипертензивных средств;
- частота назначения отдельных представителей каждой группы у больных с артериальной гипертензией;
- приоритетность использования моно- и комбинированной терапии у больных с артериальной гипертензией;
- частота использования свободных или фиксированных комбинаций ЛС при комплексной фармакотерапии;
- соответствие ступени фармакотерапии и степени АГ;
- перечень фармацевтических компаний, продукция которых является наиболее востребованной.

Общее число опрошенных врачей составило 218, из них 106 (26 кардиологов и 80 терапевтов) – в Курске и 112 (28 кардиологов и 84 терапевта) – в Кишинева. Распределение респондентов по месту работы было следующим: в Курске 78 (73,6%) и 28 (26,4%) врачей работали, соответственно, в амбулаторных и стационарных учреждениях, а в Кишинева – 65 (58,0%) и 47 (42,0%), соответственно. Средний стаж работы у врачей Кишинева составил  $20,2 \pm 10,1$  лет, у коллег из Курска –  $14,0 (5,0-28,0)$  лет.

Статистическую обработку данных производили с помощью методов параметрической и непараметрической статистики [5, 6]. При сравнении дискретных величин в системе четырехпольных таблиц с помощью критерия  $\chi^2$  последний оценивали с коррекцией на непрерывность по Йетсу. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего  $p < 0,05$ . Результаты (для абсолютных количественных параметров) представлены в виде  $M \pm SD$  и медианы с интерквартильным размахом (в зависимости от характера распределения данных); относительные показатели выражены в процентах.

Исследование выполнено в рамках договора о научно-практическом сотрудничестве между ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России и ОУ Государственный Университет Медицины и Фармации им. Н. Тестемицану (Республика Молдова).

## Результаты

Анализ общих характеристик включенных в исследование врачей показал, что среди респондентов Курска имело место статистически значимое ( $p < 0,05$ ) преобладание специалистов, работавших в поликлинических учреждениях, причем, это обеспечивалось за счет преобладающей ( $p < 0,05$ ) части терапевтов (68 врачей в поликлинике и 12 – в стационаре) по сравнению с аналогичным распределением врачей-терапевтов в Кишиневе (56 и 28 врачей, соответственно). Преобладание ( $p < 0,01$ ) среднего стажа работы у всех респондентов Кишинева по сравнению с коллегами из Курска обеспечивалось за счет различия сроков работы по специальности врачей-терапевтов:  $19,9 \pm 10,2$  и  $12,5$  (4,5-26,5) лет, соответственно. Статистически значимых различий между исследуемыми регионами по стажу и месту работы врачей-кардиологов выявлено не было.

Результаты проведенного исследования показали, что у врачей Курска и Кишинева имеются определенные отличия в приоритетности выбора основных групп гипотензивных средств (табл. 1). Так, в практической деятельности врачей Курска чаще всего для лечения больных с АГ использовались бета-адреноблокаторы (БАБ), несколько реже – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), затем диуретики. Доля блокаторов кальциевых каналов (БКК) и антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА) была невелика – 8,8 и 5,2%, соответственно. В Кишиневе врачи

**Table 1. Frequency of prescription of antihypertensive drugs by doctors of medical organizations in Kursk and Chisinau**

**Таблица 1. Структура назначения различных классов антигипертензивных средств врачами медицинских организаций Курска и Кишинева**

Группа препаратов	Курск	Кишинев
ИАПФ, %	29,3	28,0
АРА, %	5,2	13,6
БАБ, %	33,7	20,4
БКК, %	8,8	13,7
Диуретики, %	21,4	23,0
Дополнительные ЛС, %	1,6	1,3
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина, БАБ – бета-адреноблокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов, ЛС – лекарственные средства		

в первую очередь отдавали предпочтение ИАПФ, затем – диуретикам и БАБ. Частота назначения БКК была практически идентична таковой у АРА – 13,7% и 13,6%, соответственно. Дополнительные антигипертензивные средства, включавшие препараты центрального действия и альфа-адреноблокаторы (ААБ), использовались редко как в Кишиневе, так и в Курске (1,3% и 1,6%, соответственно).

Рассмотрение структуры назначения отдельных представителей в каждой группе антигипертензивных препаратов выявило следующие особенности (табл. 2). Лидерами в группе БАБ были бисопролол и метопролол в условиях фармацевтического рынка Курска и Кишинева. Последующие два места занимали небиволол и атенолол.

Приоритетность выбора ИАПФ различались в рассматриваемых регионах: в Курске треть назначений приходилась на эналаприл, пятая часть на лизиноприл, далее следовали периндоприл, рамиприл и каптоприл. В Кишиневе врачи отдавали предпочтение рамиприлу и лизиноприлу (28,9% и 28,5%, соответственно), затем практически с одинаковой частотой следовали каптоприл и эналаприл (18,9% и 18,2%, соответственно). Периндоприл использовался нечасто (4,9%).

Ведущими препаратами из группы АРА у курских врачей были валсартан (40,9%) и лозартан (39,1%). Значительно реже назначали телмисартан (10,9%), ирбесартан (5,5%) и кандесартан (3,6%). В практике врачей Кишинева из числа АРА лидером был лозартан (61,8%), второе место принадлежало валсартану (33,2%), остальные препараты данной группы занимали 5% назначений.

Как в Курске, так и в Кишиневе среди БКК ведущее место принадлежало амлодипину (59,6% и 61,8%, соответственно). Нифедипин, верапамил и дилтиазем использовались примерно с одинаковой частотой.

Из числа диуретиков практически с равной частотой врачи Курска и Кишинева назначали индапамид (35,2% и 35,7% соответственно) и торасемид (13,4% и 12,7%, соответственно). Второе место среди диуретиков в Курском регионе занимал гидрохлортиазид (28,8%), в то время как в Кишиневе – спиронолактон (26,8%). Достаточно существенные различия также были в отношении фуросемида: в Курске – 6,1%, в Кишиневе – 16,5%.

Представители дополнительных групп гипотензивных средств по своей структуре назначений различались в Курске и Кишиневе. Метилдопу и клонидин врачи Кишинева использовали почти с одинаковой частотой (20,0% и 17,5%, соответственно), а в Курске указанные препараты были мало востребованы (5,9% и 0%, соответственно). Лидером назначений был моксонидин (82,3% в Курске и 52,5% в Кишиневе). Альфа-адреноблокаторы в обоих регионах назначали

**Table 2. Frequency of prescription of the most popular anti-hypertensive agents of various groups by doctors in Kursk and Chisinau**

**Таблица 2. Структура назначения врачами медицинских организаций Курска и Кишинева отдельных (наиболее востребованных) представителей различных классов антигипертензивных средств**

Группа	Препараты	Курск	Кишинев
БАБ, %	Бисопролол	50,5	45,7
	Метопролол	32,4	29,2
	Атенолол	7,6	7,7
	Небиволол	5,7	8,1
БКК, %	Амлодипин	59,6	61,8
	Нифедипин	13,8	11,3
	Верапамил	14,9	10,7
	Дилтиазем	9,6	13,4
ИАПФ, %	Эналаприл	33,3	18,2
	Каптоприл	9,6	18,9
	Лизиноприл	20,1	28,5
	Периндоприл	16,7	4,9
	Рамиприл	14,1	28,9
АРА, %	Лозартан	39,1	61,8
	Валсартан	40,9	33,2
	Телмисартан	10,9	1,25
	Ирбесартан	5,5	2,5
	Кандесартан	3,6	1,25
Диуретики, %	Гидрохлортиазид	28,8	8,3
	Индапамид	35,2	35,7
	Торасемид	13,4	12,7
	Фуросемид	6,1	16,5
	Спиронолактон	16,5	26,8
Дополнительные ЛС, %	Моксонидин	82,3	52,5
	Клонидин	0	17,5
	Метилдопа	5,9	20,0
	Доксазозин	11,8	10,0

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина, БАБ – бета-адреноблокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов, ЛС – лекарственные средства

практически с равной частотой (11,8% в Курске и 10,0% в Кишиневе).

Среди фармацевтических компаний, препаратам которых отдавали предпочтение доктора в Курске и в Кишиневе, лидирующие позиции занимали КРКА (Словения; 38,0% и 25,4%, соответственно), Гедеон Рихтер (Венгрия; 13,5% и 28,7%, соответственно) и Берлин-Хеми (Германия; 26,7 и 15,6%, соответственно).

По частоте выбора определенных ступеней антигипертензивной фармакотерапии (I ступень – монотерапия, II ступень – сочетание 2-х препаратов, III ступень – сочетание 3-х препаратов, IV ступень – сочетание 4-х препаратов) в зависимости от степени АГ, значимых различий между сравниваемыми регионами выявлено не было (табл. 3).

Врачи Кишинева при проведении комбинированной фармакотерапии отдавали приоритет свободным сочетаниям гипотензивных препаратов (64,4%), фиксированные комбинации использовали в 26,7% случаев. В Курском регионе соотношение указанных тактик сочетанной терапии было следующим: 53,5% и 34,1%, соответственно. Сочетание монокомпонентных препаратов с фиксированными комбинациями использовали в 8,9% случаев в Кишиневе и в 12,4% – в Курске.

## Обсуждение

Наиболее востребованными группами антигипертензивных средств как у врачей Курска, так и Кишинева были БАБ, ИАПФ и диуретики. При этом между регионами существенных различий по частоте назначения ИАПФ и диуретиков не отмечалось, а БАБ значительно чаще использовали курские доктора. БКК и АРА практически в равной степени применялись в условиях Кишинева, в то время как врачи Курска назначали данные классы препаратов значительно реже.

Полученные данные в достаточной степени соответствовали результатам исследования «ПИФАГОР IV» [1], отражающим ситуацию в целом по многим регионам России: основу врачебных назначений больным с АГ составляли пять основных рекомендованных классов: ИАПФ (доля 24,2%), БАБ (18,9%), диуретики (18,9%), БКК (17,4%) и АРА II (16%), суммарная доля которых достигала 95,4%. Доли дополнительных групп составляли: препараты центрального действия – 3,4%, ААБ – 1,2%. В наибольшей степени указанным количественным характеристикам соответствовали данные, полученные при анкетировании врачей г. Кишинева. Результаты нашей работы также были близки к данным, полученным в фармакоэпидемиологических исследованиях, выполненных в ряде регионов России [3, 7-9].

Среди БАБ препаратами выбора в обоих регионах были кардиоселективные средства – бисопролол и метопролол. Из числа БКК лидером был длительно действующий амлодипин, хотя и короткодействующий нифедипин врачи Курска и Кишинева назначали достаточно часто (13,8% и 11,3%, соответственно). В обоих регионах недигидропиридиновые БКК (верапамил, дилтиазем) занимали равные доли в структуре назначений (24,5% в Курске, 24,1% в Кишиневе).



**Table 3. Choice of stages of antihypertensive pharmacotherapy depending on the degree of hypertension by physicians in Kursk and Chisinau**

**Таблица 3. Выбор врачами медицинских организаций Курска и Кишинева ступеней антигипертензивной фармакотерапии в зависимости от степени АГ**

Степень АГ	Регион	1 степень (%)	2 степень (%)	3 степень (%)	4 степень (%)
1 степень	Курск	82,6	17,4	0	0
	Кишинев	86,4	12,8	0,8	0
2 степень	Курск	19,3	66,7	14,0	0
	Кишинев	21,2	65,5	13,3	0
3 степень	Курск	0	30,5	52,6	16,9
	Кишинев	0	38,7	46,6	14,7

АГ – артериальная гипертония

Среди конкретных ИАПФ врачи Курска значительно чаще использовали эналаприл, в то время как в Кишиневе лидером назначений был рамиприл. В обоих регионах второе место занимал лизиноприл. Далее по частоте назначений следовали периндоприл и рамиприл в Курске, а в Кишиневе – каптоприл и эналаприл. Из числа АРА лозартан и валсартан занимали подавляющую долю назначений: 80% в Курском регионе и 95% в Кишиневе. Полученные в нашем исследовании данные по приоритетности выбора отдельных представителей различных классов гипотензивных средств совпадали с результатами ранее выполненных работ [3, 7, 9].

Совпадение по частоте использования препаратов из группы диуретиков в обоих регионах касалось индапамида и торасемида. В отношении других мочегонных средств имела место достаточная вариабельность назначений: среди врачей Курска приоритетом пользовался гидрохлортиазид, а у врачей Кишинева – спиронолактон и фуросемид. Очевидно, спиронолактон назначался, исходя из патогенетических механизмов вовлечения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитие и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии с целью уменьшения проявлений вторичного гиперальдостеронизма, ответственного за ремоделирование миокарда, эндотелиальной дисфункции, гемодинамических и электролитных нарушений, опасности развития аритмий и внезапной смерти [7, 10-12]. Кроме того, фактором, обуславливающим указанные различия в тактике применения ряда ЛС, в частности, из группы диуретиков, может быть различие между исследуемыми регионами по количеству респондентов, работающих в различных подразделениях медицинских организаций, а именно – преобладание среди врачей Кишинева сотрудников стационаров, в то время как большая часть опрошенных врачей Курска работали в поликлиниках. Следует также учитывать тот факт, что стаж работы по специ-

альности был статистически значимо больше у врачей Кишинева.

Среди дополнительных групп антигипертензивных препаратов различия касались метилдопы и клонидина, применявшихся практически с равной частотой в Кишиневе, в то время как в Курске клонидин не использовался, а доля метилдопы составляла менее 6%. По литературным данным определенные различия структуры назначения гипотензивных препаратов имеются между различными регионами России и отдельными странами СНГ [1, 3, 7, 8, 13].

Частота использования различных ступеней антигипертензивной терапии у больных с различной степенью АГ концептуально совпадала в обоих рассматриваемых регионах. Врачи Кишинева, в отличие от курских коллег, несколько чаще использовали для комплексной фармакотерапии свободные сочетания препаратов. Частота использования комбинированной антигипертензивной терапии в условиях Курска и Кишинева была аналогична данным других исследователей, за исключением более низкого уровня использования фиксированных комбинаций лекарственных средств по сравнению с аналогичным показателем, полученным в исследовании «ПИФАГОР IV» [1, 2, 7, 8]. Врачи обоих регионов отдавали предпочтение продукции фармацевтических компаний, производящих генерические лекарственные средства.

## Заключение

Приоритетными классами в структуре назначения гипотензивных средств по данным анкетирования врачей Курска и Кишинева являлись ИАПФ, диуретики, БАБ. В условиях фармацевтического рынка Кишинева чаще (по сравнению с Курском) использовали АРА и БКК. В обоих регионах сохраняется близкое по частоте применение для плановой терапии короткодействующего нифедипина, а в Кишиневе – достаточно частое использование фуросемида, каптоприла, клонидина. В то же время основная доля врачебных

назначений в Курском и Кишиневском регионах, рассматриваемая как в отношении групп антигипертензивных средств, так и отдельных представителей каждой группы препаратов, соответствует действующим рекомендациям по фармакотерапии больных АГ.

## References / Литература

1. Leonova M.V., Steinberg L.L., Belousov Yu.B. et al. Results of a pharmacoepidemiological research of arterial hypertension PIFAGOR IV: adherence of doctors. Russian Journal of Cardiology. 2015;1:59-66. (In Russ.) [Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и соавт. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV: приверженность врачей. Российский Кардиологический Журнал. 2015;1:59-66]. doi: 10.15829/1560-4071-2015-1-59-66.
2. Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Zagrebelsky A.V., et al.; on Behalf of the Working Groups of the Registries PROFILE and RECVASA. Combined antihypertensive therapy in real clinical practice. Focus on fixed combinations of antihypertensive drugs (According to the data of outpatient registries RECVASA and PROFILE). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(3):323-9. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Загребельный А.В., и др. 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). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(3):323-9]. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-323-329.
3. Gatsura S.V., Gatsura O.A., Golosova A.N. Choice of the initial treatment for mild to moderate arterial hypertension in Moscow primary practice. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(5):505-8. (In Russ.) [Гатура С.В., Гатура О.А., Голосова А.Н. Выбор стартовой терапии для лечения артериальной гипертензии 1-2 степени в московской общетерапевтической практике. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(5):505-8]. doi: 10.20996/1819-6446-2014-10-5-505-508.
4. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. The clinical guidelines. Sistemnye Gipertenzii. 2010;3:5-26. (In Russ.) [Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Системные Гипертензии. 2010;3:5-26].
5. Borovikov V.P., Borovikov I.P. STATISTICA. Statistical analysis and data processing in a Windows. Moscow: Filin; 1998. (In Russ.) [Боровиков В.П., Боровиков И.П. STATISTICA. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. М.: Филин; 1998].
6. Glantz S. Primer of biostatistics. 7th Edition. New York: McGraw-Hill Education / Medical; 2011.
7. Rogova N.V., Korovina E.V., Pervy E.I., Leonova M.V. Assessment of rationality of arterial hypertension pharmacotherapy in medical institutions of Volgograd. Vestnik VolgGMU. 2013;4(48):16-8. (In Russ.) [Рогова Н.В., Коровина Е.В., Первий Е.И., Леонова М.В. Оценка рациональности фармакотерапии артериальной гипертензии в лечебных учреждениях г. Волгограда. Вестник ВолГМУ. 2013;4(48):16-8].

### About the Authors

**Sergey V. Povetkin** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Clinical Pharmacology, Kursk State Medical University  
**Oxana V. Levashova** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Pharmacology, Kursk State Medical University  
**Victor I. Ghicavii** – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of Academy of Sciences of Moldova, Head of Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacology, “Nicolae Testemitanu” State University of Medicine and Pharmacy  
**Nicolae G. Batchinschi** – MD, PhD, Professor, Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacology, “Nicolae Testemitanu” State University of Medicine and Pharmacy  
**Lilia A. Pjdgurschi** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacology, “Nicolae Testemitanu” State University of Medicine and Pharmacy  
**Lucia M. Turcan** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacology, “Nicolae Testemitanu” State University of Medicine and Pharmacy

**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.

8. Kontsevaia A.V., Romanenko T.S., Vygodin V.A., Fitilev S.B. Pharmacoepidemiology and the efficacy of antihypertensive treatment in real-life practice of the cardiology referral clinic. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(1):8-17. (In Russ.) [Концевая А.В., Романенко Т.С., Выгодин В.А., Фитилев С.Б. Фармакоэпидемиология и эффективность антигипертензивной терапии в реальной практике специализированного кардиологического учреждения. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(1):8-17]. doi: 10.20996/1819-6446-2015-11-1-8-17.
9. Shvets G.I., Povetkin S.V. Pharmacoepidemiological aspects of doctor's adherence of Oryol medical institutions to prescriptions of antihypertensive drugs. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2008;4(1):6-9. (In Russ.) [Швец Г.И., Поветкин С.В. Фармакоэпидемиологические аспекты приверженности врачей лечебно-профилактических учреждений Орла назначению антигипертензивных препаратов. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2008;4(1):6-9]. doi: 10.20996/1819-6446-2008-4-1-6-9.
10. Ponomareva A.I., Kompaniets O.G., Linchak R.M. et al. Pharmacoepidemiological study of diuretics in the treatment of arterial hypertension in the outpatient conditions. Sistemnye Gipertenzii. 2014;1(3):48-52. (In Russ.) [Пономарева А.И., Компаниец О.Г., Линчак Р.М. и др. Фармакоэпидемиологическое исследование диуретиков при лечении гипертонической болезни в амбулаторных условиях. Системные Гипертензии. 2014;1(3):48-52].
11. Belovol A.N., Knyazkova P.N. Aldosterone receptor antagonists: clinical pharmacology and therapeutic efficiency in chronic heart failure. Mir Meditsiny i Biologii. 2012;1(32):13-9. (In Russ.) [Беловол А.Н., Князькова П.Н. Антагонисты альдостероновых рецепторов: клиническая фармакология и терапевтическая эффективность при хронической сердечной недостаточности. Мир Медицины и Биологии. 2012;1(32):13-9].
12. Caraus A., Bitca A. Aldosterone antagonists - new perspectives in the treatment of arterial hypertension. Buletinul Academiei de Stiinte a Moldovei. 2010;2(25):35-41. (In Romans) [Cărauş A., Bîtcă A. Antagonistii aldosteronului - perspective noi în tratamentul hipertensiunii arteriale severe. Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. 2010;2(25):35-41].
13. Dzhumagulova A.S., Romanova T.A., Polupanov A.G. Pharmacoepidemiology of arterial hypertension in the Kyrgyz republic (according to the international research "INTEREPID"). Vestnik KRSU. 2016;14(4):67-70. (In Russ.) [Джумагулова А.С., Романова Т.А., Полупанов А.Г. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии в Кыргызской республике (по данным международного исследования "ИНТЕРЭПИД"). Вестник КРСУ. 2016;14(4):67-70].

### Сведения об авторах

**Поветкин Сергей Владимирович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии, Курский государственный медицинский университет  
**Левашова Оксана Васильевна** – к.м.н., доцент, кафедра клинической фармакологии, Курский государственный медицинский университет  
**Гикавий Виктор Иванович** – д.м.н., профессор, член-корреспондент Академии Наук Республики Молдова, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, Государственный Университет Медицины и Фармации им. Николая Тестемицану, Республика Молдова  
**Бачински Николай Георгиевич** – д.м.н., профессор, кафедра фармакологии и клинической фармакологии, Государственный Университет Медицины и Фармации им. Николая Тестемицану, Республика Молдова  
**Подгурски Лилия Александровна** – к.м.н., доцент, кафедра фармакологии и клинической фармакологии, Государственный Университет Медицины и Фармации им. Николая Тестемицану, Республика Молдова  
**Цуркан Лучия Михайловна** – к.м.н., доцент, кафедра фармакологии и клинической фармакологии, Государственный Университет Медицины и Фармации им. Николая Тестемицану, Республика Молдова

# СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

## Приверженность к лечению и качество жизни больных стабильной ишемической болезнью сердца при лечении никорандилом: взаимосвязь и взаимовлияние (по результатам наблюдательного исследования НИКЕЯ)

Сергей Юрьевич Марцевич<sup>1</sup>, Юлия Владимировна Лукина<sup>1\*</sup>,  
Наталья Петровна Кутишенко<sup>1</sup>, Виктория Петровна Воронина<sup>1</sup>,  
Ольга Викторовна Лерман<sup>1</sup>, Олег Владимирович Гайсенко<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  
Россия, 101000, Москва, Петроверигский пер., 10

<sup>2</sup> Объединенная больница с поликлиникой, Управление делами Президента Российской Федерации  
Россия, 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  
Россия, 426034, Республика Удмуртия, Ижевск, ул. Коммунаров, 281

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>14</sup> Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова  
Россия, 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., Дабижа В.Г.,  
Ренко И.Е., Соин И.А.

**Цель.** Оценить показатели качества жизни (КЖ) и их динамику у пациентов со стабильной ИБС в зависимости от приверженности больных к терапии никорандилом, изучить связь показателей КЖ и приверженности при лечении никорандилом.

**Материал и методы.** В наблюдательную программу НИКЕЯ было включено 590 пациентов со стенокардией напряжения. Для оценки КЖ применялся Сиэтлский опросник (Seattle Angina Questionnaire, SAQ), который пациенты заполняли во время визита включения (В0) и через 3 мес наблюдения (В3). Потенциальная и фактическая приверженность к терапии оценивалась при врачебных опросах во время визитов В0, В1 (1 мес наблюдения) и В3. Во время визита В0 417 из 590 включенных в исследование пациентов заполнили SAQ (отклик 71%), на визит В3 пришли 552 пациента, из которых заполнили SAQ 454 человека (отклик 82%). По результатам врачебного опроса потенциальная приверженность (визит В0) была определена у всех 590 пациентов, фактическая приверженность к приему никорандила (визиты В1 и В3) – у 552 пришедших на визиты пациентов. В соответствии со степенью приверженности больных к врачебным рекомендациям все пациенты распределились в 3 группы: 1) приверженные к лечению (принимавшие никорандил в течение первых 3 мес), 2) неприверженные (отказавшиеся от приема никорандила), 3) частично неприверженные (начавшие принимать никорандил, но по разным причинам прекратившие прием препарата).

**Результаты.** У всех пациентов, независимо от их приверженности к приему рекомендованного препарата, отмечалось повышение показателей КЖ по всем пяти шкалам опросника SAQ через 3 мес наблюдения. Статистически значимая положительная динамика всех показателей SAQ отмечалась только у приверженных больных ( $p < 0,0001$  – для всех аспектов). Для пациентов с хорошей приверженностью к никорандилу, определенной во время В1, была характерна более тяжелая стенокардия напряжения на начало терапии (по показателям SAQ «стабильность приступов стенокардии» и «частота приступов стенокардии»). Также у этих пациентов был более низкий показатель КЖ «отношение к болезни» и более высокая степень доверия врачу (показатель «удовлетворенность лечением») по сравнению с неприверженными пациентами ( $p < 0,05$ ). У неприверженных пациентов в 2 раза чаще определялась легкая степень стенокардии по показателю SAQ «частота приступов стенокардии» ( $p = 0,03$ ).

**Заключение.** Результаты исследования подтверждают взаимосвязь и взаимовлияние показателей КЖ больных стенокардией напряжения и приверженности к лечению никорандилом. Более низкие показатели КЖ, связанного со здоровьем, а также повышение этих показателей ассоциированы с более высокой приверженностью к терапии никорандилом. С другой стороны, более легкое течение заболевания, низкий уровень доверия лечащему врачу, нежелательные явления нового лекарственного препарата снижают приверженность больных к лечению, что в результате отрицательно сказывается и на показателях КЖ этих пациентов.

**Ключевые слова:** стабильная ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, приверженность к лечению, качество жизни, Сиэтлский опросник, никорандил.

**Для цитирования:** Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Воронина В.П., Лерман О.В., Гайсенек 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. Приверженность к лечению и качество жизни больных стабильной ишемической болезнью сердца при лечении никорандилом: взаимосвязь и взаимовлияние (по результатам наблюдательного исследования НИКЕЯ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(3):409-417. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-409-417

#### **Treatment Adherence and Quality of Life of Patients with Stable Ischemic Heart Disease in Treatment with Nicorandil: Interrelation and Interaction (According to the Results of the Observational Study NIKEA)**

Sergey Yu. Martsevich<sup>1</sup>, Yulia V. Lukina<sup>1\*</sup>, Natalia P. Kutishenko<sup>1</sup>, Viktoria P. Voronina<sup>1</sup>, Olga V. Lerman<sup>1</sup>, Oleg V. Gaisenek<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 prosp. 6, Moscow, 119285 Russia

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

<sup>4</sup> Izhevsk State Medical Academy. Kommunarov 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. Voyno-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. Akkuratova 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. Visokovoltная 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., Zagrebelnyy 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., Gudilin V.A.; **Orel:** Zhuravleva L.L., Lobanova G.N., Luneva M.M.; **Orenburg:** Kondratenko V.Y.; **Rostov-on-Don:** Kalacheva N.M., Kolomatskaia O.E., Dubishcheva N.F., Romadina G.V., Chugunova I.B., Skarzhinskaia 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., Lunusova K.N., Nikitina V.F., Dabizha V.G., Renko I.E., Soin I.A.

**Aim.** To assess quality of life (QoL) and its dynamics during nicorandil treatment in patients with stable ischemic heart disease, to study the relationship of treatment adherence and QoL indicators when treated with nicorandil.

**Material and methods.** Observational program NIKEA included 590 patients with angina pectoris. Seattle Angina Questionnaire (SAQ) was used to assess QoL. Patients completed SAQ at the visit of inclusion (V0) and at the visit after 3 months of observation (V3). Potential and actual adherence to therapy was assessed by medical interviews at visits V0, V1 (1 month of observation) and V3. During the visit V0 417 people (from 590 ones enrolled into the study) completed SAQ (71% response); after 3 months (V3) SAQ was filled in by 454 of 552 people who came to this visit (82% response). According to the results of medical interviews, potential adherence (visit V0) was determined in all 590 patients, actual adherence to nicorandil (visits V1 and V3) was assessed in 552 patients who came to these visits. In accordance with the degree of adherence, all patients were



divided into 3 groups: (1) adherent to treatment (taking nicorandil for the first three months), (2) non-adherent (who refused to take nicorandil), and (3) partially non-adherent (who started nicorandil, but for various reasons stopped taking the drug).

**Results.** In all patients, regardless of their adherence to the recommended drug, there was an increase in QoL according to all five scales of the SAQ after 3 months of follow-up. Statistically significant positive dynamics of all SAQ indicators was found only in adherent patients ( $p < 0.0001$  for all aspects). Patients, who showed good adherence to nicorandil at V1, had more severe angina at the beginning of treatment (according to "Angina Stability" and "Angina Frequency" indicators). These patients also had lower QoL "Disease Perception" score and more confidence in the doctor ("Treatment Satisfaction" score) than non-adherent patients ( $p < 0.05$ ). In non-adherent patients a mild degree of angina was determined 2 times more often according to "Angina Frequency" indicator ( $p = 0.03$ ).

**Conclusion.** The results of the study confirm the interrelation and mutual influence of the QoL indicators and treatment adherence to nicorandil. Effective treatment with nicorandil in patients with lower health-related QoL indicators could increase treatment adherence. On the other hand, the mild degree of angina, the low level of confidence in the treating doctor, the side effects of the new drug reduce medication adherence of patients, which, as a result, negatively affects the QoL of these patients.

**Keywords:** stable ischemic heart disease, angina pectoris, adherence to treatment, quality of life, Seattle Angina Questionnaire, nicorandil.

**For citation:** Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Kutishenko N.P., 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. Treatment Adherence and Quality of Life of Patients with Stable Ischemic Heart Disease in Treatment with Nicorandil: Interrelation and Interaction (According to the Results of the Observational Study NIKEA). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(3):409-417. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-409-417

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

Received / Поступила: 06.06.2018

Accepted / Принята в печать: 09.06.2018

В настоящее время повышение качества жизни (КЖ) пациентов с хроническими заболеваниями, наряду с улучшением прогноза заболевания и жизни, является одной из важнейших задач проводимого лекарственного и немедикаментозного лечения, а также значимым критерием эффективности терапии. В то же время решение этих задач невозможно при неудовлетворительной приверженности больных к выполнению врачебных рекомендаций, в том числе, по приему лекарственных препаратов. Именно по этой причине повышение приверженности к терапии рассматривается как одно из наиболее эффективных средств по улучшению здоровья населения, превосходящее по действенности все существующие в настоящее время методы лечения [1,2].

Проблемы КЖ, связанного со здоровьем (Health Related Quality of Life, HRQoL), и приверженности к лечению объединяет многоаспектность, многофакторность и сложность диагностики. Основным способом оценки КЖ и приверженности к терапии является использование различных опросников – общих и специальных, универсальных (полинозологических) и мононозологических – общим недостатком которых являются относительно невысокие показатели чувствительности и специфичности, невозможность получения абсолютно надежных, хорошо воспроизводимых результатов. Особую актуальность и значимость проблемы HRQoL и приверженности к терапии имеют при хронических заболеваниях, требующих длительного, нередко пожизненного, лечения. В целом ряде исследований была выявлена взаимосвязь между критериями КЖ и показателями приверженности к лечению [3-5]. Так, в публикации Allhadad I.A. и соавт. по ре-

зультатам международного наблюдательного исследования была продемонстрирована ассоциация низкого КЖ пациентов с артериальной гипертензией и их плохой приверженностью к лечению [3]. В работе Perwitasari D.A. и Urbayatun S. также была выявлена положительная корреляция между показателями КЖ и приверженности к медикаментозной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа [4]. Взаимосвязь между приверженностью больных к лечению и их HRQoL была подтверждена и в исследовании греческих авторов [5]. В других исследованиях связи между КЖ и приверженностью к лечению либо не было выявлено [6], либо она была очень слабой, незначительной [7].

В задачи проспективного многоцентрового наблюдательного исследования «НИКЕЯ» (Изучение влияния дополнительной терапии НИКорандилом на течение ишемической болезни сердца у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, получающих стандартную базовую терапию) входила оценка показателей КЖ пациентов со стабильной ИБС и их приверженности к дополнительному приему никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА, Россия). Целью данной работы было обобщенное исследование параметров КЖ больных со стенокардией напряжения и динамики этих показателей в подгруппах пациентов с различной степенью приверженности к врачебным рекомендациям по приему никорандила.

## Материал и методы

Дизайн исследования НИКЕЯ, материалы и методы данной наблюдательной программы, в том числе, применяемые для оценки показателей приверженности и качества жизни пациентов с ИБС, стабильной

стенокардией напряжения, а также методы статистического анализа, подробно были изложены в предыдущих публикациях [8-10].

Сиэтлский опросник – Seattle Angina Questionnaire (SAQ) – позволяет оценить наиболее важные аспекты ИБС: 1) ограничение физической нагрузки (PL\_ФН); 2) стабильность (выраженность) приступов стенокардии (AS\_СТ); 3) частота приступов стенокардии (AF\_ЧСТ); 4) удовлетворенность лечением (TS\_УЛ); 5) отношение пациента к болезни (DP\_ОБ). Качество жизни по каждой из пяти шкал измеряется в процентах от 0% до 100%, где 0% – самый низкий показатель качества жизни, а 100% – наивысший (лучший) [11]. Кроме того, при анализе данных также использовался усредненный показатель SAQ – SAQ summary score (SAQ ср.), представляющий среднее значение всех пяти шкал, и ранжированные показатели SAQ по классификации, предложенной авторами Сиэтлского опросника [12,13].

Согласно протоколу исследования пациенты заполняли SAQ во время визита включения (B0) и через 3 мес наблюдения (B3). Во время визита B0 SAQ заполнили 417 человек из 590 включенных в исследование пациентов (отклик 71%), через 3 мес (B3) опросник SAQ заполнили 454 из 552 человек, пришедших на визит B3 (отклик 82%).

Всем пациентам в дополнение к стандартной антиангинальной терапии во время визита B0 был рекомендован прием препарата никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА, Россия).

Потенциальная приверженность (готовность пациента выполнять врачебные рекомендации по приему никорандила и фактическое выполнение пациентами рекомендаций – фактическая приверженность – оценивалась во время визитов включения (потенциальная приверженность), 1 и 3 мес наблюдения (B0, B1 и B3, соответственно) при врачебных опросах, результаты которых фиксировались в регистрационных картах пациентов-участников исследования. Во время перечисленных визитов проводился опрос пациента о соблюдении рекомендаций и назначений врача с обязательным сбором информации о приеме никорандила; уточнение данных о базовой антиангинальной терапии и сопутствующей терапии за прошедший срок; опрос пациента о нежелательных явлениях (НЯ) и их документирование. По результатам данных опросов потенциальная приверженность (визит B0) была определена у всех 590 пациентов, включенных в наблюдательную программу НИКЕЯ, а фактическая приверженность к приему никорандила (визиты B1 и B3) – у 552 пришедших на данные визиты пациентов.

В соответствии со степенью приверженности больных к врачебным рекомендациям, определенной при врачебных опросах, все пациенты распределились в

три группы: приверженных к лечению (принимавших никорандил в течение первых 3 мес наблюдения, группа 1), неприверженных (отказавшихся от приема никорандила, группа 2), и частично неприверженных (начавших принимать никорандил, но по разным причинам прекратившие прием препарата, группа 3). При использовании некоторых видов статистического анализа последние две подгруппы объединялись в одну – неприверженных пациентов.

Статистический анализ результатов исследования проведен с помощью пакета SPSS Statistics 20.0 (IBM, США). Для описательной статистики количественных данных использованы средние значения и среднеквадратичные отклонения (при нормальном распределении), медианы и интерквартильный размах (при отличном от нормального распределении), для описания качественных данных – доли (проценты). Для аналитической статистики применялись критерий Манна-Уитни (при сравнении количественных показателей в двух подгруппах) или ранговый критерий Крускал-Уоллиса (при сравнении трех подгрупп), критерий  $\chi^2$  Пирсона и точный критерий Фишера (при сравнении качественных показателей), z-критерий для сравнения пропорций. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Во время визита B1 была выполнена оценка фактической приверженности к приему никорандила у 417 больных, заполнивших SAQ при включении в исследование. Оказалось, что к визиту B1 (1 мес наблюдения) 310 человек были привержены рекомендованному лечению никорандилом (74,4%), 90 человек, 21,6% – не привержены (не стали принимать никорандил), а 17 пациентов (4%), начав прием никорандила, по разным причинам прекратили лечение данным препаратом (частично неприверженные).

Из 454 пациентов, заполнивших Сиэтлский опросник во время B3, 305 человек (67,2%) принимали никорандил, 96 (21,1%) сразу отказались от приема препарата, а 53 пациента (11,7%), начав, прекратили его прием за трехмесячный период наблюдения.

Результаты наблюдательной программы НИКЕЯ демонстрируют, что у всех пациентов, принявших участие в исследовании и заполнивших Сиэтлский опросник во время визитов B0 и B3, независимо от их приверженности к приему рекомендованного препарата, отмечалось повышение показателей КЖ по всем пяти шкалам опросника SAQ через 3 мес наблюдения (табл. 1 и 2). Тем не менее, статистически значимая положительная динамика всех показателей SAQ ( $p < 0,0001$  – для всех аспектов) отмечалась только у больных группы 1, которые принимали никорандил в течение 3 мес наблюдения, т.е. у приверженных паци-

**Table 1. Comparison of the initial indicators of Seattle Angina Questionnaire in the study groups of patients (Visit 0)**

**Таблица 1. Сравнение показателей SAQ в исследуемых группах больных в начале исследования (Визит 0)**

Показатели SAQ	Группа 1 (n=310)	Группа 2 (n=90)	Группа 3 (n=17)
ФН (PL), %	54,0±19,2	56,9±15,6	48,0±25,6
СТ (AS), %	52,3±17,5	53,2±18,3	55,4±24,4
ЧСТ (AF), %	49,9±20,2	56,1±17,9*	53,6±19,5
УЛ (TS), %	64,2±18,8	59,0±16,3*	64,3±20,5
ОБ (DP), %	43,5±16,3	47,9±13,4*	45,2±16,6

Данные представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее значение,  $\sigma$  – среднеквадратичное отклонение

\* $p < 0,05$  по сравнению с группой 1

ФН (PL) – ограничение физической нагрузки – Physical limitation; СТ (AS) – стабильность приступов стенокардии – Angina stability; ЧСТ (AF) – частота приступов стенокардии – Angina frequency; УЛ (TS) – удовлетворенность лечением – Treatment satisfaction; ОБ (DP) – отношение к болезни Disease perception, Н – никорандил

**Table 2. Comparison of Seattle Angina Questionnaire in the study groups of patients at 3 months of follow-up (Visit 3)**

**Таблица 2. Сравнение показателей SAQ в исследуемых группах больных через 3 мес наблюдения (Визит 3)**

Показатели SAQ	Группа 1 (n=305)	Группа 2 (n=96)	Группа 3 (n=53)
ФН (PL), %	60,4±18,7	60,8±14,4	53,6±23,3*††
СТ (AS), %	75,5±20,2	68,8±19,9***	71,1±22,5***
ЧСТ (AF), %	68,7±21,2	64,2±17,0**	64,2±24,3**
УЛ (TS), %	72,9±17,3	67,9±17,0*	72,0±21,6**
ОБ (DP), %	55,4±19,1	49,4±19,2*	51,3±22,4

Данные представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее значение,  $\sigma$  – среднеквадратичное отклонение

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,0001$  по сравнению с группой 1; †† $p < 0,01$  по сравнению с группой 2

ФН (PL) – ограничение физической нагрузки – Physical limitation; СТ (AS) – стабильность приступов стенокардии – Angina stability; ЧСТ (AF) – частота приступов стенокардии – Angina frequency; УЛ (TS) – удовлетворенность лечением – Treatment satisfaction; ОБ (DP) – отношение к болезни Disease perception, Н – никорандил

ентов. У больных группы 2, отказавшихся принимать препарат (неприверженные пациенты), было выявлено статистически значимое повышение аспектов СТ ( $p < 0,0001$ ), ЧСТ ( $p = 0,004$ ) и УЛ ( $p < 0,0001$ ) (последнее демонстрирует повышение удовлетворенности лечением и, возможно, рост доверия к лечащему доктору при регулярном наблюдении). У пациентов, начавших принимать никорандил, но прекративших прием препарата за 3 мес наблюдения (частично неприверженные), статистически значимо различались аспекты СТ ( $p = 0,022$ ), ЧСТ ( $p = 0,012$ ) и ОБ ( $p = 0,005$ ) (табл. 1 и 2).

При сравнительном анализе показателей SAQ в группах пациентов с различной приверженностью к приему никорандила (с помощью непараметрического рангового теста Крускала-Уоллиса) отмечалось, что изначально статистически значимые отличия по показателям трех шкал SAQ были выявлены между приверженными и неприверженными (сразу отказавшимися от приема никорандила) пациентами (по данным к визиту В1). Для пациентов, которые в течение

первого мес наблюдения принимали никорандил согласно рекомендациям лечащего врача, было характерно наиболее низкое качество жизни (показатель ОБ(DP),  $p = 0,023$ ) и наибольшее число приступов стенокардии (ЧСТ (AF),  $p = 0,037$ ), а у не приверженных больных был выявлен самый низкий показатель УЛ (TS) ( $p = 0,037$ ), характеризующий удовлетворенность больных лечением (табл. 1).

Во время визита В3 самые низкие показатели по всем шкалам SAQ, кроме ФН (по значению рангов в тесте Крускала-Уоллиса), были выявлены в группе 3 (частично неприверженных больных). Низший показатель ФН через 3 мес наблюдения (В3) был выявлен в группе пациентов, сразу отказавшихся от приема препарата (неприверженных к лечению никорандилом). Наивысшие показатели по шкалам AS/СТ, AF/ЧСТ, УЛ/TS, ОБ/DP отмечались у приверженных к приему никорандила пациентов (табл. 2).

Среди предложенных к настоящему времени методов интерпретации результатов SAQ известен способ

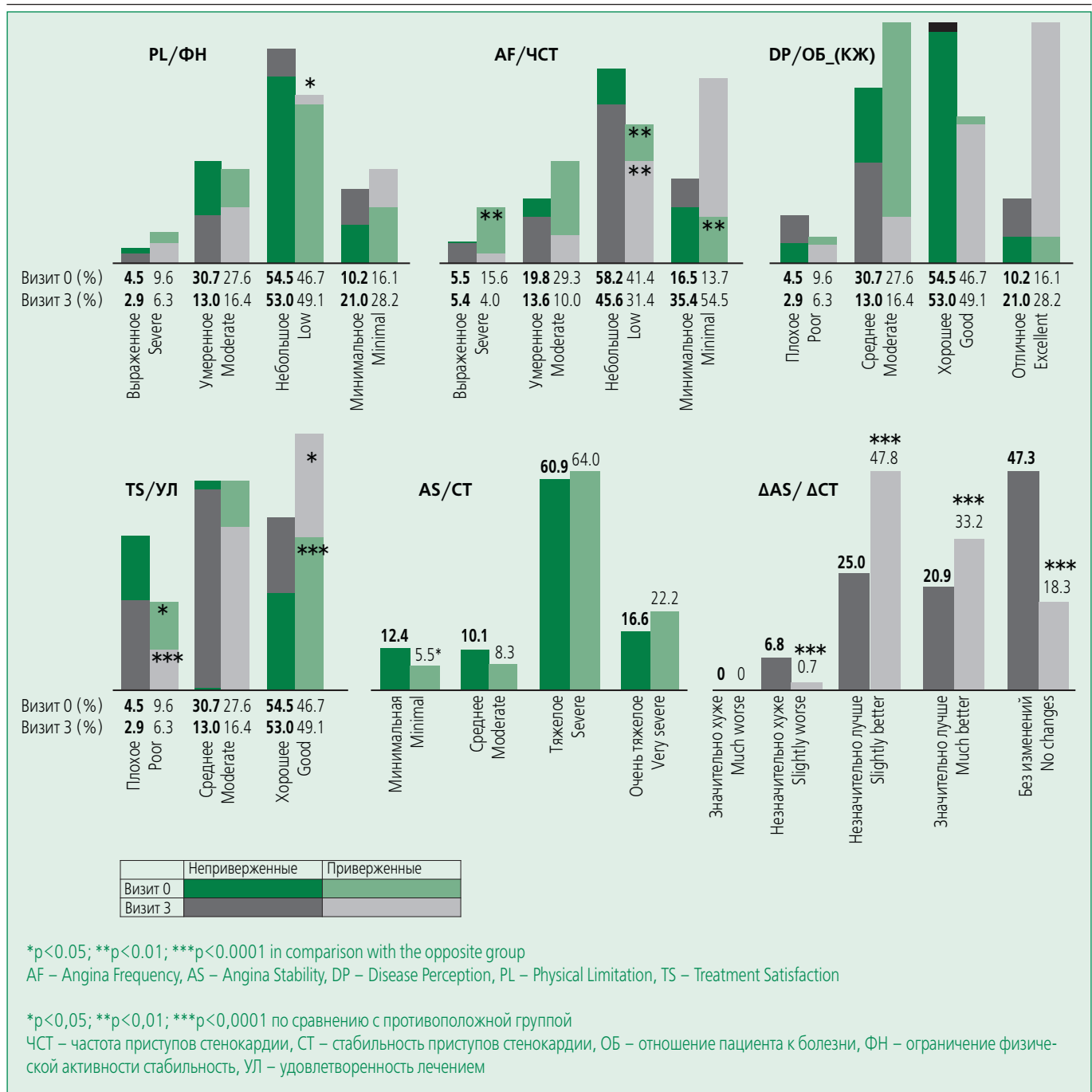


Figure 1. Changes in the ranked indicators for quality of life (Seattle Angina Questionnaire) in adherent and non-adherent for nicorandil patients with stable angina [visits 0 (n=417) and 3 (n=454)]

Рисунок 1. Динамика ранжированных показателей качества жизни по SAQ у приверженных и неприверженных к приему никорандила пациентов со стенокардией напряжения [визиты В0 (n=417) и В3 (n=454)]

ранжирования шкал, о котором упоминалось в нашей предыдущей публикации [9, 12, 13]. Во время визита В0 были выявлены изначальные отличия между приверженными и неприверженными пациентами по ранжированным показателям SAQ. Приверженные к приему никорандила больные значимо чаще были почти или полностью удовлетворены лечением в противоположность неприверженным, чаще отмечавшим неудовлетворение проводимой терапией (УЛ/TS;

$p=0,01$ ). Аспект «отношение к болезни» (ОБ/DP) SAQ, согласно авторской интерпретации, является наиболее точным отражением качества жизни пациентов со стенокардией напряжения. По результатам программы НИКЕЯ во время визита включения у более чем половины пациентов (53,9%), в дальнейшем оказавшихся приверженными к приему никорандила, ранжированный показатель ОБ/DP (качество жизни) был на отметке «среднее». В группе неприверженных



более половины больных (51,1%) отметили «хорошее» качество жизни (по данному аспекту SAQ) ( $p=0,026$ ). Кроме того, по показателю АФ/ЧСТ определялась значимо меньшая частота приступов стенокардии у впоследствии неприверженных больных, а у пациентов, впоследствии оказавшихся приверженными к лечению никорандилом, была выявлена значительно большая частота приступов («выраженная»;  $p=0,007$ ; рис. 1).

Таким образом, можно заключить, что для пациентов, впоследствии оказавшихся приверженными к приему дополнительно назначенного препарата (никорандил), на момент включения в исследование было характерно более тяжелое течение стенокардии напряжения, с более выраженной симптоматикой, по-видимому, связанное с этим более низкое качество жизни, и, в то же время, более высокая степень доверия лечащему врачу.

К визиту 3 в связи с динамикой показателей SAQ, в том числе и ранжированных, были выявлены следующие значимые различия между группами приверженных и неприверженных к приему никорандила больных: сохранялась значимо более частая удовлетворенность лечением в группе приверженных пациентов ( $p<0,0001$ ), и, наоборот, неудовлетворенность терапией – у неприверженных. У приверженных к лечению никорандилом больных частота приступов стенокардии к ВЗ чаще была «минимальной» (показатель ЧСТ/АФ=75-100%), а у неприверженных – «небольшой» (показатель ЧСТ/АФ=50-74%) ( $p=0,002$ ). Динамика показателя «стабильность стенокардии» (АС/СТ) в группе приверженных к приему никорандила пациентов значимо чаще была положительной (отмечалось значительное или незначительное улучшение). У не-

приверженных больных динамика этого показателя чаще была отрицательной или отсутствовала ( $p<0,0001$ ). Ранжированный показатель качества жизни (ОБ/ДР), в отличие от данных визита включения В0, был значимо чаще на отметке «отличное» у приверженных к лечению никорандилом пациентов, а у неприверженных больных – значимо чаще на отметке «плохое» ( $p<0,0001$ ; рис. 1).

Статистически значимого различия степени приверженности к никорандилу у пациентов с разным функциональным классом (ФК) стенокардии напряжения выявлено не было ( $p>0,05$ ). Тем не менее, отмечается, что среди пациентов со стенокардией напряжения I ФК каждый третий (33,3%) был не привержен, и так и не начал прием рекомендованного препарата. Среди пациентов со стенокардией напряжения II-III ФК неприверженным к рекомендованному препарату был только каждый пятый больной (рис. 2).

Более чувствительным оказался ранжированный критерий стабильности стенокардии (АС/СТ), определяемый при включении пациентов в наблюдательную программу. Согласно предложенной авторами Сизтлского опросника градации показатель АС/СТ первоначально определяет тяжесть заболевания (в зависимости от числа приступов стенокардии), а при повторном исследовании – динамику стенокардии. При редком возникновении приступов стенокардии – реже 1 р/нед – степень стенокардии расценивается как легкая, при еженедельном возникновении хотя бы 1 приступа стенокардии – как средней тяжести; при 2-7 приступах загрудинной боли в неделю определяется тяжелая степень стенокардии, а при количестве приступов более 7 в неделю (т.е. при каждодневном их возникновении и чаще) – очень тяжелая степень. По

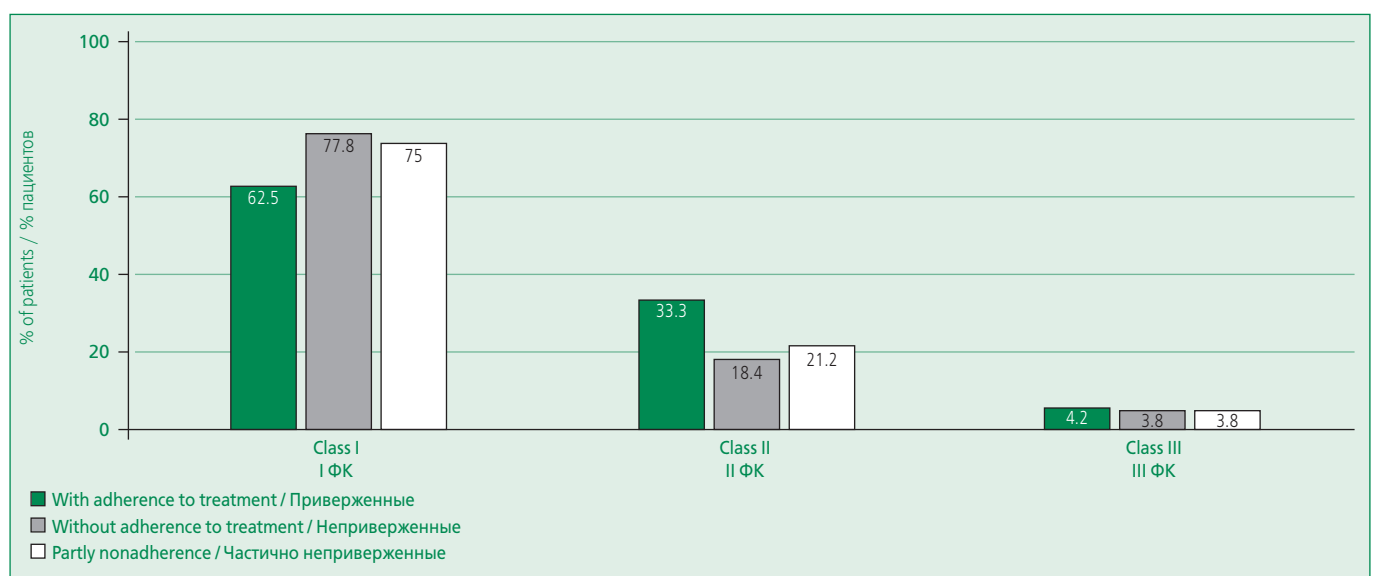


Figure 2. Adherence of patients to the treatment by nicorandil, depending on the functional class of stable angina

Рисунок 2. Приверженность пациентов к лечению никорандилом в зависимости от функционального класса стенокардии напряжения

результатам исследования НИКЕЯ у неприверженных пациентов в 2 раза чаще определялась легкая степень стенокардии, характеризующаяся минимальными проявлениями ( $p=0,03$ ; рис. 1).

## Обсуждение

Полученные в наблюдательной программе НИКЕЯ результаты наглядно демонстрируют, что различные аспекты КЖ пациентов оказывают существенное влияние на приверженность к лечению, а степень приверженности к врачебным рекомендациям, в свою очередь, влияет на показатели КЖ больных ИБС. Более низкое КЖ, обусловленное состоянием здоровья, обычно заставляет пациента строже соблюдать врачебные рекомендации и быть приверженным к назначенному лечению. В то же время повышение КЖ при помощи медикаментозной терапии (в исследовании НИКЕЯ – при эффективном лечении никорандилом) стимулирует мотивированность больных к регулярному приему лекарственных препаратов. Выводы нашей работы согласуются с результатами исследования Saleh F. и соавт., продемонстрировавших, что для пациентов с низкой приверженностью к лечению характерны низкие показатели качества жизни [14].

Следует отметить, что само участие пациентов в программе, регулярное посещение врачей, по всей видимости, способствовало повышению приверженности больных к лечению (ранее или вновь назначенному) и увеличению эффективности проводимой терапии. Даже у пациентов, отказавшихся принимать никорандил, отмечено повышение показателей КЖ, в том числе, отражающих частоту приступов стенокардии, их динамику по сравнению с исходными данными, хотя и менее выраженное, чем у больных, приверженных к дополнительной терапии никорандилом. Необходимо подчеркнуть, что ни один из пациентов, принявших участие в программе НИКЕЯ, не отметил значительного ухудшения состояния. Большинство приверженных пациентов (более 80%) отметили улучшение состояния разной степени выраженности. В то же время примерно половина и неприверженных больных также посчитала, что их состояние улучшилось (значительно или незначительно), а другая половина отметила отсутствие изменений в самочувствии.

Также обращает на себя внимание, что аспект удовлетворенности лечением (УЛ), оцениваемый по SAQ во время визита включения В0, был наихудшим у пациентов, которые сразу отказались от приема рекомендованного препарата (т.е. у неприверженных). Вероятно, это обусловлено недостаточным доверием этих больных лечащему врачу и изначально неудовлетворительной приверженностью к выполнению врачебных рекомендаций. Тем не менее, через 3 мес

наблюдения отмечено статистически значимое повышение наиболее «проблемного» аспекта – удовлетворенности лечением (УЛ) – у больных, отказавшихся принимать рекомендованный препарат, что, вероятно, свидетельствует об улучшении отношений «пациент-врач», повышении общей приверженности и удовлетворения от лечения при регулярном наблюдении пациентов у врачей. Регулярность наблюдения рассматривается некоторыми исследователями как отдельный аспект приверженности к лечению, который оказывает влияние на эффективность проводимой терапии и даже на прогноз заболевания [15,16]. По данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ регулярное наблюдение (чаще, чем 1 раз в год) пациентов со стабильной ИБС у врачей пятикратно повышает приверженность этих больных к назначенной лекарственной терапии [17]. По результатам исследования, изложенным в публикации Кошелевой Н.А. и Реброва А.П., хорошая приверженность к лекарственной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью является независимым значимым предиктором повышения КЖ у таких больных [относительный риск (ОР) 4,10; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,15-14,16;  $p=0,01$ ] [18]. По данным систематического обзора с мета-анализом исследований КЖ и приверженности к лечению у пациентов с артериальной гипертензией было продемонстрировано, что хорошая приверженность к немедикаментозному лечению повышает средний показатель качества жизни почти в 2,5 раза: ОР=2,45 (95% ДИ 1,02-3,87;  $p<0,0008$ ), а приверженность к лекарственной терапии – более, чем в 9 раз: ОР=9,24 (95% ДИ 8,16-10,33;  $p<0,00001$ ) [19].

В предыдущей работе, посвященной исследованию приверженности у пациентов наблюдательной программы НИКЕЯ, было показано, что различные факторы, безусловно влияющие на КЖ больных стабильной ИБС, влияют на приверженность к лечению дополнительно назначенным препаратом никорандила [10]. Так, ведущей причиной отказа больных начать прием никорандила являлась полипрагмазия. Результаты других исследований подтверждают отрицательное влияние на приверженность и КЖ большого количества принимаемых лекарственных препаратов [20,21]. В тех случаях, когда больные все же начинают принимать вновь назначенный препарат, но, спустя непродолжительное время, прекращают его прием, ведущей причиной неприверженности к врачебным рекомендациям являются нежелательные явления медикаментозной терапии. Нежелательные явления – значимый фактор, негативно влияющий как на КЖ больных, так и на приверженность пациентов к лечению, что согласуется с результатами других работ, посвященных данной проблеме [14,22,23]. Следует,

однако, отметить, что при высокой эффективности терапии даже развитие нежелательных явлений не всегда приводит к отказу пациентов от продолжения лечения.

## Закключение

Результаты проведенного анализа подтверждают взаимосвязь и взаимовлияние показателей качества жизни больных стенокардией напряжения и приверженности пациентов к рекомендованному лечению препаратом никорандила. Более тяжелое состояние, плохое самочувствие, т.е. более низкие показатели качества жизни, связанного со здоровьем, а также повышение этих показателей на фоне эффективного лечения никорандилом, мотивируют больных на выполнение врачебных рекомендаций и прием назначенного препарата, т.е. способствуют более высокой

приверженности к терапии. С другой стороны, более легкое течение заболевания, низкий уровень доверия лечащему врачу, нежелательные явления нового лекарственного препарата снижают приверженность больных к лечению, что в результате отрицательно сказывается и на показателях качества жизни этих пациентов.

**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.

**Disclosure.** The NIKEA observation study was performed with the assistance of PIK-FARMA, which in no way affected the opinions of the authors, the results and

## References / Литература

- Haynes R.B., McDonald H., Garg A.X., Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Send to Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD000011. doi: 10.1002/14651858.CD000011.
- Hsu C., Lemon J.M., Wong E.S. et al. Factors affecting medication adherence: Patient perspective from five veterans affairs facilities. *BMC Health Services Research.* 2014;14:533-41.
- Alhaddad I.A., Hamoui O., Hammoudeh A., Mallat S. Treatment adherence and quality of life in patients on antihypertensive medications in a Middle Eastern population: adherence. *Vasc Health Risk Manag.* 2016; 27(12):407-13. doi: 10.2147/VHRM.S105921.
- Perwitasari D.A., Urbayatus S. Treatment Adherence and Quality of Life in Diabetes Mellitus Patients in Indonesia. *SAGE Open.* 2016;1-7. doi: 10.1177/2158244016643748.
- Zioga E., Kazakos K., Dimopoulos E. et al. Adherence and quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus in northern Greece. *Mater Sociomed.* 2016;28(4):258-62. doi: 10.5455/msm.2016.28.258-262.
- Martínez Y.V., Prado-Aguilar C.A., Rascón-Pacheco R.A., Valdivia-Martínez J.J. Quality of life associated with treatment adherence in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *BMC Health Serv Res.* 2008;30(8):164. doi: 10.1186/1472-6963-8-164.
- Cote I., Farris K., Feeny D. Is adherence to drug treatment correlated with health-related quality of life? *Quality of Life Research.* 2003;12(6):621-33.
- Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Kutishenko N.P. et al. Observational, multi-center study of the use of nicorandil in patients with stable ischemic heart disease with high cardiovascular risk (NIKEA): design, first results. *Russian Cardiology Journal.* 2017;9(149):75-82. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко 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(149):75-82].
- Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Kutishenko N.P. et al. Changes in the quality of life in the use of nicorandil in patients with stable coronary heart disease (the results of the observational program "NIKEA", Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(6):57-64 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Изменение показателей качества жизни при применении никорандила у больных стабильной ишемической болезнью сердца (результаты наблюдательной программы НИКЕЯ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2017;16(6):57-64. doi: 10.15829/1728-8800-2017-6-57-64.
- Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Kutishenko N.P. et al. Assessment of adherence to treatment and factors affecting it, in patients with stable coronary heart disease in the appointment of nicorandil. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(6):776-86. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. 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):776-86. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-776-786.
- Spertus J.A., Winder J.A., Dewhurst T.A. et al. Monitoring the quality of life in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1994;74:1240-4. doi: 10.1016/0002-9149(94)90555-X.
- Spertus J.A., Jones P., McDonnell M. et al. Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary artery disease. *Circulation.* 2002;106:43-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000020688.24874.90.
- Beinart S.C., Sales A.E., Spertus J.A. et al. Impact of angina burden and other factors on treatment satisfaction after acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2003;146:646-52. doi: 10.1016/S0002-8703(03)00256-4.
- Saleh F., Mumu S.J., Ara F. et al. Non-adherence to self-care practices & medication and health related quality of life among patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2014;14:431. doi: 10.1186/1471-2458-14-431.
- 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):18-25. (In Russ.) [Семенова Ю.В., Кутишенко 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):18-25]. doi: 10.20996/1819-6446-2015-11-6-18-25.
- Martsevich S.Y., Gaysenok O.V., Tripkosh S.G. et al. Medical supervision in specialized center and the quality of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular diseases (according to the PROFILE register). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2013;9(2):133-7. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Гайсенюк О.В., Трипкош С.Г. и др. Наблюдение в специализированном медицинском центре и качество гиполипидемической терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным регистра ПРОФИЛЬ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2013;9(2):133-7. doi: 10.20996/1819-6446-2013-9-2-133-137.
- Lukina Y.V., Kutishenko N.P., Dmitrieva N.A., Martsevich S.Y. Adherence of patients with chronic ischemic heart disease to medical recommendations (according to the outpatient register PROFILE). *Russian Cardiology Journal.* 2017;2(142):14-9. (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутишенко 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;2(142):14-9].
- Kosheleva N.A., Rebrov A.P. Quality of life and prognosis for different approaches to management of patients with chronic heart failure. *Modern problems of science and education,* 2011;5. [cited by Jun 20, 2018]. Available from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=4850>. (In Russ.) [Кошелева Н.А., Ребров А.П. Качество жизни и прогноз при различных подходах к ведению больных хронической сердечной недостаточностью. *Современные Проблемы Науки и Образования.* 2011;5. [цитировано 20.06.2018]. Доступно на: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=4850>.
- De Souza ACC, Borges JWP, Moreira TMM. Quality of life and treatment adherence in hypertensive patients: systematic review with meta-analysis. *Revista de Saúde Pública.* 2016;50:71. doi: 10.1590/S1518-8787.2016050006415.
- Claxton A.J., Cramer J., Pierce C.A. Systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clinical Therapeutics.* 2001;23:1296-310.
- Lukina Y.V., Ginzburg M.L., Smirnov V.P. et al. Assessing factors that form patient's attitude to treatment preceding hospitalization for acute coronary syndrome (data of questionnaire within the LIS register). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2013;9(5):472-81. (In Russ.) [Лукина Ю.В., Гинзбург М.Л., Смирнов В.П. и соавт. Изучение факторов, формирующих отношение пациента к лечению, предшествовавшему госпитализации по поводу острого коронарного синдрома (данные анкетирования в рамках регистра ЛИС). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2013; 9(5):472-81]. doi: 10.20996/1819-6446-2013-9-5-472-481.
- Chao J., Nau D.P., Aikens J.E. Recommendations for improving adherence to type 2 diabetes mellitus therapy focus on optimizing oral and non-insulin therapies. *American Journal of Managed Care.* 2012;18:S49-S54.
- Lukina Y.V., Dmitrieva N.A., Zakharova A.V. et al. Adverse event of drug therapy (the first results of the study according to the PROFILE outpatient register). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(3):306-13. (In Russ.) [Лукина Ю.В., Дмитриева Н.А., Захарова А.В. и соавт. Нежелательные явления лекарственной терапии (первые результаты исследования по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2016;12(3):306-13]. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-3-306-313.

*About the Authors:*

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

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

**Natalia P. Kutishenko** – MD, PhD, Professor, Head of 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. Ezhov** – 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. Chesnikova** – 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

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

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

**Гайсенек 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 им. академика И.П. Павлова

**Якушин Сергей Степанович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, РязГМУ им. академика И.П. Павлова



## Подходы к персонализированной терапии

Фарид Исмагильевич Белялов\*

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования  
Россия, 664079, Иркутск, мкр. Юбилейный, 100

Обсуждаются подходы к персонализированному лечению пациентов, основанные на опыте практической работы врача. Обсуждены ограничения и недостатки клинических рекомендаций, которые должны стать основой принятия решений врачами и оценки качества медицинской помощи. Основу рекомендаций составляют рандомизированные контролируемые исследования, включающие селективные группы пациентов без выраженных коморбидных заболеваний. Соответственно, выводы научных исследований и положения клинических рекомендаций не могут быть применены в полном объеме для многих пациентов с сопутствующими болезнями. Рассмотрены важность учета интересов и позиции пациента, механизмов симптомов, коморбидных соматических и психических заболеваний, временных аспектов болезней, прогнозных оценок, роли окружающей среды и наследственности для выбора оптимальной лечебной программы. Обоснована необходимость совершенствования организации медицинской помощи и разработка компьютерных программ для реализации персонализированной медицины. Важную роль играют хорошая подготовка специалистов по диагностике и лечению коморбидных заболеваний, а также расширение службы врачей общей практики, достаточно обученных для принятия клинических решений и коррекции лечения у пациентов с несколькими соматическими и психическими заболеваниями. Необходимо развивать медицинские программы, подсказывающие врачу более безопасные и эффективные диагностические и лечебные решения в условиях сложного и неочевидного выбора.

**Ключевые слова:** персонализированная медицина, индивидуализированное лечение.

**Для цитирования:** Белялов Ф.И. Подходы к персонализированной терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(3):418-424. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-418-424

### Approaches to Personalized Therapy

Farid I. Belyalov\*

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education  
Yubileiniy mkrn 100, Irkutsk, 664079 Russia

Approaches to personalized therapy based on practical work of physicians are discussed. Personalized treatment considers patient's interests and position, mechanisms of symptoms, somatic and mental comorbidities, chrono medicine, environment, genetics, and prognosis. Personalized treatment may be more effective, safe and inexpensive in compare with of traditional standardized care based on randomized controlled trials and clinical practice guidelines. Limitations and weaknesses of medical guidelines of authoritative professional societies are also discussed. Recommendations of clinical guidelines are based on randomized controlled trials with strict selection of patients without severe comorbid diseases. Accordingly, trials and guidelines conclusions cannot be applied for patients with heavy comorbidity. This justifies the need for organizational solutions and computer programs for support personalized treatment of patients. It is important to develop institute of primary care physicians and to train specialists in field of comorbid somatic diseases and mental disorders.

**Keywords:** personalized treatment, person-centered care.

**For citation:** Belyalov F.I. Approaches to Personalized Therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(3):418-424. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-418-424

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

## Введение

После планируемого изменения федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» роль клинических рекомендаций в принятии врачебных решений и оценке качества медицинской помощи должна существенно возрасти. Соответственно, врачи будут обязаны выполнять указанные в рекомендациях диагностические и лечебные мероприятия.

Однако самые опытные и высококвалифицированные практические врачи для достижения максимального эффекта и безопасности при лечении пациентов

учитывают различные факторы и нередко отклоняются от клинических рекомендаций (рис. 1) [1].

В авторитетных медицинских рекомендациях также подчеркивается, что публикуемые положения не являются обязательными для всех пациентов, а требуют рассмотрения всех существенных факторов для принятия оптимального клинического решения с учетом интересов пациента.

Почему же медицинские рекомендации не всегда оптимальны для диагностики и лечения заболевания? Одна из причин кроется в доказательной базе рекомендованных положений. Обычно научные исследования включают пациентов, случайным образом разделенных на сопоставимые группы, которые получают разные препараты, реже препарат и плацебо.

Received / Поступила: 01.03.2018

Accepted / Принята в печать: 19.03.2018

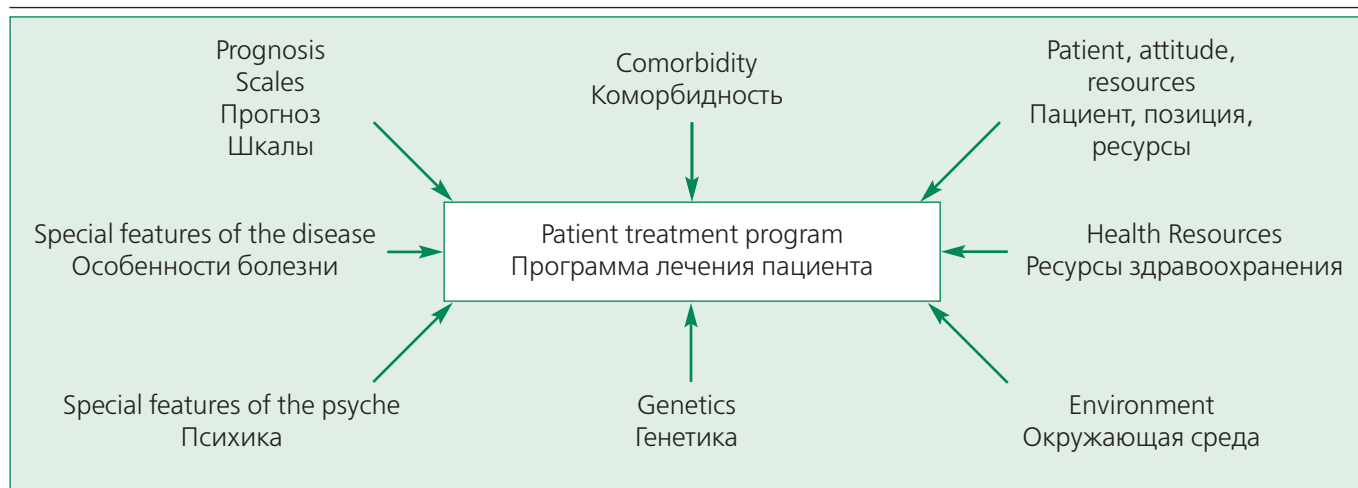


Figure 1. Factors influencing the choice of the patient's treatment program

Рисунок 1. Факторы, влияющие на выбор программы лечения пациента

Выборка пациентов ограничена не только количественно, но и строгими критериями, включая возрастные рамки, отсутствие выраженных сопутствующих болезней, согласие пациента на прием недостаточно проверенного химического вещества и т.д. Строго говоря, выводы рандомизированного исследования всегда относятся только к данной группе пациентов и требуют дополнительного подтверждения в крупных наблюдательных исследованиях и регистрах.

Насколько важны различия частоты неблагоприятных событий в несколько процентов между двумя группами для пациента? Особенно, если учесть высокую стоимость нового препарата, отсутствие длительных наблюдений, и риск неучтенных ранее побочных эффектов, непредусмотренное влияние на сопутствующие заболевания, недостаток данных по лекарственным взаимодействиям. Существенным может быть и влияние производителя лекарственного препарата или медицинского устройства, который крайне заинтересован в положительном результате дорогостоящего исследования [2, 3].

Рассмотрим сакубитрил-валсартан, рекомендованный недавно пациентам с систолической сердечной недостаточностью. По данным исследования PARADIGM-HF в группе пациентов, принимающих сакубитрил-валсартан в дозе 200 мг 2 р/д, смертность от сердечно-сосудистых причин в течение почти двух лет была на 3,2% ниже, чем в случаях приема эналаприла в дозе 10 мг 2 р/д [4]. Получается, что за два года из каждых 100 пациентов, принимающих эналаприл, может умереть от болезней сердечно-сосудистой системы 16 человек, а среди использующих сакубитрил-валсартан – 13 человек. То есть, выгоду могут получить 3 человека из каждых 100, похожих на тех, кто был включен в исследование, и при этом недорогой тест NTproBNP превышал 600 нг/л.

В то же время сакубитрил-валсартан сравнивался с половинной рекомендованной дозой эналаприла 20 мг, и не факт, что препарат сможет выиграть у эналаприла в дозе 30-40 мг. Возможно также, что преимущество сакубитрила-валсартана связано с достижением более низкого АД и другими факторами, а не уникальными свойствами сакубитрила. А если у пациента исходно снижено систолическое артериальное давление (АД), варьирующее в диапазоне 90-110 мм рт. ст., или имеется брадикардия? Сакубитрил-валсартан в большей степени снижает АД (в среднем на 3 мм рт. ст.), соответственно, повышается вероятность симптомной гипотензии при титровании дозы, и вряд ли удастся достичь рекомендованной дозы 200 мг 2 р/д.

Позиция ингибитора рецепторов ангиотензина-неприлизина в схемах лечения пациентов в американских, европейских и других национальных рекомендациях отличается от приоритетной до препарата второго ряда. Аналогичные различия в рекомендациях существуют и по другим важным проблемам. Например, порог назначения статинов для первичной профилактики в рекомендациях разных обществ варьирует от 7,5 до 20% сердечно-сосудистых событий за 10 лет [5].

Возможна и другая ситуация – необходимость назначения нового жизнесберегающего лечения, еще не включенного в рекомендации, которые могут обновляться редко.

Серьезной проблемой является конфликт интереса, особенно значимый в рекомендациях. Состав основных разработчиков рекомендаций не всегда соответствует известным требованиям Института медицины (Institute of Medicine), включая обязательную публикацию всех связей со спонсорами, наличие большинства экспертов без конфликта интереса, от-

существование конфликта интересов у председателя и вице-председателя, недопустимость финансирования разработки рекомендаций коммерческими организациями [6, 7]. Несмотря на предпринятые меры по снижению влияния конфликта интересов нельзя исключить повторения ситуации, аналогичной дронедарону, росиглитазону или рофекоксибу, когда препараты были поспешно включены в рекомендации без надежных доказательств безопасности.

Понимание ограниченности стандартизированного подхода к лечению пациентов, основанного на применении единообразных правил ко всем пациентам, привело к разработке персонализированных медицинских подходов, основанных на индивидуальных клинических решениях. Персонализированная терапия может рассматриваться шире, нежели предсказание эффекта медикаментов, основанное на генетическом анализе.

В современных рекомендациях очевидна тенденция к усилению персонализированных решений, постоянно расширяются разделы, посвященные выбору лечения, основанному на прогнозе заболевания, возрастным и гендерным аспектам, соматической и психической коморбидности, появляются отдельные рекомендации, посвященные лечению пациентов с двумя и более заболеваниями [8-11].

Также создаются инициативные группы и организации (Personalized Medicine Coalition, The All of Us Research Program, AHA Precision Medicine Platform), цель которых заключается в развитии персонализированной медицины.

Рассмотрим некоторые подходы к выработке персонализированных клинических решений.

### **Позиция, ценности, интересы пациента**

Взгляды пациентов на цели лечения часто отличны от представлений профессиональной медицинской науки. Пациенту важнее устранить головную боль, обычно вызываемую напряжением мышц скальпа или мигренью, а не повышением АД.

Информация из телепередач о здоровье и публикаций в популярных газетах, мнение близких и соседей, советы провизоров в аптеке, болезни и способы лечения знакомых, вера в целительную силу природы и многовековой опыт народной медицины существенно влияют на выбор методов лечения пациента. Например, значительное количество людей принимает аспирин, который не дает существенного профилактического эффекта, на основании агрессивной рекламы производителей, сознательно дезинформирующих население в угоду получения дополнительной прибыли [12].

Серьезной проблемой является катастрофический дефицит времени участковых и семейных врачей, не

позволяющий понять позицию пациента, обсудить его проблемы и обоснованно убедить принимать препараты, эффект которых порой может проявиться через многие годы, и не влияет на самочувствие. Если же врач не выслушал пациента и не обсудил с ним неочевидные решения, то как же последний может доверять решениям врача?

По-видимому, для реализации персонализированной медицины больше возможностей предоставляют коммерческие лечебные учреждения.

### **Ресурсы**

Выбор лечебных программ не может игнорировать необходимость поиска более эффективных решений для снижения заболеваемости и смертности с наименьшими затратами. Это важно как на уровне затрат государства, так и кошелька пациента.

Показано, что для уточнения диагноза «обструктивная ишемическая болезнь сердца» сопоставимый эффект дают функциональные и анатомические методы исследования [13-14]. С учетом текущих цен на рынке медицинских услуг можно выбрать менее затратный диагностический подход.

Многие пациенты получают несколько препаратов, например, антикоагулянты, статины, антигипертензивные, антигипергликемические и противовоспалительные. Для большинства наших соотечественников ежемесячные затраты в несколько тысяч рублей являются весьма существенными, что приводит к нерегулярному приему лекарств, отказу от диеты и других важных для здоровья мероприятий, хроническому дистрессу.

Если для сохранения приемлемых затрат на лечение пациенту придется отказаться от прямых антикоагулянтов в пользу варфарина, то мы получим сложности, связанные с посещением поликлиники, получением анализов международного нормализованного отношения, ожиданием встречи с кардиологом, которая возможно только после посещения терапевта, а также возрастет риск мозговых кровоизлияний.

При выборе медикаментов врачи не всегда учитывают данные исследований, свидетельствующих, что более дешевые дженерики, созданные в соответствии с международными требованиями к качеству препаратов, не только не уступают оригинальным препаратам, но и дают лучшие результаты вследствие большей приверженности [15].

### **Оптимальные физиологические показатели**

В рекомендациях при многих заболеваниях (диабет, дисфункции щитовидной железы, дислипидемии) используются индивидуализированные цели

лечения. С другой стороны, в рекомендациях установлен единый для всего взрослого населения целевой уровень АД. Недавнее предложение американских кардиологических обществ снизить верхнюю границу целевого АД до 130/80 мм рт. ст. приведет к установлению диагноза гипертензии почти у половины населения. Такое решение не получило поддержку национальных профессиональных обществ, объединяющих семейных врачей и врачей общей практики.

Вместе с тем использование различных целевых уровней АД для разных ситуаций (например, при диабете, ишемической болезни сердца, дисфункции почек, инсульта у стариков и т.д.) заметно усложняет работу врача. К тому же, как определить целевой уровень АД у пожилого пациента с дисфункцией почек, сердечной недостаточностью и стенозом сонной артерии?

### **Механизм симптомов**

Знание механизма симптома может существенно повысить эффективность лечения. Часто пациенты считают, что головные боли обусловлены повышением АД. В то же время исследования в подавляющем большинстве случаев среди причин головной боли отмечают мигрень и головную боль напряжения [16, 17].

Если в происхождении стенокардии покоя или напряжения преобладает тонус коронарных артерий, то бета-адреноблокаторы, некоторые нитраты и даже аспирин могут ухудшить состояние [18-20].

### **Коморбидность**

Коморбидность создает большую проблему для лечения пациента [21]. Пациенты с выраженной дисфункцией органов исключаются из исследований, оценивающих эффективность препаратов, и рекомендации использовать в этих случаях нельзя.

Врачу непросто принять оптимальное клиническое решение в условиях коморбидности. Опасная желудочковая аритмия требует назначения амиодарона у пациента с очевидным гипо- или гипертиреозом. У пациентов с фибрилляцией предсердий и дисфункцией почек прием антикоагулянтов может значительно увеличить риск инсультов и кровотечений [22], а имплантация кардиовертера-дефибриллятора не дает эффекта у пациентов с сердечной недостаточностью и дисфункцией почек [23].

Если врачи назначат все рекомендуемые препараты для каждого из шести имеющихся заболеваний, то будет ли пациент их принимать? Встает вопрос – кто должен заниматься оптимизацией лечения и сокращением числа менее значимых лекарств? Согласование оптимального лечения между двумя специалистами, даже работающими в одном учреждении, вызывает порой непреодолимые сложности. А возьмет ли на

себя смелость и ответственность отменить назначение кардиолога, невролога или эндокринолога участковый терапевт или семейный врач? В этих случаях нельзя опереться на законодательно закрепленный порядок принятия решений.

Чаще всего сам пациент самостоятельно отказывается от приема «лишних» препаратов, которые, по его мнению, неэффективны, например, статина или антикоагулянта, сохранив глицин и омакор.

### **Психическое состояние**

Психические расстройства увеличивают риск и тяжесть болезни, ухудшают прогноз соматических заболеваний, в большей степени снижают трудоспособность и качество жизни, чем болезни внутренних органов [24, 25].

Многие симптомы, с которыми пациент пришел к врачу-интернисту, связаны не с соматическим, а психическим заболеванием. Часто пациенты обращаются к кардиологу с жалобами на сердцебиение и перебои, вызванные экстрасистолией. Анализ данных холтеровского мониторирования ЭКГ обычно показывает, что пациенты ощущают лишь малую часть аритмических событий. Более того, экстрасистолия регистрировалась задолго до появления симптомов. В этих случаях проблема заключается в снижении порога ощущений, обычно связанная с тревожным расстройством, которое проявляется также и другими симптомами (беспокойство, тремор, нарушение сна, потливость, кардиалгии).

Лечение тревожного расстройства является наиболее эффективной стратегией, однако установление диагноза психического расстройства и назначение психотропного препарата в отечественной общесоматической практике весьма затруднительны, в том числе, в связи с отсутствием рекомендаций и стандартов, ориентированных на врачей не психиатрических специальностей.

А пойти к психиатру, обычно занимающегося лечением выраженных психических расстройств и не всегда способного оценить соматические последствия терапии, включая повышение риска внезапной сердечной смерти, для пациентов часто не представляется возможным.

### **Возраст, пол, раса**

Медицинские решения направлены на увеличение продолжительности жизни, снижение частоты неблагоприятных событий, уменьшение симптомов. В то же время эффективность постоянного приема препаратов у молодых пациентов с низким риском часто не изучена. Например, нужно ли назначить статины пациенту 28 лет с холестерином липопротеинов низкой плотности 5,0 ммоль/л? Врачи не могут рассчитать



сердечно-сосудистый риск, требуемый для выбора лечения, так как шкала SCORE используется у людей в возрасте 45-64 года. А молодой пациент, как правило, совсем не заинтересован в пожизненном приеме лекарств, которые никак не влияют на его самочувствие.

Шкалы сердечно-сосудистого риска у стариков почти всегда указывают на высокий риск, что связано с линейностью регрессионных формул, хотя часто связи между факторами риска и неблагоприятными событиями являются нелинейными. Целесообразно ли небольшое снижение сердечно-сосудистого риска на относительно непродолжительном временном интервале с помощью статинов при необходимости лечения нескольких соматических заболеваний, повышенного риска побочных эффектов и небольшой пенсии? Целесообразно ли назначение антикоагулянтов для профилактики инсульта пожилому пациенту с фибрилляцией предсердий и частыми падениями [26]?

### Окружающая среда

Установленные связи уровня загрязнения воздуха с сердечно-сосудистыми и респираторными событиями позволяют рассмотреть возможность уменьшения воздействия поллютантов в городской среде для улучшения прогноза [27-29].

Представление о крепком сибирском здоровье не подтверждается научными данными, показывающими повышение заболеваемости и смертности при снижении температуры и в регионах с холодным климатом [30-33].

Воздействие неблагоприятных средовых факторов можно уменьшить как на уровне контроля состояния городской среды, так и на уровне пациента при выборе оптимального места жительства. Однако необходимо получить надежные доказательства позитивного влияния на снижение рисков смены места жительства в связи с проблемами адаптации.

### Наследственность

Наличие генетических аномалий может существенно повлиять на заболеваемость и смертность. Ряд генетических дефектов с развитием каналопатий (синдромы удлиненного или короткого интервалов QT, синдром Бругада) и кардиомиопатий приводят к заметному повышению риска сердечной смерти.

Концепция точной медицины включает индивидуальный выбор медикаментов в зависимости от вида генетической аномалии. Индивидуализированное лечение синдрома удлиненного интервала QT с использованием бета-блокаторов, проведением левосторонней симпатической денервации сердца, имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов позволяет радикально уменьшить смертность пациентов [34].

В 2016 г. среди одобренных FDA медикаментов 27% были отнесены к персонализированному лечению, которое учитывает генетические вариации метаболизирующих ферментов, специфические биомаркеры клеток и направлено на коррекцию генетических аномалий [35].

### Хрономедицина

Вариативность интенсивности болезни и симптомов в разное время суток и время года позволяет более рационально использовать медикаментозные ресурсы.

Например, более выраженные симптомы в ночное время или после пробуждения позволяют назначить препарат один раз перед сном, хотя в инструкции указан 2-3-х кратный прием. С другой стороны, рекомендованный однократный прием препарата не всегда обеспечивает эффект в течение суток, и врачи или сами пациенты переходят на более частый прием.

Не всегда рекомендованный режим приема препарата имеет достаточную доказательную базу, например, эффективность вечернего и утреннего приема статинов не отличается [36].

Ежегодное обострение болезни весной позволяет заблаговременно начать профилактическое лечение и сгладить симптомы, или даже избежать ухудшения состояния.

### Прогнозирование

Важным направлением совершенствования лечения является разработка более совершенных прогностических инструментов.

Современные методы прогнозирования позволяют выделить сходные группы пациентов с низким и высоким риском неблагоприятных событий. Наряду со сложными математическими моделями, реализованными в компьютерных программах, широкое распространение в алгоритмах клинических решений получили упрощенные шкалы, например, HeartScore, PCE, SYNTAX, RCRI, EuroSCORE, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и многие другие [37]. Все большую роль в современных системах прогнозирования играют биомаркеры, включая тропонины, натриуретические пептиды, индикаторы воспаления.

Пациентам низкого риска бывает достаточно амбулаторного наблюдения, а в случаях высокого риска требуется активная медикаментозная и даже инвазивная терапия.

В то же время, для многих включенных в рекомендации шкал (GRACE при остром коронарном синдроме, ABCD GOLD при хронической обструктивной болезни легких, европейская шкала риска при артериальной гипертензии) нет доказательств улучшения исходов при их использовании.

Если усиление хронической болезни легких часто развивается после вирусной респираторной инфекции, можно просто усилить терапию при первых признаках простуды и предупредить тяжелое обострение.

Часто нет исследований и рекомендаций по ведению пациентов с повторными обострениями, когда очевидно, что предыдущее лечение не предупредило событие. Если у пациента случается второй или третий инфаркт миокарда, почему назначается стандартное лечение, хотя очевидно, что требуется более активная терапия?

## Эффективность персонализированного лечения

Пока еще недостаточно исследований, сравнивающих персонализированный и стандартизированный подходы. Небольшое число имеющихся исследований показывает преимущества персонализированного подхода и подтверждает представления, подсказываемые здравым смыслом.

Индивидуализированный контроль гликемии у пациентов с диабетом 2 типа позволил существенно снизить частоту гипогликемии, повысить качество жизни и снизить затраты по сравнению со снижением уровня гликированного гемоглобина до <7% всем пациентам [38].

После инфаркта миокарда пациент-центрированный подход увеличил число пациентов, вернувшихся к работе и прежнему уровню активности [39]. Индивидуализированная антигипертензивная терапия позволила снизить систолическое АД почти на 4 мм рт.ст. [40].

## Заключение

Как показано в настоящей работе, существующие достижения медицинской науки позволяют врачам принимать более эффективные индивидуализированные медицинские решения, а не только использовать имеющиеся унифицированные подходы, изложенные в клинических рекомендациях.

Представляется, что персонализированная медицина должна дополнять и нивелировать недостатки доминирующего стандартизированного подхода к лечению пациентов. Вместе с тем персонализированный подход требует больше времени для принятия решения, и порой весьма трудно учесть все факторы, существенно влияющие на заболевание.

Очевидно, что для развития персонализированной медицины необходимы организационные решения, которые позволят оптимизировать лечение пациентов. Значение имеют как подготовка специалистов по коморбидным заболеваниям, так и расширение службы врачей общей практики, достаточно обученных для принятия клинических решений и коррекции лечения у пациентов с несколькими заболеваниями.

Кроме того, могут и должны помочь специальные компьютерные программы, способные оперировать многочисленными электронными данными, учитывать сложные взаимосвязи между различными факторами и подсказывать врачу оптимальные индивидуальные решения.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

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

## References / Литература

1. Belialov F. Has personalized medicine the future? *Klinicheskaya Meditsina*. 2014;73-4. (In Russ.) [Белялов Ф.И. Есть ли будущее у персонализированной медицины? *Клиническая Медицина*. 2014;6:73-4].
2. Lundh A., Lexchin J., Mintzes B., et al. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:MR000033. doi:10.1002/14651858.MR000033.pub3.
3. Belyalov F.I. Drugs efficiency and safety: the role of pharmaceutical industry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(4):420-5. (In Russ.) [Белялов Ф.И. Эффективность и безопасность лекарств: роль фармацевтической индустрии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015;11(4):420-5]. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-4-420-425.
4. McMurray J.J.V., Packer M., Desai A.S., et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2014;371:993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077.
5. Tibrewala A., Jivan A., Oetgen W.J., Stone N.J. A Comparative Analysis of Current Lipid Treatment Guidelines. *J Am Coll Card*. 2018;71(7):794. doi:10.1016/j.jacc.2017.12.025.
6. Institute of Medicine. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington, DC: National Academies Press; 2011. [cited 2018 Jan 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209539/>.
7. Sox H.C. Conflict of Interest in Practice Guidelines Panels. *JAMA*. 2017;317(17):1739-40. doi:10.1001/jama.2017.2701.
8. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2013;34(39):3035-87. doi:10.1093/eurheartj/ehf108.
9. Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenko V.I., et al. Comorbidities in practice. *Clinical guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(6):5-56. (In Russ.) [Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И. и соавт. Коморбидная патология в клинической практике. *Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2017;16(6):5-56]. doi:10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
10. Washam J.B., Herzog C.A., Beitelshes A.L., et al. Pharmacotherapy in Chronic Kidney Disease Patients Presenting With Acute Coronary Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(12):1123-49. doi:10.1161/CIR.000000000000183.
11. Schmidt M., Lamberts M., Olsen A.M., et al. Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2016;37(13):1015-23. doi:10.1093/eurheartj/ehv505.
12. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
13. Jorgensen M.E., Andersson C., Norgaard B.L., et al. Functional Testing or Coronary Computed Tomography Angiography in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *J Am Coll Card*. 2017;69(14):1761. doi:10.1016/j.jacc.2017.01.046.
14. Foy A.J., Dhruva S.S., Peterson B., et al. Coronary Computed Tomography Angiography vs Functional Stress Testing for Patients With Suspected Coronary Artery Disease. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177(11):1623-31. doi:10.1001/jamainternmed.2017.4772.

15. Manzoli L., Flacco M.E., Boccia S., et al. Generic versus brand-name drugs used in cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol.* 2016;31(4):351-68. doi:10.1007/s10654-015-0104-8.
16. Cha M.J., Moon H.S., Sohn J.H., et al. Chronic Daily Headache and Medication Overuse Headache in First-Visit Headache Patients in Korea: A Multicenter Clinic-Based Study. *J Clin Neurol.* 2016;12(3):316-22. doi:10.3988/jcn.2016.12.3.316.
17. Merikangas K.R., Cui L., Richardson A.K., et al. Magnitude, impact, and stability of primary headache subtypes: 30 year prospective Swiss cohort study. *BMJ* 2011;343. doi:10.1136/bmj.d5076.
18. Lim A.Y., Park T.K., Cho S.W., et al. Clinical implications of low-dose aspirin on vasospastic angina patients without significant coronary artery steno-sis; a propensity score-matched analysis. *International Journal of Cardiology.* 2016;221:161-6. doi:10.1016/j.ijcard.2016.06.195.
19. Ishii M., Kaikita K., Sato K., et al. Impact of aspirin on the prognosis in patients with coronary spasm without significant atherosclerotic stenosis. *International Journal of Cardiology.* 2016;220:328-32. doi:10.1016/j.ijcard.2016.06.157.
20. Kim C.H., Park T.K., Cho S.W., et al. Impact of different nitrate therapies on longterm clinical outcomes of patients with vasospastic angina: A propensity score-matched analysis. *Int J Card.* 2018;252:1-5. doi:10.1016/j.ijcard.2017.07.031.
21. Belyalov F. Treatment of diseases in comorbidity. 10th ed. Moscow: GEOTAR-media; 2016. (In Russ.) [Белялов Ф.И. Лечение болезней в условиях коморбидности. 10-е изд. Москва: ГЕОТАР-Медиа; 2016].
22. Kumar S., de Lusignan S., McGovern A., et al. Ischaemic stroke, haemorrhage, and mortality in older patients with chronic kidney disease newly started on anticoagulation for atrial fibrillation: a population based study from UK primary care. *BMJ.* 2018;360:k342. doi:10.1136/bmj.k342.
23. Bansal N., Szpiro A., Reynolds K., et al. Long-term outcomes associated with implantable cardioverter defibrillator in adults with chronic kidney disease. *JAMA Intern Med.* 2018;178(3):390-8. doi:10.1001/jamainternmed.2017.8462.
24. Belyalov F. Psychosomatics. 7th ed. Moscow: GEOTAR-media; 2018. (In Russ.) [Белялов Ф.И. Психосоматика. 7-е изд. Москва: ГЕОТАР-Медиа; 2018].
25. Becker A.E., Kleinman A. Mental Health and the Global Agenda. *New Engl J Med.* 2013;369(1):66-73. doi:10.1056/NEJMr1110827.
26. Rao M.P., Vinereanu D., Wojdyla D.M., et al. Clinical Outcomes and History of Fall in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulation: Insights From the ARISTOTLE Trial. *Am J Med.* 2018;131(3):269-75.e262. doi:10.1016/j.amjmed.2017.10.036.
27. Zhao R., Chen S., Wang W., et al. The impact of short-term exposure to air pollutants on the onset of out-of-hospital cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017;226:110-7. doi:10.1016/j.ijcard.2016.10.053.
28. Huang C., Moran A.E., Coxson P.G., et al. Potential Cardiovascular and Total Mortality Benefits of Air Pollution Control in Urban China. *Circulation.* 2017;136(17):1575. doi:10.1161/CIRCULATION-AHA.116.026487.
29. Bañeras J., Ferreira-González I., Marsal J.R., et al. Short-term exposure to air pollutants increases the risk of ST elevation myocardial infarction and of infarct-related ventricular arrhythmias and mortality. *Int J Card.* 2018;250:35-42. doi:10.1016/j.ijcard.2017.10.004.
30. Onozuka D., Hagihara A. Extreme temperature and out-of-hospital cardiac arrest in Japan: A nationwide, retrospective, observational study. *Sci Total Environ.* 2017;575:258-64. doi:10.1016/j.scitotenv.2017.01.081.
31. Kontsevaya A.V., Balanova J.A., Loukianov M.M., Khudyakov M.B., Belova O.A., Romanchuk S.V. Excess winter cardiovascular morbidity in Ivanovo Region in 2009-2013 years. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2015;11(5):450-8. (In Russ.) [Концевая А.В., Баланова Ю.А., Лукьянов М.М. и др. 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.
32. Hensel M., Stuhr M., Geppert D., et al. Relationship between ambient temperature and frequency and severity of cardiovascular emergencies: A prospective observational study based on out-of-hospital care data. *Int J Card.* 2017;228:55. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.155.
33. Belyalov F.I., Samorodskaya I.V., Pogodaeva S.V. Comparative Analysis of All-cause and Cardiovascular Mortality in Moscow and Irkutsk. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(4):366-75. (In Russ.) [Белялов Ф.И., Самородская И.В., Погодаева С.В. Сравнительный анализ общей и сердечно-сосудистой смертности населения в Москве и Иркутске. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(4):366-75]. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-4-366-375.
34. Rohatgi R.K., Sugrue A., Bos J.M., et al. Contemporary Outcomes in Patients with Long QT Syndrome. *J Am Coll Card.* 2017;70(4):453. doi:10.1016/j.jacc.2017.05.046.
35. Personalized Medicine Coalition. The Personalized Medicine Report. 2017. Washington, DC: PMC; 2017. [cited 2018 Jan 25]. Available from: <http://www.personalizedmedicinecoalition.org/User-Files/PMC-Corporate/file/The-Personalized-Medicine-Report1.pdf>.
36. Yoon H.S., Kim S.H., Kim J.K., et al. Comparison of effects of morning versus evening administration of ezetimibe/simvastatin on serum cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother.* 2011;45(7-8):841-9. doi:10.1345/aph.1P511.
37. Belyalov F. Prognosis and scores in cardiology. Irkutsk: RIO IGMAPO; 2017. (In Russ.) [Белялов Ф.И. Прогнозирование и шкалы в кардиологии. Иркутск: РИО ИГМАПО; 2017].
38. Laiteerapong N., Cooper J.M., Skandari M.R., et al. Individualized Glycemic Control for U.S. Adults with Type 2 Diabetes: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med.* 2018;168:170-8. doi:10.7326/M17-0537.
39. Fors A., Swedberg K., Ulin K., et al. Effects of person-centred care after an event of acute coronary syndrome: Two-year follow-up of a randomised controlled trial. *Int J Card.* 2017;249(Suppl C):42-7. doi:10.1016/j.ijcard.2017.08.069.
40. Mills K.T., Obst K.M., Shen W., et al. Comparative effectiveness of implementation strategies for blood pressure control in hypertensive patients: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2018;168(2):110-20. doi:10.7326/M17-1805.

#### About the Author:

**Farid I. Belyalov** – MD, PhD, Professor, Chair of Gerontology and Geriatrics, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education

#### Сведения об авторе:

**Белялов Фарид Исмагильевич** – д.м.н., профессор, кафедра геронтологии и гериатрии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования

## Возможности применения новой фиксированной комбинации розувастатина и ацетилсалициловой кислоты: фокусные группы пациентов

Ольга Дмитриевна Остроумова<sup>1,2\*</sup>, Алексей Иванович Кочетков<sup>1</sup>,  
Надежда Юрьевна Воеводина<sup>3</sup>, Светлана Сергеевна Шаронова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова  
Россия, 127423, Москва, ул. Делегатская, 20/1

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

<sup>3</sup> Городская клиническая больница им. Е.О. Мухина  
Россия, 111399, Москва, Федеративный проспект, 17

В обзоре уделено внимание поражению сонных, коронарных артерий и сосудов нижних конечностей. Подчеркивается системная вовлеченность различных сосудистых бассейнов в атерогенез. Приведена эпидемиологическая характеристика заболеваемости и смертности от основных клинических проявлений атеросклероза – ишемического инсульта, ишемической болезни сердца и заболеваний артерий нижних конечностей. Рассмотрены актуальные принципы медикаментозной терапии с точки зрения улучшения прогноза и устранения ишемии. Обсуждаются основополагающие позиции международных и российских клинических рекомендаций по ведению больных с наличием тех или иных клинических проявлений атеросклероза. Подробно описаны схемы назначения и предпочтительные дозы статинов и антиагрегантов в зависимости от локализации атеросклеротического поражения и выраженности стеноза. Приведены целевые показатели липидов крови при лечении статинами. Представлены преимущества статинов в качестве препаратов, позволяющих снизить риск сердечно-сосудистых осложнений. Приведены актуальные данные о схеме применения антиагрегантов, в том числе, ацетилсалициловой кислоты, у лиц с клиническими проявлениями атеросклероза. Изложена принципиальная тактика двойной антитромбоцитарной терапии, рассмотрены оптимальные схемы ее применения у пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства, аорто-коронарное шунтирование и имеющих в анамнезе острую коронарную патологию.

**Ключевые слова:** атеросклероз, ишемический инсульт, ишемическая болезнь сердца, заболевания артерий нижних конечностей, розувастатин, ацетилсалициловая кислота, фиксированная комбинация, клинические рекомендации.

**Для цитирования:** Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Воеводина Н.Ю., Шаронова С.С. Возможности применения новой фиксированной комбинации розувастатина и ацетилсалициловой кислоты: фокусные группы пациентов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(3):425-433. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-425-433

### The Possibilities of Using a New Fixed-Dose Combination of Rosuvastatin and Acetylsalicylic Acid: Focus Groups of Patients

Olga D. Ostroumova<sup>1,2\*</sup>, Alexey I. Kochetkov<sup>1</sup>, Nadezhda Yu. Voevodina<sup>3</sup>, Svetlana S. Sharonova<sup>2</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 (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8, Moscow, 119991 Russia

<sup>3</sup> E.O. Mukhin Municipal Clinical Hospital. Federativnyi prospekt 17, Moscow, 111399 Russia

The review focuses on the impairment of the carotid, coronary arteries and lower-extremity arterial disease. Systemic involvement of various vascular beds in atherogenesis is emphasized. Epidemiological characteristics of morbidity and mortality from the main clinical manifestations of atherosclerosis - ischemic stroke, ischemic heart disease and lower-extremity arterial disease are given. The current principles of drug therapy are considered from the point of view of improving the prognosis and eliminating ischemia. The basic positions of International and Russian clinical recommendations on the management of patients with the presence of certain clinical manifestations of atherosclerosis are discussed. Detailed administration schemes and the preferred doses of statins and antiplatelet agents depending on the localization of atherosclerotic lesion and the severity of stenosis are described. The target blood lipids levels in the treatment with statins are given. The advantages of statins as drugs that reduce the risk of cardiovascular complications are presented. Current data on the pattern of antiplatelet use, including acetylsalicylic acid, in individuals with clinical manifestations of atherosclerosis are given. The principal tactic of dual antiplatelet therapy and schemes of its use in patients undergoing percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass surgery and in individuals with a history of acute coronary disorders are considered.

**Keywords:** atherosclerosis, ischemic stroke, ischemic heart disease, lower-extremity arterial disease, rosuvastatin, acetylsalicylic acid, fixed-dose combination, clinical recommendations.

**For citation:** Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Voevodina N.Y., Sharonova S.S. The Possibilities of Using a New Fixed-Dose Combination of Rosuvastatin and Acetylsalicylic Acid: Focus Groups of Patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(3):425-433. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-425-433

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

Received / Поступила: 30.05.2018

Accepted / Принята в печать: 06.06.2018



## Введение

Атеросклероз представляет собой хроническое многофакторное системное заболевание, основным проявлением которого является образование атеросклеротических бляшек (АСБ) в артериях эластического и мышечно-эластического типа (брахиоцефальные, коронарные, почечные, мезентериальные, артерии конечностей и др.), приводящих к стенозированию и развитию различной степени выраженности ишемии в кровоснабжаемых тканях [1, 2]. АСБ могут претерпевать различные изменения, наиболее значимыми из которых с клинической точки зрения служат изъязвление и разрыв, обуславливающие формирование локального тромбоза с последующей частичной или полной окклюзией пораженного сосуда и развитием ишемического повреждения/некроза органов в бассейне связанной артерии. К основным факторам риска развития атеросклероза относят дислипидемию, артериальную гипертензию (АГ), курение, сахарный диабет, а также генетически детерминированные особенности обмена веществ, гуморального гомеостаза и структуры клеток [2]. Атеросклероз имеет тенденцию в течение длительного времени протекать субклинически и, как правило, поражает несколько сосудистых систем. Главными следствиями атеросклероза являются ишемическая болезнь сердца (ИБС), ишемический инсульт и заболевания периферических артерий.

## Атеросклеротическое поражение сонных артерий

Атеросклеротическое поражение сонных артерий представляет собой одну из наиболее частых причин ишемического инсульта (ИИ) [3]. Примерно треть всех острых клинически значимых окклюзий мозговых сосудов вызваны атеросклерозом экстракраниального отдела каротидных артерий [3], а еще 10% связаны непосредственно с атеросклерозом самих внутрисерпных сосудов [4]. В России ежегодно регистрируется от 200 до 500 случаев заболевания инсультом на 100000 населения [5]. В последние годы в России наблюдается устойчивая тенденция к снижению смертности от мозговых инсультов, однако, этот показатель все еще находится на достаточно высоком уровне: за период с 2008 по 2016 гг. смертность от инсульта снизилась на 45%, и составила в среднем 123 случая на 100000 населения [5].

Ишемический инсульт подразделяют на подтипы: ИИ вследствие поражения крупной артерии (атеротромботический подтип), мелкой артерии (лакунарный), кардиоэмболический инсульт, ИИ на фоне другой известной причины и ИИ неизвестной этиологии [1]. Здесь необходимо отметить, что атеросклероз является главным патофизиологическим механизмом, лежащим в основе нарушений, возникающих в ма-

гистральных мозговых сосудах, а также может быть связан с большим числом ИИ неясной этиологии (например, АСБ, локализующиеся в аорте, могут служить источником образования тромбов и эмболии мозговых сосудов) [1].

Согласно данным исследований при скрининговом дуплексном ультразвуковом сканировании атеросклероз сонных артерий со степенью стеноза более 50% встречается в 2-8% случаев [6]. Частота атеросклероза сонных артерий увеличивается с возрастом: у пациентов старше 70 лет бессимптомный стеноз каротидных артерий (более 50% просвета сосуда) отмечается у 7% женщин и более 12% мужчин [7].

В целом, у пациентов с бессимптомным стенозом сонных артерий риск гомолатерального инсульта составляет в среднем 2-5% в год [7], у больных же с наличием симптомного каротидного атеросклероза риск инсульта в течение двух лет даже при наличии оптимального медикаментозного лечения оценивается в 26% [7]. Риск ИИ возрастает по мере прогрессирования стеноза сонных артерий. При сужении просвета сонных артерий менее 60% риск первого инсульта в среднем составляет 8%, при стенозе более 60% – 16,2% [8]. При стенозе просвета внутренней сонной артерии, превышающем 90%, частота инсульта увеличивается до 32-35% [9].

У пациентов, перенесших ИИ или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) и имеющих гемодинамически значимый стеноз сонных артерий на фоне атеросклероза (70% и более), повышен риск повторного инсульта. Как было продемонстрировано в исследовании E. Johansson и соавт. [10], частота повторного ипсилатерального ИИ у больных с 50-99% стенозом каротидных артерий возрастает с 2,7% в первые сутки после первого инсульта до 5,3% на третий день, до 11,5% – на 14-ый день и до 18,8% – на 90-ый день.

Как известно, атеросклероз представляет собой системный генерализованный процесс, поэтому у больных с атеросклерозом сонных артерий нередко обнаруживается многососудистое поражение с вовлечением в атеросклеротический процесс по крайней мере еще одного крупного сосудистого бассейна и наличием связанной с ним клинической симптоматики [11]. В частности, у пациентов с гемодинамически значимым стенозом каротидных артерий ( $\geq 70\%$ ) в 39-61% случаев обнаруживается ИБС, и в 18-21% случаев – атеросклероз артерий нижних конечностей [11]. Важно отметить, что у больных с перенесенным ранее ИИ в 9 раз выше риск возникновения повторного инсульта, и в 2-3 раза выше риск развития инфаркта миокарда (ИМ), в том числе – фатального [12, 13].

Терапевтическая тактика в отношении как симптомного, так и асимптомного атеросклеротического стеноза сонных артерий в обязательном порядке должна

включать модификацию факторов риска. Рекомендован отказ от курения, динамические физические нагрузки, снижение массы тела (в идеале – до достижения индекса массы тела  $\leq 25$  кг/м<sup>2</sup>), диета, антигипертензивные препараты (при наличии АГ) [11, 14, 15]. Пациентам с атеросклеротическим поражением сонных артерий рекомендовано назначение статинов для достижения целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) [11, 14, 15]. Хотя до настоящего времени не проведено специально спланированных рандомизированных клинических исследований (РКИ), посвященных оценке влияния терапии статинами на частоту развития коронарных и церебро-васкулярных осложнений у пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий, не имеющих в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), по некоторым данным такое лечение обеспечивало снижение частоты инсульта [15-17]. Так, в исследовании HPS (Heart Protection Study) [16] было выявлено, что статинотерапия предупреждает прогрессирование АТ, а также снижает необходимость в выполнении эндартерэктомии на 50%. При проведении метаанализа результатов РКИ, в которых участвовали в общей сложности более 90 тыс пациентов, было констатировано, что терапия статинами в различных популяциях больных приводит к снижению частоты развития инсультов любой этиологии на 21%, при этом выявлена статистически значимая взаимосвязь со снижением уровня ХС-ЛПНП [17].

В настоящее время у больных со стенозирующими заболеваниями сонных артерий статины считают неотъемлемой частью так называемой «оптимальной медикаментозной терапии». В европейских рекомендациях по дислипидемии 2016 г [15] в разделе «Рекомендации по проведению гиполипидемической терапии у пациентов с атеросклеротическим поражением периферических (включая сонные) артерий» записано, что «атеросклеротическое поражение периферических сосудов является состоянием, связанным с очень высоким риском развития ССЗ, поэтому таким пациентам рекомендуется проведение гиполипидемической терапии (основанной преимущественно на назначении статинов)» (IA). Эта позиция закреплена и в европейских рекомендациях 2017 г. [11] по лечению заболеваний периферических артерий. В этих рекомендациях также говорится о том, что ацетилсалициловая кислота (АСК) в дозе 75-100 мг/сут также должна быть составной частью «оптимальной медикаментозной терапии» [11] для снижения риска инсульта и других неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у данной категории больных [18]. Хотя преимущества дезагрегантной терапии для профилактики инсульта у пациентов со стенозом сонных артерий >50% не столь очевидны

(согласно результатам РКИ), риск развития ИМ у этих пациентов повышен в 2 раза [19]. При симптомном стенозе сонных артерий также показана монотерапия АСК в дозе 75-100 мг/сут, в случае ее непереносимости рекомендуется клопидогрел в дозе 75 мг/сут [11].

Следовательно, приоритетными препаратами для снижения сердечно-сосудистого риска у больных с атеросклерозом сонных артерий являются статины и АСК.

## **Ишемическая болезнь сердца**

Другим клинически значимым проявлением атеросклероза является ИБС – заболевание, вызванное атеросклеротическим поражением коронарных артерий. Одним из проявлений ИБС служит стенокардия, распространенность которой увеличивается с возрастом. Так, у женщин 45-64 лет стенокардия встречается в 5-7% случаев, в возрасте 65-84 лет данный показатель повышается до 10-12% [20]. Аналогичная ситуация наблюдается и среди мужчин – в возрасте 45-64 лет стенокардию имеют 4-7% обследованных, в возрасте 65-84 лет – 12-14% [20]. Необходимо подчеркнуть, что ИБС остается ведущей причиной смертности в мире [21]. С ИБС связана приблизительно треть всех смертей в развитых и развивающихся странах у лиц старше 35 лет, причем по некоторым оценкам данный параметр в ряде стран достигает 50% [21]. Глобальное бремя ИБС по оценкам Всемирной организации здравоохранения к 2020 г. может достичь 47 миллионов лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности [21]. Вместе с тем в последние годы в России наблюдается тренд по снижению заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии. В 2017 г. сердечно-сосудистые заболевания унесли жизни 858 тыс человек, что на 5% меньше, чем годом ранее, и показатель смертности по этим нозологиям впервые с начала десятилетия опустился ниже 600 на 100 тыс населения, а смертность от ИМ уменьшилась на 14% [22].

Важно указать, что у пациентов с ИБС довольно часто наблюдается сочетанное атеросклеротическое поражение сосудистых бассейнов другой локализации помимо коронарных артерий – в 5-9% случаев – это гемодинамически значимый стеноз сонных артерий (70% и более), в 7-16% – заболевания артерий нижних конечностей, и в 4-15% – случаев стеноз (более 75%) почечных артерий [11].

Цели лечения ИБС заключаются в профилактике коронарных событий, улучшении прогноза и устранении собственно ишемии миокарда [20]. Медикаментозная терапия стабильной ИБС, направленная на профилактику событий, включает антитромбоцитарные и гиполипидемические средства [20]. Антитромбоцитарные препараты (антиагреганты) уменьшают агрегацию тромбоцитов и позволяют предотвратить

образование тромбов в коронарных артериях. АСК в низкой дозе (75-100 мг) – препарат выбора в большинстве случаев, но у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и непереносимостью АСК может рассматриваться к назначению клопидогрел.

Пациенты с документально подтвержденной ИБС имеют очень высокий риск осложнений, и, в соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (VI пересмотр) [14] и Европейскими рекомендациями 2016 г. [15] все они должны получать статины (кроме случаев абсолютных противопоказаний). Лечение таких пациентов направлено на достижение уровня ХС-ЛПНП < 1,5 ммоль/л или уменьшение > 50%, или его снижение по меньшей мере на 50%, если уровень ХС-ЛПНП – 1,5-3,5 ммоль/л согласно Российским рекомендациям [14]. Максимальное снижение ХС-ЛПНП на 50-55% возможно при применении высоких доз статинов, например, розувастатина.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по диагностике и лечению дислипидемий 2016 г. [15] главной целью гиполипидемической терапии также является уровень ХС-ЛПНП, однако его целевой уровень составляет < 1,8 ммоль/л; при исходном значении ХС-ЛПНП 1,8-3,5 ммоль/л целью служит его снижение, по меньшей мере, на 50%.

Если пациенту со стабильной стенокардией планируется чрезкожное коронарное вмешательство (ЧКВ), рекомендуется так называемая «нагрузочная терапия» статинами или повышение дозы препарата, если пациент уже получает терапию статинами (IIa A) [15]. Так, в специальный метаанализ были включены результаты 13 РКИ, в которых приняли участие более 3300 пациентов [23]. Во всех исследованиях, кроме одного, включенных в этот метаанализ, ЧКВ проводили при стабильной стенокардии или в поздние сроки при остром коронарном синдроме (ОКС) без подъема сегмента ST. В 11-ти исследованиях пациентам, ранее не получавшим статины, назначали предварительное лечение высокими дозами статинов (в сроки от 2 нед до однократной нагрузочной дозы), в других случаях больным, уже получающим постоянную терапию статинами, назначали высокие дозы статинов. Согласно полученным результатам было выявлено уменьшение риска перипроцедурного ИМ [на 44%, отношение шансов (ОШ) 0,56; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,44-0,71;  $p < 0,00001$ ] и 30-дневных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть, ИМ, повторная реваскуляризация) после ЧКВ (на 44%;  $p < 0,00001$ ). Представляет особый интерес тот факт, что предварительная статинотерапия также уменьшает риск развития

контраст-индуцированной нефропатии после ангиографии коронарных артерий или ЧКВ [24].

В дальнейшем, так же, как и больные после ОКС (с подъемом и без подъема сегмента ST), такие пациенты нуждаются в высокодозовой статинотерапии для достижения целевых уровней ХС-ЛПНП, рекомендованных для пациентов очень высокого риска [14, 15].

Также для пациентов со стабильной ИБС, перенесших ЧКВ с постановкой стента, стандартом лечения является назначение двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ), включающей в себя АСК в сочетании с ингибитором рецепторов  $P2Y_{12}$  тромбоцитов [25]. Оптимальный режим дозирования АСК в составе ДАТ составляет 75-100 мг/сут. В данных дозах АСК обеспечивает максимальную защиту от ишемических событий и сводит к минимуму риск кровотечений.

Согласно обновленным рекомендациям Европейского кардиологического общества по ДАТ от 2017 г. [25] длительность ДАТ зависит от риска кровотечений по шкале PRECISE-DAPT (Predicting Bleeding Complications in Patients Undergoing Stent Implantation and Subsequent Dual Antiplatelet Therapy). Для категории пациентов со стабильной ИБС и установленными стентами (голометаллические/с лекарственным покрытием) и/или перенесших вмешательство с использованием баллонов с лекарственным покрытием при отсутствии высокого риска кровотечений (PRECISE-DAPT < 25 баллов) рекомендуемая длительность ДАТ в виде сочетания АСК 75-100 мг/сут с клопидогрелом (нагрузочная доза 600 мг, затем по 75 мг/сут) составляет 6 мес (класс рекомендаций I A). Для той же категории пациентов со стабильной ИБС, но имеющих высокий риск кровотечений (PRECISE-DAPT  $\geq$  25 баллов) длительность ДАТ также в виде сочетания АСК 75-100 мг/сут с клопидогрелом (75 мг/сут) может снижена до приоритетной, составляющей 3 мес (IIa B). В случае если лечащий врач считает, что трехмесячная ДАТ небезопасна для пациента с точки зрения риска развития кровотечений, ее длительность может быть снижена до 1 мес (IIb C). После указанных сроков ДАТ у данной категории пациентов, как и у пациентов после ОКС, осуществляется переход на монотерапию дезагрегантами, например, АСК в дозе 75-100 мг/сут [25].

Пациентам с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСнST) после ЧКВ или аорто-коронарного шунтирования (АКШ) и низким риском кровотечений рекомендован прием ДАТ в виде АСК в дозе 75-100 мг/сут и ингибитора  $P2Y_{12}$  рецепторов (тикагрелор 90 мг 2 р/сут или прасугрел 10 мг ежедневно или клопидогрел 75 мг/сут) [26]. Продолжительность ДАТ – 1 год. Пациентам с ОКСнST после ЧКВ или АКШ и высоким риском кровотечений рекомендовано применение следующей схемы ДАТ – АСК 75-100 мг+клопидогрел 75 мг/сут,

продолжительность ДАТ – 6 мес [26]. У пациентов с ОКСпСТ, перенесших тромболизис без ЧКВ, с низким риском кровотечений рекомендовано применение следующих схем ДАД – АСК 75-100 мг+тикагрелор 90 мг 2 р/сут или АСК 75-100 мг+клопидогрел 75 мг/сут, продолжительность ДАТ – 1 год [26]. У пациентов с ОКСпСТ, перенесших тромболизис без ЧКВ, с высоким риском кровотечений рекомендовано применение АСК 75-100 мг+клопидогрел 75 мг/сут, продолжительность ДАТ – 1 мес и более [26].

Пациентам с ОКС без подъема ST рекомендован прием ДАТ в виде АСК в дозе 75-100 мг/сут и ингибитора P2Y<sub>12</sub> рецепторов (клопидогрел 75 мг/сут или тикагрелор 90 мг 2 р/сут или прасугрел 10 мг ежедневно), на протяжении 1 года в отсутствии противопоказаний, таких как повышенный риск кровотечений, независимо от стратегии реваскуляризации и типа стента [27]. Имеется превосходство приема прасугрела и тикагрелора над приемом клопидогрела. Продолжительность ДАТ может быть сокращена до 3-6 мес (высокий риск кровотечений) или продлена до 30 мес у отдельных пациентов при клинической необходимости.

В дальнейшем пациенты после ОКС (с подъемом и без подъема сегмента ST) нуждаются в пожизненном назначении монотерапии дезагрегантами, например, АСК в дозе 75-100 мг 1 р/сут [25].

Следовательно, абсолютное большинство пациентов с ИБС при отсутствии абсолютных противопоказаний нуждаются в назначении АСК и статинотерапии для снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и увеличения продолжительности жизни.

## **Заболевания артерий нижних конечностей**

Заболевания артерий нижних конечностей (ЗАНК) – это синдромы, связанные с поражением артерий нижних конечностей [11]. Одним из наиболее важных с позиции распространенности и тяжести осложнений является атеросклероз артерий нижних конечностей.

С клинических позиций выделяют асимптомное течение ЗАНК, перемежающуюся хромоту (по названию главного клинического симптома) и критическую ишемию конечности [11]. Все они, безусловно, являются разными стадиями единого патологического процесса – развития и прогрессирования атеросклероза. Поэтому подходы к лечению имеют ряд общих положений (например, коррекция факторов риска), но имеются и особенности тактики ведения больных в зависимости от конкретной формы ЗАНК.

**Асимптомное течение ЗАНК [11].** Эта стадия характеризуется атеросклеротическим поражением артерий без гемодинамически значимых стенозов или с не-

значительными изменениями регионарной гемодинамики, не вызывающими отчетливых клинических проявлений хронической ишемии конечности.

**Перемежающаяся хромота (ПХ) [11].** На этой стадии ЗАНК морфологические изменения в артериях значительны, поэтому они обуславливают гемодинамически значимые сдвиги: снижаются параметры объемной скорости кровотока и перфузионного давления в артериях дистальнее очага облитерирующего поражения. По своей сути, как с позиций патогенеза, так и в свете клинического течения перемежающаяся хромота является стадией субкомпенсации ЗАНК – появляются симптомы, но основные симптомы проявляются при физической нагрузке. Важнейшее звено патогенеза перемежающейся хромоты – несоответствие доставки и потребностей тканей в кислороде.

**Критическая ишемия конечности (КИК) [11].** Прогрессирующее облитерирующее поражение артериального русла (диффузное и/или многоэтажное поражение) выражено в такой степени, что гемодинамических и метаболических компенсаторных механизмов недостаточно для предотвращения угнетения перфузии и циркуляторной гипоксии, вызванных падением перфузионного давления. В условиях критически низкой доставки кислорода и метаболических субстратов, необходимых для ресинтеза АТФ, происходит угнетение не только функционального, как при перемежающейся хромоте, но и базального объема потребления АТФ, необходимого для поддержания жизнедеятельности и жизнеспособности клетки. Кроме того, важнейшее значение в патогенезе имеет падение перфузионного давления, что запускает каскад локальных нарушений микроциркуляции.

Во всем мире ЗАНК имеют место приблизительно у 202 млн человек, и из них 40 млн проживают в Европе [11]. ЗАНК, как правило, дебютируют после достижения пациентом возраста 50 лет, их встречаемость увеличивается в геометрической прогрессии после 65 лет, и в возрасте 80 лет составляет около 20% [11]. В высоко развитых странах ЗАНК, особенно, с наличием симптомов, в целом встречаются чаще у мужчин, однако по мере старения гендерные различия уменьшаются. Что касается частоты симптомных ЗАНК, то по данным популяционных исследований они имеют место в каждом 3-5 случае [11]. Распространенность атеросклеротических поражений с тяжелой ишемией, угрожающей жизнеспособности конечности, относительно небольшая – 0,4%, ежегодная заболеваемость данным типом ЗАНК варьирует от 500 до 1000 новых случаев в год на миллион человек, и выше среди пациентов с сахарным диабетом [11]. Частота ампутаций нижних конечностей (как выше, так и ниже коленного сустава), ассо-



цированных с ЗАНК, оценивается в пределах 120-500 случаев на миллион [11]. Следует подчеркнуть, что за последнее десятилетие количество больных с ЗАНК возросло приблизительно на 23%, это связано со старением населения в мире, увеличением доли лиц пожилого возраста, а также с широкой распространенностью сахарного диабета и курения [11].

У пациентов с ЗАНК, с одной стороны, повышен риск развития ИМ и ИИ, а с другой – увеличен риск ампутации конечностей [11, 15, 28]. Причем, у пациентов с ПХ прогноз в большей степени связан с повышенным риском коронарных и цереброваскулярных неблагоприятных событий (в связи с одновременным поражением коронарных и сонных артерий) – они развиваются гораздо чаще, чем КИК [11]. У 40-60% больных с ЗАНК одновременно имеются ИБС и поражение брахиоцефальных артерий [11]. В исследовании PARTNERS (Peripheral Arterial Disease Awareness, Risk and Treatment: New Resources for Survival) [29] у 13% из обследованных больных с лодыжечно-плечевым индексом (ЛПИ) меньше 0,90 не было ИБС или поражения сонных артерий, у 16% отмечены ЗАНК в сочетании с симптомной ИБС или поражением сонных артерий, у 24% выявлены симптомные ИБС и поражение сонных артерий при нормальном значении ЛПИ. Как уже было констатировано выше, у больных с ПХ существует высокий риск развития ИМ и инсульта: по сравнению с обычной популяцией риск ИМ у них повышен на 20-60%, риск смерти от ИБС – в 2-6 раз, риск инсульта, в том числе смертельного – на 40% [11].

Пациентам с ЗАНК рекомендуется модификация образа жизни, в том числе — прекращение курения, ежедневные физические нагрузки (по 30 мин в день), снижение массы тела (индекс массы тела  $\leq 25$  кг/м<sup>2</sup>) и средиземноморская диета [11]. При наличии у больного сопутствующей АГ применяют лекарственные средства для снижения АД. Пациентам с сопутствующим сахарным диабетом необходимо обеспечивать адекватный контроль гликемии.

Согласно рекомендациям всем пациентам с ЗАНК в обязательном порядке показано назначение статинов, в случае отсутствия абсолютных противопоказаний – класс I, уровень доказательности A [11, 14, 15]. Согласно Европейским рекомендациям рекомендуется снижение ХС-ЛПНП до уровня менее 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) или снижение на 50% и более, если исходные значения ХС-ЛПНП были 1,8-3,5 ммоль/л (70-135 мг/дл) [15] – класс I, уровень доказательности C. Согласно Российским рекомендациям по дислипидемии (VI пересмотр, 2017 г.) [14] у данной категории больных целевой уровень ХС-ЛПНП составляет  $< 1,5$  ммоль/л или уменьшение его более чем на 50%, либо снижение, по меньшей мере, на

50%, если исходный уровень ХС-ЛПНП составлял 1,5-3,5 ммоль/л.

У пациентов с ЗАНК терапия статинами улучшает как сердечно-сосудистые исходы, так и исходы по событиям, связанным с конечностями [30]. В наблюдательных (обсервационных) исследованиях и в ограниченном количестве РКИ у пациентов с ЗАНК (как с асимптомным течением ЗАНК, так и с критической ишемией конечности) терапия статинами снижала общую смертность и частоту сердечно-сосудистых событий [30-32]. Так, в подгруппе из 6748 пациентов с ЗАНК в HPS (Heart Protection Study) применение 40 мг симvastатина ежедневно снижало риск первого серьезного сосудистого события на 22% по сравнению с плацебо [31]. В международном регистре REACH (the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health registry) у пациентов с ЗАНК использование статинов привело к снижению частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 17% [33]. В метаанализе результатов 18 исследований, в которых в общей сложности приняли участие более 10 тыс пациентов, обнаружено, что терапия статинами у пациентов с ЗАНК ведет к снижению частоты развития сердечно-сосудистых заболеваний на 20% и общей смертности – на 14% [30]. Даже на самых поздних стадиях заболевания у пациентов с ЗАНК терапия статинами обеспечивала снижение смертности и частоты сердечно-сосудистых событий [10]. Так, G.G. Westin и соавт. [34] в течение одного года наблюдали 380 пациентов с критической ишемией нижних конечностей, 65% из них получали статины. В конце периода наблюдения частота сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, смерть) и смертности были ниже в группе пациентов, получающих статины (ОШ 0,53; 95% ДИ 0,28-0,99 и ОШ 0,49; 95% ДИ 0,24-0,97, соответственно).

В регистре REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) у пациентов с ЗАНК применение статинов в течение 4 лет снижало частоту нежелательных событий, связанных с конечностями (то есть, прогрессирующего динамического нарушения кровообращения, новой критической ишемии конечности, новой реваскуляризации нижней конечности, новой ампутации при ишемии) по сравнению с отсутствием применения статинов [33]. Использование симvastатина в HPS снижало относительный риск периферических сосудистых событий (включая некоронарную реваскуляризацию, реконструкцию аневризмы, большую ампутацию или смерть от ЗАНК) по сравнению с плацебо [31]. В США среди пациентов, которым выполнялась реваскуляризация нижней конечности, частота сохранения конечности через 1 год была больше у тех пациентов, кто получал статины [35]. В многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании применение статинов в максимальной дозе через 12 мес

повышало время безболевого ходьбы и ходьбы в районе проживания по сравнению с плацебо [36]. В цитируемом выше исследовании GG Westin и соавт. [34] терапия статинами увеличивала выживаемость без ампутации: в группе больных с критической ишемией нижних конечностей, которые получали статины, была ниже частота соответствующей конечной точки (ОШ 0,53; 95% ДИ 0,35-0,98).

Пациентам с ЗАНК показано назначение дезагрегантов, в большинстве случаев – АСК в дозе 75-100 мг/сут [11]. Тактика назначения дезагрегантов несколько отличается в зависимости от клинической формы ЗАНК и лечебной тактики (консервативная терапия или хирургическое вмешательство) [11]. При асимптомном течении ЗАНК согласно Европейским рекомендациям по заболеваниям периферических артерий 2017 г. [11] антитромбоцитарная терапия не показана. Следует отметить, что здесь существует различие с позицией американских экспертов, в Американских рекомендациях АНА/ACC 2016 г. [37] приведена несколько иная точка зрения. У пациентов с бессимптомной ЗАНК для решения вопроса о назначении американские эксперты рекомендуют ориентироваться на значение ЛПИ. У пациентов с бессимптомной ЗПА и лодыжечно-плечевым индексом ЛПИ  $\leq 0,90$  можно ожидать, что проведение антитромбоцитарной терапии позволит снизить риск ИМ (инфаркта миокарда), инсульта или смерти от сосудистого заболевания – (IIa – средняя степень, преимущество  $\gg$  риск, C-EO – экспертное мнение). У пациентов же с бессимптомным ЗАНК и пограничным ЛПИ (0,91-0,99) эффективность антитромбоцитарной терапии для снижения риска ИМ, инсульта или смерти от сосудистого заболевания неизвестна (IIb – низкая степень, преимущество  $\geq$  риск, B-R – рандомизированные исследования).

При симптомных ЗАНК (ПХ, КИК) показана монотерапия дезагрегантами – АСК в дозе 75-100 мг/сут или клопидогрелом в дозе 75 мг/сут [11]. У этой категории больных существуют убедительные данные, что назначение АСК значительно снижает сердечно-сосудистый риск (нефатальные ИМ+инсульты+сердечно-сосудистая смертность) – 6,4 vs 7,9% в группе контроля [18]. В мета-анализ Antithrombotic Trialists Collaboration включены результаты исследований в общей сложности 6200 пациентов с ПХ. Несмотря на то, что в ходе *post hoc* анализа исследования CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) [38] было обнаружено превосходство клопидогрела по сравнению с АСК в подгруппе пациентов с симптомными ЗАНК в снижении сердечно-сосудистого риска, европейские эксперты в рекомендациях 2017 г. поставили уровень доказанности данного положения лишь IIb B [11].

После эндоваскулярных операций на артериях нижних конечностей рекомендуют в течение мес двойную (АСК+клопидогрел в указанных дозах) дезагрегантную терапию (IIa C), а затем постоянно назначается монотерапия, либо АСК 75-100 мг/сут, либо клопидогрел в дозе 75 мг/сут (IIa C) [11]. Больные, перенесшие шунтирующую операцию на артериях нижних конечностей по поводу ПХ или КИК, нуждаются в монотерапии АСК 75-100 мг/сут или клопидогрелом 75 мг/сут (IIb B) [11].

Следовательно, пациентам с ЗАНК, так же, как и больным с другой локализацией АТ для снижения сердечно-сосудистого риска, а также риска развития событий, связанных с конечностями (ампутация и др.), необходимо назначение статинов и дезагрегантов.

## Закключение

В свете вышеизложенного можно сделать практический вывод о том, что пациенты с симптомным АТ сонных, коронарных артерий и артерий нижних конечностей для снижения риска развития неблагоприятных событий должны получать высокодозовую статинотерапию, поскольку целевые уровни ХС-ЛПНП для этих клинических ситуаций, согласно современным представлениям, являются очень низкими (по мнению российских экспертов,  $< 1,5$  ммоль/л). На сегодняшний день наиболее эффективным статином в отношении снижения уровня ХС-ЛПНП считается розувастатин, что было выявлено в ряде исследований (STELLAR, ANDROMEDA, POLARIS, CORALL, URANUS и др.) [39-43]. Особенно четко это продемонстрировано в исследовании STELLAR (Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin, and pravastatin Across Doses) [39], в которое были включены пациенты с гиперхолестеринемией, в том числе, пациенты с ИБС, перенесенным ИМ, ИИ или ТИА в анамнезе, заболеваниями периферических артерий. В этом исследовании сравнивали влияние различных доз розувастатина, аторвастатина, симвастатина и правастатина на уровень ХС-ЛПНП. Розувастатин назначали в дозах 10, 20, 40 или 80 мг/сут, аторвастатин – 10, 20, 40 или 80 мг/сут, симвастатин – 10, 20, 40 или 80 мг/сут, правастатин – 10, 20 или 40 мг/сут. Снижение уровня ХС-ЛПНП при приеме розувастатина достигало 63% (при использовании высоких доз), подобных результатов на фоне лечения максимальными дозами других статинов не зарегистрировано. Очевидно, что эти данные свидетельствуют о превосходстве розувастатина над остальными статинами в гиполипидемической эффективности и способности достигать целевых уровней ХС-ЛПНП.

Также абсолютное большинство пациентов с симптомным атеросклеротическим поражением различных артерий (коронарных, сонных, бедренных и др.) нуж-

даются в назначении АСК (в том числе, в определенные стадии течения заболевания в составе ДАТ). Поэтому особый интерес представляет появление в РФ фиксированной комбинации розувастатина с АСК – препарат Розулип АСА (EGIS-РУС). Он зарегистрирован в виде 3 вариантов сочетания доз: доза АСК везде составляет 100 мг, а доза розувастатина варьирует – 5, 10 или 20 мг. Известно, что с увеличением количества принимаемых таблеток снижается приверженность пациентов к лечению [44], поэтому появление данной фиксированной комбинации, безусловно, имеет огромное значение для клинической практики. Назначение Розулипа АСА широкому кругу больных с различными

сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловленными атеросклеротическим поражением артерий различной локализации, в условиях вынужденной полифармакотерапии, несомненно, будет способствовать повышению приверженности к лечению и, следовательно, снижению риска развития осложнений.

**Конфликт интересов.** Помощь в публикации статьи оказана компанией Эгис, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

**Disclosures.** Assistance in the publication of the article was provided by Egis, but it did not affect the authors' own opinion.

## References / Литература

- Herrington W., Lacey B., Sherliker P., et al. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ Res.* 2016;118(4):535-46. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307611.
- Aziz M., Yadav K.S. Pathogenesis of Atherosclerosis. A Review. *Medical & Clinical Reviews.* 2016;2(3):22. doi: 10.21767/2471-299X.100031.
- Langhoff R. Carotid stenosis - basing treatment on individual patients' needs. Optimal medical therapy alone or accompanied by stenting or endarterectomy. *Vasa.* 2018;47(1):7-16. doi: 10.1024/0301-1526/a000668.
- Marulanda-Londoño E., Chaturvedi S. Stroke due to large vessel atherosclerosis: Five new things. *Neurology: Clinical Practice.* 2016;6(3):252-8. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000247.
- Russia Today. To beat off a blow: the Ministry of Health announced a reduction in deaths from stroke. [cited by 21.06.2018]. Available from: <https://russian.rt.com/russia/article/442868-rossiya-insult-smertnost-snizhenie> (In Russ.) [Russia Today. Отбить удар: в Минздраве заявили о снижении смертности от инсульта. [цитировано 21.06.2018]. Доступно на: <https://russian.rt.com/russia/article/442868-rossiya-insult-smertnost-snizhenie>].
- Tanashyan M.M., Lagoda O.V., Klimenko I.S., et al. Asymptomatic stenosis of carotid arteries: novel view on the problem. *Annali Klinicheskoy i Eksperimental'noy Nevrologii.* 2009;3(2):17-20. (In Russ.) [Танашян М.М., Лагода О.В., Клименко И.С., и др. Асимптотические стенозы сонных артерий: еще один взгляд на проблему. *Анналы Клинической и Экспериментальной Неврологии.* 2009;3(2):17-20].
- O'Brien M., Chandra A. Carotid revascularization: risks and benefits. *Vascular Health and Risk Management.* 2014;10:403-16. doi:10.2147/VHRM.S48923.
- Intitari D., Eliasziw M., Gates P., et al. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med.* 2000;342(23):1693-700. doi: 10.1056/NEJM200006083422302.
- Liapis C., Kakisis J., Kostakis A. Carotid stenosis: Factors affecting symptomatology. *Stroke.* 2001;32:2782-6.
- Johansson E., Cuadrado-Godia E., Hayden D., et al. Recurrent stroke in symptomatic carotid stenosis awaiting revascularization: A pooled analysis. *Neurology.* 2016;86(6):498-504. doi: 10.1212/WNL.00000000000002354.
- Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L., et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763-816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095.
- Wilterdink J.L., Easton J.D. Vascular event rates in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease. *Arch Neurol.* 1992;49:857-63. doi:10.1001/archneur.1992.00530320089016.
- Kannel W.B. Risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in different arterial territories. *J Cardiovasc Risk.* 1994;1(4):333-9.
- Ezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M., et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. *Ateroskleroz i Dislipidemii.* 2017;3:5-22. (In Russ.) [Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр, 2017 год. Атеросклероз и Дислипидемии. 2017;3:5-22].
- Catapano A.L., Graham I., De Backer G., et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999-3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9326):7-22. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09327-3.
- Amarencu P., Labreuche J., Lavalley P., Touboul P.J. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke.* 2004;35:2902-9. doi: 10.1161/01.STR.0000147965.52712.f.a.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324(7329):71-86. doi: 10.1136/bmj.324.7329.71.
- Pickett C.A., Jackson J.L., Hemann B.A., Atwood J.E. Carotid bruits as a prognostic indicator of cardiovascular death and myocardial infarction: a meta-analysis. *Lancet.* 2008;371(9624):1587-94. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60691-1.
- Task Force Members, 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/eurheartj/ehz296.
- Kandaswamy E., Zuo L. Recent Advances in Treatment of Coronary Artery Disease: Role of Science and Technology. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2). pii: E424. doi: 10.3390/ijms19020424.
- News. Mortality from heart and vascular disease has reached a minimum since 2010. [cited by 21.06.2018]. Available from: <https://iz.ru/722507/elina-khetagurova/smertnost-ot-boleznei-serdca-i-sosudov-dostigla-minimuma-s-2010-goda> (In Russ.) [Известия. Смертность от болезней сердца и сосудов достигла минимума с 2010 года. [цитировано 21.06.2018]. Доступно на: <https://iz.ru/722507/elina-khetagurova/smertnost-ot-boleznei-serdca-i-sosudov-dostigla-minimuma-s-2010-goda>].
- Patti G., Cannon C.P., Murphy S.A., et al. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. *Circulation.* 2011;123(15):1622-32. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.002451.
- Gandhi S., Moseley W., Abdel-Qadir H., Farkouh M.E. Statins and contrast-induced acute kidney injury with coronary angiography. *Am J Med.* 2014;127(10):987-1000. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.05.011.
- Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., et al.; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018;39(3):213-60. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
- Ibanez B., James S., Agewall S., et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- Roffi M., Patrono C., Collet J.P., et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
- Criqui M.H., Aboyans V. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circ Res.* 2015;116:1509-26. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303849.
- Hirsch A.T., Criqui M.H., Treat-Jacobson D., et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA.* 2001;286(11):1317-24. doi:10.1001/jama.286.11.1317.
- Aung P.P., Maxwell H.G., Jepsen R.G., et al. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD000123. doi: 10.1002/14651858.CD000123.pub2.
- Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Med Biol.* 2007;19:645-54. doi: 10.1016/j.jvms.2006.12.054.
- Antoniou G.A., Fisher R.K., Georgiadis G.S., et al. Statin therapy in lower limb peripheral arterial disease: Systematic review and meta-analysis. *Vasc Pharmacol.* 2014;63(2):79-87. doi: 10.1016/j.vph.2014.09.001.

33. 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/eurheartj/ehu080.
34. Westin G.G., Armstrong E.J., Bang H., et al. Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:682-90. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.073.
35. Vogel T.R., Dombrowski V.Y., Galiñanes E.L., Kruse R.L. Preoperative statins and limb salvage after lower extremity revascularization in the Medicare population. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013 Dec;6(6):694-700. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000274.
36. Mohler E.R., Hiatt W.R., Creager M.A. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation.* 2003;108:1481-6. doi: 10.1161/01.CIR.0000090686.57897.F5.
37. 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: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2016;134:e123-e155. doi: 10.1161/CIR.0000000000000404.
38. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996;348(9038):1329-39. doi: 10.1016/S0140-6736(96)09457-3.
39. Jones P.H., Hunninghake D.B., Ferdinand K.C., et al.; Statin Therapies for Elevated Lipid Levels Compared Across Doses to Rosuvastatin Study Group. Effects of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins, and lipid ratios in patients with hypercholesterolemia: additional results from the STELLAR trial. *Clin Ther.* 2004;26(9):1388-99. doi: 10.1016/j.clinthera.2004.09.006.
40. Betteridge D.J., Gibson J.M., Sager P.T. Comparison of effectiveness of rosuvastatin versus atorvastatin on the achievement of combined C-reactive protein (<2 mg/L) and low-density lipoprotein cholesterol (< 70 mg/dl) targets in patients with type 2 diabetes mellitus (from the ANDROMEDA study). *Am J Cardiol.* 2007;100(8):1245-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.05.044.
41. Leiter L.A., Rosenson R.S., Stein E., et al.; POLARIS study investigators. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg versus atorvastatin 80 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia: results of the POLARIS study. *Atherosclerosis.* 2007;194(2):e154-64. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.12.001.
42. Wolffenbuttel B.H., Franken A.A., Vincent H.H.; Dutch Corall Study Group. Cholesterol-lowering effects of rosuvastatin compared with atorvastatin in patients with type 2 diabetes -- CORALL study. *J Intern Med.* 2005;257(6):531-9. doi: 10.1111/j.1365-2796.2005.01499.x.
43. Berne C., Siewert-Delle A.; URANUS study investigators. Comparison of rosuvastatin and atorvastatin for lipid lowering in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the URANUS study. *Cardiovasc Diabetol.* 2005;4:7. doi: 10.1186/1475-2840-4-7.
44. 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:10.1093/eurheartj/eh151.

#### *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; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov University

**Alexey I. Kochetkov** – MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

**Nadezhda Yu. Voevodina** – MD, PhD, Deputy Chief Medical Officer, E.O. Mukhin Municipal Clinical Hospital

**Svetlana S. Sharonova** – 4-Year Student, Sechenov University

#### *Сведения об авторах*

**Остроумова Ольга Дмитриевна** – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова; профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет

**Кочетков Алексей Иванович** – к.м.н., ассистент, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова

**Воеводина Надежда Юрьевна** – к.м.н., зам. главного врача по медицинской части, Городская клиническая больница им. Е.О. Мухина

**Шаронова Светлана Сергеевна** – студентка, 4 курс, Сеченовский Университет



# Гиполипидемическая терапия в аспекте профилактики острых нарушений мозгового кровообращения: существующие стандарты, данные доказательной медицины и реальная практика

Олег Владимирович Гайсенко<sup>1\*</sup>, Андрей Николаевич Рожков<sup>2</sup>,  
Алексей Сергеевич Лишута<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ  
Россия, 119285, Москва, Мичуринский проспект, 6

<sup>2</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ  
Россия, 21359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующие позиции в заболеваемости, смертности и инвалидизации в большинстве стран. В структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний лидируют ишемическая болезнь сердца и мозговой инсульт. В статье рассматриваются вопросы гиполипидемической терапии статинами в аспекте профилактики острого нарушения мозгового кровообращения. Представлены основные факторы риска атеросклероза и их распространенность. Авторами освещаются существующие стандарты применения статинов, данные доказательной медицины, полученные в рандомизированных клинических исследованиях, а также данные реальной клинической практики. Также рассматриваются возможные перспективные направления применения статинов с целью профилактики острого нарушения мозгового кровообращения. К последним можно отнести комбинированную терапию совместно с другими гиполипидемическими средствами, а также препаратами других групп, применение статинов с более ранних возрастов, реализацию на практике плейотропных эффектов статинов. Авторы наглядно демонстрируют, что реальная практика применения статинов существенно отстает от идеальной, отраженной в рекомендациях и рандомизированных клинических исследованиях. Одним из ключевых факторов этого является приверженность врачам рекомендациям. Представлены основные факторы, которые могут повлиять на повышение приверженности пациентов к приему статинов и повысить эффективность их применения в реальной клинической практике.

**Ключевые слова:** острое нарушение мозгового кровообращения, статины, гиполипидемическая терапия, реальная практика, доказательная медицина

**Для цитирования:** Гайсенко О.В., Рожков А.Н., Лишута А.С. Гиполипидемическая терапия в аспекте профилактики острых нарушений мозгового кровообращения: существующие стандарты, данные доказательной медицины и реальная практика. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(3):434-440. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-434-440

## Hypolipidemic Therapy in Stroke Prevention: Existing Standards, Evidence-Based Medicine Data and Real Practice

Oleg V. Gaisenk<sup>1\*</sup>, Andrei N. Rozhkov<sup>2</sup>, Alexey S. Lishuta<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Joint Hospital and Polyclinic, Administrative Department of the President of the Russian Federation  
Michurinskiy prosp. 6, Moscow, 119285 Russia

<sup>2</sup> Central State Medical Academy, Administrative Department of the President of the Russian Federation  
Marshala Timoshenko ul. 19-1A, Moscow, 121359 Russia

<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul., 8-2, Moscow, 119991 Russia

Cardiovascular diseases occupy a leading position in morbidity, mortality and disability in most countries. Ischemic heart disease and stroke lead in the structure of mortality from cardiovascular diseases. The issues of lipid-lowering therapy with statins in the aspect of stroke prevention are discussed in the article. The main risk factors of atherosclerosis and their prevalence are presented. Topical standards for statin use, evidence-based medicine data obtained in randomized clinical trials, and evidence from actual clinical practice are covered. Possible promising areas of statin use for the prevention of acute cerebrovascular accident are also considered. Combination therapy together with other lipid-lowering drugs, as well as drugs of other pharmacological groups, the use of statins from earlier ages, the practical implementation of pleiotropic effects of statins can be attributed to the latter. The authors clearly demonstrate that the actual practice of using statins lags significantly behind the ideal, reflected in the recommendations and randomized clinical trials. Adherence to medical recommendations is one of the key factors in this. The main factors that can influence the increase of adherence of patients to taking statins and increase the effectiveness of their application in real clinical practice are presented.

**Keywords:** stroke, statins, lipid-lowering therapy, real practice, evidence-based medicine.

**For citation:** Gaisenk O.V., Rozhkov A.N., Lishuta A.S. Hypolipidemic Therapy in Stroke Prevention: Existing Standards, Evidence-Based Medicine Data and Real Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(3):434-440. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-434-440

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ovgaisenk@fgu-obp.ru

Received / Поступила: 09.01.2018

Accepted / Принята в печать: 30.01.2018

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) еще долгое время будут занимать лидирующие позиции в заболеваемости, смертности и инвалидизации в большинстве стран. По данным статистики в Европе от заболеваний сердечно-сосудистой системы ежегодно умирает более 3,9 млн человек, что составляет 45% от всех смертей [1]. В США кардиоваскулярные заболевания имеют более 92 млн человек, а количество ежегодных смертей от этих причин превышает 800 тыс [2]. Сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смертности населения и в нашей стране, составляя 1087 смертей на 100 тыс населения в год среди мужчин и 431,5 – среди женщин [2], при этом их доля среди основных причин смертности населения составляет до 60% [3]. Данная ситуация наблюдается, несмотря на развитие медицинских технологий и создание сосудистых центров на базе клинических больниц во всех регионах.

В структуре смертности от ССЗ лидируют ишемическая болезнь сердца (ИБС) и мозговой инсульт. По данным European Heart Network ИБС является причиной смерти 14% мужчин и 12% женщин, в то время как на долю инсульта приходится 7% и 10%, соответственно [1].

## Факторы риска атеросклероза и их распространенность

Ведущими основополагающими факторами развития этих заболеваний являются артериальная гипертония и атеросклероз. Истинная распространенность атеросклероза остается неизвестной, поэтому своевременная его диагностика остается важной задачей практического здравоохранения. Атеросклероз – это системный процесс, поражающий разные сосудистые бассейны. Для оценки степени атеросклеротического поражения сосудистого русла широко используются рентгенологические и ультразвуковые методы. Проведено большое количество исследований, направленных на оценку распространенности атеросклероза и его связи с частотой различных сердечно-сосудистых осложнений.

В регистре REACH (The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health), в котором принимала участие Российская Федерация, были собраны данные о факторах риска атеросклероза среди амбулаторных пациентов (67888 пациентов в возрасте 45 лет и старше из 44 стран). Были получены следующие обобщенные данные по распространенности атеросклеротического поражения разных сосудистых бассейнов: атеросклероз коронарных артерий был выявлен в 57,7% случаев, атеросклероз брахиоцефальных (церебральных) артерий – в 33,8% случаев, атеросклероз периферических артерий – в 59,3% случаев, атеросклеротиче-

ское поражение 3-х сосудистых бассейнов было констатировано в 53,3% случаев [4].

В собственном исследовании, основанном на анализе данных реальной клинической практики, распределение пациентов в зависимости от результатов дуплексного сканирования сонных артерий и данных коронароангиографии было представлено следующим образом: у 55% пациентов – поражение 2-х сосудистых бассейнов, у 20% – поражение 1-го бассейна, у 25% – отсутствие поражения обоих бассейнов [5]. Кроме того, анализ данных дуплексного сканирования сонных артерий у пациентов с ИБС, подвергнутых коронароангиографии, выявил, что увеличение толщины интимы-медиа (ТИМ) сонных артерий коррелировало с увеличением степени поражения коронарных артерий [6]. Это соответствует данным, полученным в крупных эпидемиологических исследованиях. В исследованиях ARIC, Cardiovascular Health Study, Rotterdam Study, SMART было отмечено, что увеличение ТИМ ассоциируется с увеличением числа сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в том числе, таких как транзиторные ишемические атаки (ТИА) и мозговой инсульт (МИ) [7-10].

При анализе данных российского регистра больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) в исследовании Маслюк О.А. и соавт. обнаружено, что у 69,76% пациентов, госпитализированных с инсультом, был диагностирован стенозирующий атеросклероз БЦА [11].

Важным звеном патогенеза атеросклероза и его осложнений (в т.ч. ОНМК) является эндотелиальная дисфункция, играющая одну из ключевых ролей в сердечно-сосудистом континууме [12, 13]. Эндотелиальная дисфункция является фундаментальным этапом в развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов. Ее наличие является фактором риска развития клинических событий, и может представлять собой маркер атеротромботической нагрузки. Кроме того, эндотелиальная дисфункция способствует усилению уязвимости бляшек, может способствовать их нестабильности и разрыву с образованием тромба. Исходя из этого, оценка наличия и активности эндотелиальной дисфункции может оказаться полезной с точки зрения оптимизации ведения пациентов и прогнозирования течения болезни на любом этапе сердечно-сосудистого континуума [14].

## Статины и профилактика цереброваскулярных осложнений

В повседневной клинической практике основной группой препаратов для лечения атеросклероза являются ингибиторы ГМГ-КоА-Редуктазы (статины). В настоящее время лечение, назначаемое пациенту врачом, должно быть направлено не только на улучшение

клинической симптоматики, но и оказывать значимое влияние на прогноз заболевания, что соответствует принципам доказательной медицины. Что касается доказательной базы в отношении применения статинов для профилактики ОНМК, то в этом направлении был проведен ряд рандомизированных клинических исследований.

По данным исследования GREACE в группе аторвастатина в сравнении с группой «стандартной терапии» отмечено снижение общей смертности [относительный риск (ОР) 0,57; 95% доверительный интервал (95%ДИ) 0,39-0,78;  $p=0,0021$ ] и частоты инсультов (ОР 0,53; 95%ДИ 0,30-0,82;  $p=0,034$ ), отмечавшееся во всех подгруппах пациентов (женщины, пациенты с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, в возрасте от 60 до 75 лет, с сердечной недостаточностью и др.) [15].

В крупном исследовании Heart Protection Study было отмечено снижение частоты впервые возникших ишемических инсультов на 28% (95%ДИ 19-37%;  $p<0,0001$ ). Кроме того, прием симвастатина снижал частоту ТИА (2,0% против 2,4%;  $p=0,02$ ), а также уменьшал потребность в проведении эндартерэктомии сонных артерий или ангиопластики (0,4% против 0,8%;  $p=0,0003$ ) [16]. Сопоставимые данные получены в исследовании Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), в котором прием симвастатина по сравнению с плацебо снижал риск развития инсульта на 28% ( $p=0,033$ ) [17].

Исследование ASCOT LLA, в котором оценивалась эффективность аторвастатина в дозе 10 мг/сут у пациентов с АГ и уровнем общего холестерина (до начала терапии)  $>6,5$  ммоль/л, показало снижение относительного риска инсульта на 27% (ОР 0,73; 95%ДИ 0,56-0,96;  $p=0,024$ ) [18].

В метаанализе Prospective Pravastatin Pooling (PPP) трех крупных исследований по правастатину (CARE, LIPID, WOSCOPS) показано уменьшение частоты всех инсультов на 22% (95%ДИ 7-35%;  $p=0,01$ ) и 25% уменьшение частоты нефатальных инсультов (95%ДИ 10-38%), при этом, согласно данным этих исследований, правастатин не оказывал существенного влияния на частоту геморрагических инсультов [19].

Анализ статистики инсультов в исследовании по первичной профилактике JUPITER (17802 здоровых мужчин и женщин с уровнем ХС-ЛПНП  $<3,4$  ммоль/л и повышенным уровнем С-реактивного белка) показал, что назначение розувастатина по сравнению с плацебо снижает смертность от всех причин на 20% ( $p=0,02$ ), частоту ССО – на 44% ( $p<0,00001$ ), частоту ишемических инсультов – на 48% ( $p=0,002$ ) [20].

По результатам масштабного исследования SPARCL, в которое включались пациенты, перенесшие инсульт или ТИА без диагностированной ИБС, прини-

мавшие высокие дозы аторвастатина, у пациентов в группе аторвастатина со снижением уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)  $\geq 50\%$  на протяжении 5 лет наблюдалось снижение риска инсультов на 31% (ОР 0,69; 95%ДИ 0,55-0,87;  $p=0,0016$ ) [21]. В подгруппе пациентов со стенозом сонных артерий эффективность статина была еще выше: снижение риска всех инсультов на 33% (ОР 0,67; 95%ДИ 0,47-0,94;  $p=0,02$ ), также было отмечено, что у этих пациентов потребность в отсроченной реваскуляризации сонных артерий снижалась на 56% (ОР 0,44; 95%ДИ 0,24-0,79;  $p=0,006$ ) [22].

Анализ данных регистра ишемического инсульта, проведенный Flint A.C. и соавт., показал, что прием статинов до момента госпитализации с ишемическим инсультом был связан с меньшей смертностью (ОР 0,85; 95%ДИ 0,79-0,93;  $p<0,001$ ). Применение статинов до и во время госпитализации было связано с еще более низким уровнем смертности (ОР 0,59; 95%ДИ 0,53-0,65;  $p<0,001$ ). При этом пациенты, которым статины были отменены в стационаре, имели более высокий риск смерти (ОР 2,5; 95%ДИ 2,1-2,9;  $p<0,001$ ). Также в исследовании было отмечено, что более высокие дозы статинов и раннее начало терапии связаны с лучшей выживаемостью после инсульта [23].

Проведенный Chróinín D.N. и соавт. систематический обзор и мета-анализ 27 исследований, в которых исследовалось применение статинов при инсульте, показал, что назначение этих препаратов приводит к благоприятному разрешению последствий инсультов в течение 90 дней [отношение шансов (ОШ) 1,41; 95%ДИ 1,29-1,56;  $p<0,001$ ]. Также на фоне терапии статинами отмечено снижение 3-х месячной (ОШ 0,71; 95%ДИ 0,62-0,82;  $p<0,001$ ) и 12-ти месячной (ОШ 0,80; 95%ДИ 0,67-0,95;  $p=0,05$ ) смертности [24].

Несмотря на наличие убедительных доказательств пользы статинов, в реальной клинической практике препараты этой группы недостаточно назначаются даже у пациентов высокого риска. В исследовании PURE оценивалось применение лекарственных препаратов при вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Частота применения основных групп препаратов как при ИБС, так и при цереброваскулярных заболеваниях оказалась невысокой. Так, в группе из 2292 больных с инсультом статины в рамках вторичной профилактики назначались 206 пациентам (9%) (в странах с высоким уровнем дохода статины получали 110 из 213 (51,6%) пациентов, в странах с уровнем дохода выше среднего – 72 из 691 (10,4%), в странах с уровнем дохода ниже среднего – 22 из 1042 (2,1%), а в странах с низким уровнем дохода – 2 из 346 (0,6%;  $p<0,0001$ ) [25].

При анализе данных исследования REACH были выявлены значимые недостатки в лечении и профилактике ССО. Процент пациентов с ИБС в России, получавших статины, составил 57,7% (весь регистр – 76,2%), а пациенты с хронической ишемией головного мозга в России получали статины лишь в 33,8% (весь регистр – 56,4%) [26].

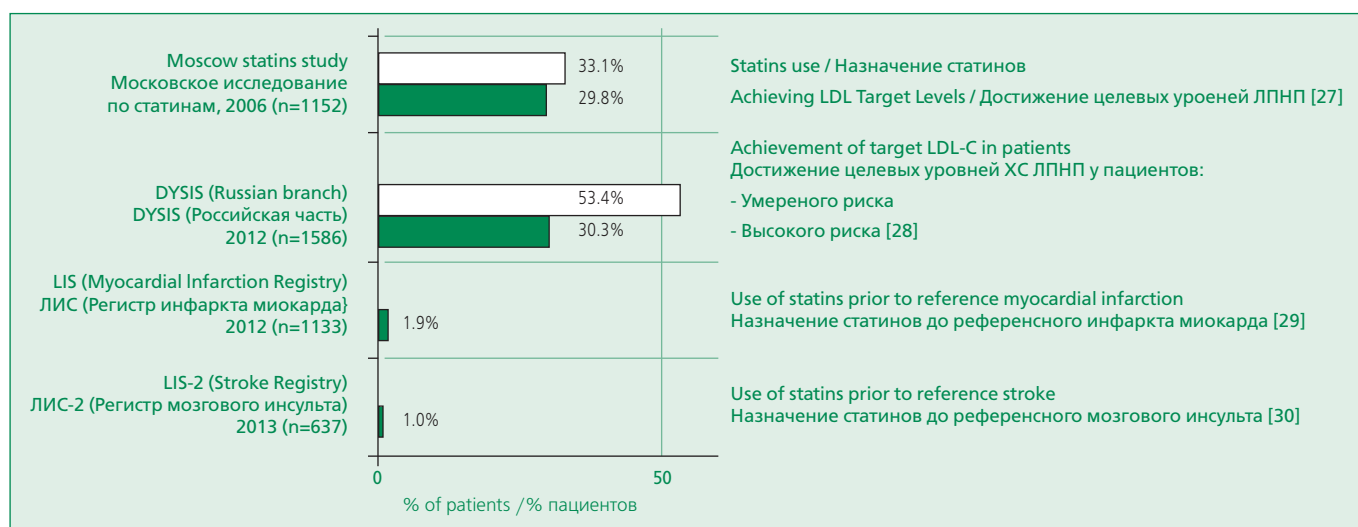
Результаты, полученные на основании анализа регистров, отражающих реальную практику, значительно отличаются от результатов клинических исследований (рис. 1).

Так, в российском регистре ЛИС-2 назначение статинов пациентам до референсного мозгового инсульта составляло всего 1% от общего числа госпитализированных с МИ [30]. По данным амбулаторного регистра РЕГИОН, включающего больных, перенесших ОНМК (n=315) [31] в период до референсного события, большинство больных не получало адекватной терапии для снижения риска развития ОНМК и других сердечно-сосудистых осложнений. И хотя частота назначений лекарственных препаратов с доказанным благоприятным действием на прогноз за 5 лет по данным этого регистра возросла (например, статинов при ОНМК - с 11% до 46,9%), она все равно остается недостаточной [31].

В настоящее время назначение статинов при мозговом инсульте в России отражено в стандарте оказания специализированной медицинской помощи (утвержден приказом Минздрава России от 29.12.2012 N 1740н) [32], однако их назначение отсутствует на этапе амбулаторно-поликлинической помощи данной категории пациентов [33]. Часто препараты группы статинов назначаются в недостаточ-

ной дозировке, в результате чего целевые уровни холестерина ЛПНП не достигаются. В российской части исследования DYSIS 53,4% пациентов умеренного и 30,3% пациентов высокого риска ССО достигали целевых уровней холестерина ЛПНП [34].

Способность статинов предупреждать неблагоприятные сосудистые события, в т.ч. инсульт, активно используется в исследованиях их применения в клинической практике. При этом режимы их применения постоянно совершенствуются. После доказательства эффективности стандартных доз исследователи перешли к изучению эффективности терапии статинами в высоких дозах [34,35]. Затем к целям исследований прибавилось изучение эффективности длительного применения статинов, в т.ч. с молодого возраста. Конечно же, в эти работы включались преимущественно пациенты с полиморфизмами различных генов, участвующих в регуляции липидного обмена. Но сама идея влиять на темпы развития и прогрессирования атеросклероза с раннего возраста является очень привлекательной. Ference В.А. с соавт. провели ряд мета-анализов для оценки долгосрочного влияния снижения концентрации ХС ЛПНП на риск сосудистых осложнений (ИБС), опосредованный 9 полиморфизмами в 6 различных генах [36]. Для более точной оценки долгосрочного эффекта снижения концентрации ХС ЛПНП и клинической выгоды, связанной с той же степенью снижения концентрации ХС ЛПНП в процессе лечения статинами, эти менделевские рандомизационные исследования были объединены в мета-анализ. Случайное распределение отсроченного эффекта снижения концентрации ХС ЛПНП было связано со снижением риска ИБС на 54,5% (95%ДИ:



**Figure 1. The real practice of prescribing statins**

The results from the registers (real practice) are significantly different from the results of clinical trials

**Рисунок 1. Реальная практика назначения статинов**

Результаты, полученные на основании анализа регистров, отражающих реальную практику, значительно отличаются от результатов клинических исследований



48,8-59,5%) на каждый ммоль/л (38,7 мг/дл) снижения концентрации ХС ЛПНП. Это отразилось в 3-кратном снижении риска ИБС на единицу снижения концентрации ХС ЛПНП по сравнению с наблюдаемым в процессе позднего лечения статинами ( $p=8,43 \times 10^{-19}$ ). Таким образом, авторами было показано, что длительное влияние снижения концентрации ХС ЛПНП, начатого в молодом возрасте, связано со значимо большим снижением риска клинически значимого атеросклеротического поражения сосудов по сравнению с существующей практикой.

Еще одним перспективным направлением является комбинированное применение статинов и ингибиторов АПФ с целью максимальной редукции кардиоваскулярного риска в рамках глобальной васкулярной протекции. Так, в многоцентровом наблюдательном исследовании СИНЕРГИЯ (более 24000 пациентов с артериальной гипертонией и дислипидемией) изучалась эффективность и безопасность применения комбинированной антигипертензивной терапии периндоприлом совместно с гиполипидемической терапией розувастатином [37]. Максимальное снижение сердечно-сосудистого риска достигалось за счет эффективного снижения АД (как систолического, так и диастолического) одновременно с уменьшением уровня ХС ЛПНП [38].

В основе раннего применения статинов может лежать и их способность положительно влиять на функцию эндотелия у пациентов с ИБС [39], сахарным диабетом [40], метаболическими нарушениями [41].

Реализация плейотропных эффектов статинов у пациентов с атеросклерозом через улучшение эндотелиальной функции может использоваться при первичной или вторичной профилактике ишемического инсульта [42,43].

Возможность положительного влияния статинов на эндотелиальную дисфункцию потенциально может быть использована при первичной профилактике сосудистых осложнений, начиная с молодого возраста. Однако отсутствие в настоящее время жестких точек контроля функции эндотелия пока не позволяет реализовать данный профилактический подход. Пока этот подход изучается на животных [44] и клеточных моделях [45], а также при хронических воспалительных состояниях, являющихся моделью ускоренного развития атеросклероза [46].

### Приверженность лечению статинами

Еще одним важным фактором профилактики развития ССО является приверженность пациентов к терапии статинами. Согласно многочисленным исследованиям [47-50] от 20 до 40% пациентов, которым были назначены статины, прекращают их прием через 1 год.

По данным уже известного амбулаторного регистра РЕГИОН через 3 года наблюдения в подрегистре ОНМК-ЛД и через 2 года в подрегистре ОНМК-ПО частота принимаемой терапии значимо не отличалась от таковой на этапе включения в регистры, но при этом статины принимались в 1,7 и 1,5 раз реже, соответственно [31]. Прогностически значимые назначения на этапе включения выполнялись в отдаленном периоде наблюдения в среднем в 58% случаев, а приверженными лечению в указанных подрегистрах были 17,7% и 51,7% пациентов, соответственно [31].

В исследовании Mann D.M. и соавт. была отмечена U-образная зависимость приверженности терапии статинами от возраста: у пациентов в возрасте более 70 и менее 50 лет приверженность терапии была ниже, чем у пациентов в возрасте 50-70 лет. Также было отмечено, что пациенты женского пола и пациенты с низким уровнем дохода менее привержены терапии (ОШ 1,07; 95%ДИ 1,04-1,11) и ОШ 1,18 (95%ДИ 1,10-1,28), соответственно [51].

Согласно исследованию Benner J.S. и соавт., пациенты, которым были назначены статины, в первые 3 мес принимали препарат в течение 79% времени наблюдения, а спустя 2 года – лишь в течение 42% времени. Относительно удовлетворительная приверженность к терапии статинами спустя 5 лет была только у четверти пациентов. Авторы исследования выделили ряд независимых предикторов плохой приверженности терапии статинами, это пациенты негроидной расы (ОШ 1,67; 95%ДИ 1,58-1,77;  $p<0,001$ ), пациенты с низким уровнем дохода, пациенты старше 75 лет (ОШ 1,19; 95%ДИ 1,15-1,24;  $p<0,001$ ), без ССЗ на момент начала терапии, пациенты, принимающие 11 и более препаратов (ОШ 1,21; 95%ДИ 1,14-1,29;  $p<0,001$ ), а также пациенты с депрессивными расстройствами (ОШ 1,19; 95%ДИ 1,11-1,28;  $p<0,001$ ) или деменцией (ОШ 1,36; 95%ДИ 1,24-1,50;  $p<0,001$ ) [47].

В исследовании ПРОФИЛЬ проводился анализ факторов, влияющих на приверженность терапии статинами. В группе пациентов с ИБС, перенесших ИМ, КАГ/ЧКВ в анамнезе, была отмечена высокая приверженность к терапии статинами, в то время как пациенты, перенесшие ОНМК, продемонстрировали более низкую приверженность [52].

В соответствии с проведенным анализом исследований, посвященных данной проблематике, можно выделить основные факторы, которые могут повлиять на повышение приверженности пациентов к приему статинов:

- Начало терапии статинами в период пребывания пациента в стационаре [23, 53]
- Оправданное сокращение назначаемых пациенту препаратов для длительной терапии на амбулаторном этапе [54]

- Регулярное наблюдение на амбулаторном этапе (в специализированной клинике) [55]
- Дистанционный контроль за соблюдением терапии (по телефону) [56,57]
- Тщательное обсуждение необходимости приема статинов и образовательные программы для пациентов и их окружения [58, 59]

## Заключение

Назначение статинов с целью профилактики ОНМК регламентировано не только клиническими рекомендациями, но и научными исследованиями. Несмотря на это, при наличии показаний статины назначаются недостаточно часто, при этом во многих случаях их

применения пациенты не достигают целевых уровней липидов, и более того – часть пациентов не имеют приверженности к приему препаратов и прекращают их прием.

Увеличение количества пациентов, получающих оптимальную терапию статинами (особенно, из категории высокого риска), позволит существенно снизить показатели смертности 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. Atlas Writing Group. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. Eur Heart J. 2018;39(7):508-579. doi: 10.1093/eurheartj/ehx628.
2. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update. A Report From the American Heart Association. Circulation. 2017;135:e146-e603. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485.
3. Gaisnenok O.V. Scientific session of the general meeting of the members of the RAS "Scientific fundamentals of the effectiveness and safety of medicines". Available at: <http://fgu-obp.ru/stat/newscard/full/Obshaya-kardiologiya-novosti-meditsiny/Nauchnaya-sessiya-obshego-sobraniya-chlenov-RAN-Nauchnye/>. Checked by Apr 23, 2018 (In Russ.) [Гайсенков О.В. Научная сессия общего собрания членов РАН «Научные основы эффективности и безопасности лекарственных средств». Доступно на: <http://fgu-obp.ru/stat/newscard/full/Obshaya-kardiologiya-novosti-meditsiny/Nauchnaya-sessiya-obshego-sobraniya-chlenov-RAN-Nauchnye/>. Проверено 23.04.2018].
4. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. JAMA. 2006;295(2):180-9. doi:10.1001/jama.295.2.180
5. Gaisnenok OV, Martsevich SY, Kalashnikov SV, et al. The role of duplex scanning of the carotid arteries in the detection of correlations between carotid and coronary atherosclerosis by the results of coronary angiography in patients with stable angina. Ter Arkhiv. 2012;84(4):35-8. (In Russ.) [Гайсенков О.В., Марцевич С.Ю., Калашников С.В., и др. О роли дуплексного сканирования сонных артерий в выявлении корреляции между каротидным и коронарным атеросклерозом по результатам коронароангиографии у пациентов со стабильной стенокардией. Терапевтический Архив. 2012;4:35-8].
6. Gaisnenok O.V., Martsevich S.Yu., Kalashnikov S.Yu., et al. Evaluation of the information content of duplex scanning of carotid arteries in the framework of a comprehensive method of verification of the diagnosis of IHD in practical public health. Profilakticheskaja Medicina. 2012; 15 (6): 41-5 (In Russ.) [Гайсенков О.В., Марцевич С.Ю., Калашников С.Ю., и др. Оценка информативности дуплексного сканирования сонных артерий в рамках комплексной методики верификации диагноза ИБС в практическом здравоохранении. Профилактическая Медицина. 2012;15(6):41-5].
7. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, et al. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. Am J Epidemiol. 1991;134(3):250-6.
8. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med. 1999;340:14-22. doi: 10.1056/NEJM19991073400103.
9. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. Circulation. 1997;96(5):1432-7. doi: 10.1161/01.CIR.96.5.1432.
10. Dijk JM, van der Graaf G, Bots ML et al. Carotid intima-media thickness and the risk of new vascular events in patients with manifest atherosclerotic disease: the SMART study. Eur Heart J. 2006; 24:1971-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehl136.
11. Maslyuk OA, Smolentseva IG, Amosova NA, et al. The hospital registry of a stroke in a specialized department for patients with acute impairment of cerebral circulation. Saratovskij Nauchno-Meditsinskij Zhurnal. 2014;10(4):819-23. (In Russ.) [Маслюк О.А., Смоленцева И.Г., Амосова Н.А. и др. Госпитальный регистр инсульта в специализированном отделении для больных с острым нарушением мозгового кровообращения. Саратовский Научно-медицинский Журнал. 2014;10(4): 819-23].
12. Cosentino F, Rubattu S, Savoia C. Endothelial dysfunction and stroke. J Cardiovasc Pharmacol. 2001;38 Suppl 2:S75-8.
13. Knottnerus IL, Ten Cate H, Lodder J, et al. Endothelial dysfunction in lacunar stroke: a systematic review. Cerebrovasc Dis. 2009;27(5):519-26. doi: 10.1159/000212672.
14. Roquer J, Segura T, Serena J, Castillo J. Endothelial dysfunction, vascular disease and stroke: the AR-TICO study. Cerebrovasc Dis. 2009;27 Suppl 1:25-37. doi: 10.1159/000200439.
15. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al. Treatment with Atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program Goal Versus 'Usual' Care in Secondary Coronary Heart Disease Prevention The GREek atorvastatin and Coronaryheart-disease Evaluation (GREACE) Study. Current Medical Research and Opinion. 2002;18(4):220-28.
16. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20 536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. Lancet. 2004;363:757-67. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15690-0.
17. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyorala K, et al. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. (4S). Am J Cardiol. 1998;81:3335. doi: 10.1016/S0002-9149(97)00904-1.
18. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R., et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Drugs. 2004; 64 Suppl 2:43-60.
19. Byington R.P., Davis B.R., Plehn J.F., et al. The Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. Circulation. 2001;103:387-92. doi: 10.1161/01.CIR.103.3.387.
20. Ridker PM. Moving toward new statin guidelines in a post-JUPITER world: principles to consider. Curr Atheroscler Rep. 2009;11(4):249-56.
21. Amarencu P, Goldstein LB, Szarek M, et al. Effects of Intense Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial. Stroke. 2007;38:3198-3204. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.493106.
22. Sillensen H, Amarencu P, Hennerici MG, et al. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. Stroke. 2008;39:3297-302. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.516450.
23. Flint AC, Kamel H, Navi BB, et al. Statin Use During Ischemic Stroke Hospitalization Is Strongly Associated With Improved Poststroke Survival. Stroke. 2012;43(1):147-54. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.627729.
24. Ni Chroinín D, Asplund K, Åsberg S, et al. Statin Therapy and Outcome After Ischemic Stroke. Stroke. 2013;44:448-456. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.668277.
25. Yusuf S, Islam S, Chow CK, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. Lancet. 2011;378:1231-43. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61215-4.
26. Bhatt D.L., Steg P.G., Ohman E.M. et al.; REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. JAMA. 2006;295:180—9. doi: 10.1001/jama.295.2.180.
27. Susekov AV, Zubareva M.Yu., Deev AD, et al. The main results of the Moscow Statin Survey (MSS). Serdtse. 2006;(6):324-8 (In Russ.) [Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Деев А.Д., и др. Основные результаты Московского Исследования по Статинам (Moscow Statin Survey, MSS). Сердце. 2006;(6):324-8].
28. Oganov RG, Kukharchuk VV, Arutyunov GP, et al. Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012;4:70-8 (In Russ.) [Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П., и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в российской федерации (Российская часть исследования DYSIS). Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2012;4:70-8].

29. 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., Кутишенко Н.П., и др. Исследование ЛИС (Люберецкое Исследование Смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарственной терапии. Часть 1. Как лечатся больные перед инфарктом миокарда, и как это влияет на смертность в стационаре. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2012;8(5):681-4]. doi: 10.20996/1819-6446-2012-8-5-681-684
30. Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Suvorov A.Y., et al. Characteristics of patients with cerebral stroke or transient ischemic attack, included into the LIS-2 register (Lyubertsy study of mortality in patients after stroke). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(1):18-24. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю. и др. Характеристика пациентов с мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой, включенных в регистр ЛИС-2. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(1):18-24]. doi: 10.20996/1819-6446-2015-11-1-18-24.
31. Boytsov S.A., Loukianov M.M., Yakushin S.S., et al. Drug treatment of patients with the history of acute stroke: data of the pilot phase of the outpatient registry «REGION». *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(3):346-356. (In Russ.) [Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., и др. Медикаментозное лечение больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения: данные пилотного этапа амбулаторного регистра «РЕГИОН». Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(3):346-356]. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-346-356.
32. Order of Ministry of HC&SD №1740n 29.12.2012 «About Approval of Specialized Medical Care Standards for patients with brain infarction». Available at: <https://www.rosmindzdrav.ru/documents/8970>. Checked 23.04.2017. (In Russ.) [Приказ Минздрава России от 29 декабря 2012 года «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга». Доступно на: <https://www.rosmindzdrav.ru/documents/8970>. Проверено 23.04.2017].
33. Order of Ministry of HC&SD №513 01.08.2007 «About Approval of Medical Care Standard for patients with stroke». (In Russ.). Available at: <https://www.rosmindzdrav.ru/documents/7803-prikaz-minzdravsozrazvitiya-rossii-513-ot-1-avgusta-2007-g>. Checked 08.01.2018. (In Russ.) [Приказ Минздрава России от 1 августа 2007 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с инсультом». Доступно на: <https://www.rosmindzdrav.ru/documents/7803-prikaz-minzdravsozrazvitiya-rossii-513-ot-1-avgusta-2007-g>. Проверено 08.01.2018].
34. Pitt B., Waters D., Brown W.V. et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:70-6.
35. Kini AS, Barber U, Kovacic JC. Changes in plaque lipid content after short-term intensive versus standard statin therapy: the YELLOW trial (reduction in yellow plaque by aggressive lipid-lowering therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(1):21-9. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.058.
36. Ference B.A., Yoo W., Alesh I., et al. Effect of Long-Term Exposure to Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol Beginning Early in Life on the Risk of Coronary Heart Disease. A Mendelian Randomization Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(25): 2631-9. doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.017
37. Drapkina O.M. Combination therapy of high-risk patients in real clinical practice. Results of Synergy study. Part 1. Antihypertensive branch. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):155-63. (In Russ.) [Драпкина О.М. Комбинированная терапия пациентов высокого риска в условиях реальной клинической практики. Результаты исследования синергия. Часть 1. Антигипертензивная ветвь. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(2):155-63]. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-2-155-163
38. Drapkina O.M., Lishuta A.S. Using a combination of perindopril, indapamide and rosuvastatin in the treatment of patients with hypertension and dyslipidemia. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(4):454-62. (In Russ.) [Драпкина О.М., Лишута А.С. Использование комбинации периндоприла, индапамида и розувастатина в лечении пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(4):454-62]. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-4-454-462
39. Kato T, Node K. Docosahexaenoic Acid with a statin and endothelial function in patients with coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(5):440-1. doi: 10.5551/jat.ED014.
40. Zhang L, Gong D, Li S, Zhou X. Meta-analysis of the effects of statin therapy on endothelial function in patients with diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2012;223(1):78-85. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.031.
41. Westerink J, Deanfield JE, Imholz BP, et al. High-dose statin monotherapy versus low-dose statin/ezetimibe combination on fasting and postprandial lipids and endothelial function in obese patients with the metabolic syndrome: The PANACEA study. *Atherosclerosis*. 2013;227(1):118-24. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.11.028.
42. Sarkar K, Sinha AK, Mehta JL. The role of statins in endothelial dysfunction in hypertension. *Curr Opin Cardiol*. 2006;21(4):316-21.
43. Filip-Ciubotaru FM, Mancius C, Foia L. Statins and endothelial dysfunction. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2009;113(4):975-83.
44. Gong X, Ma Y, Ruan Y, Fu G, Wu S. Long-term atorvastatin improves age-related endothelial dysfunction by ameliorating oxidative stress and normalizing eNOS/iNOS imbalance in rat aorta. *Exp Gerontol*. 2014;52:9-17. doi: 10.1016/j.exger.2014.01.015.
45. Park J, Hwang I, Kim SJ, et al. Atorvastatin prevents endothelial dysfunction in high glucose condition through Skp2-mediated degradation of FOXO1 and ICAM-1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 Aug 9. pii: S0006-291X(17)31568-1. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.08.023.
46. Garg N, Krishan P, Singla A. Rosuvastatin improves endothelial dysfunction in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2015;34(6):1065-71. doi: 10.1007/s10067-015-2912-3
47. Oganov RG, Kukharchuk VV, Arutyunov GP, et al on behalf of the DYSIS Study Group. Persistent dyslipidemia in statin-treating patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(4):70-8. (In Russ.) [Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П., и др. от имени исследователей DYSIS. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в российской федерации (российская часть исследования DYSIS). Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2012;11(4):70-8].
48. Joshua S, Benner R, Glynn H, Mogun M, et al. Long-term Persistence in Use of Statin Therapy in Elderly Patients. *JAMA*. 2002;288(4):455-61. doi: 10.1001/jama.288.4.455
49. Hinchcliffe A. Patient Adherence to Treatment with Statins for the Prevention of Cardiovascular Disease. Cardiff: Public Health Wales NHS Trust; 2011.
50. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence With Statin Therapy in Elderly Patients With and Without Acute Coronary Syndromes. *JAMA*. 2002;288(4):462-7. doi: 10.1001/jama.288.4.462
51. Mantel-Teeuwisse AK, Goettsch WG, Klungel OH, et al. Long term persistence with statin treatment in daily medical practice. *Heart*. 2004;90(9):1065-6. doi: 10.1136/hrt.2003.026187
52. Mann DM, Woodward M, Muntner P, et al. Predictors of nonadherence to statins: A systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2010;44(9):1410-21. doi: 10.1345/aph.1P150.
53. Gaisienok O., Martsevich S., Tripkosh S., Lukina Y. Analysis of lipid-lowering therapy and factors affecting regularity of statin intake in patients with cardiovascular disease enrolled in the PROFILE registry. *Rev Port Cardiol*. 2015;34 (2):111-6. doi: 10.1016/j.repc.2014.08.021.
54. Muhlestein JB, Horne BD, Bair TL, et al. Usefulness of in hospital prescription of statin agents after angiographic diagnosis of coronary artery disease in improving continued compliance and reducing mortality. *Am J Cardiol*. 2001;87:257-61. doi: 10.1016/S0002-9149(00)01354-0
55. Chapman RH, Benner JS, Petrella AA, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med*. 2005;165(10):1147-52. doi: 10.1001/archinte.165.10.1147
56. Martsevich S.Y., Gaisienok O. V., Tripkosh S. G., et al. Medical supervision in specialized center and the quality of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular diseases (according to the PROFILE register). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9 (2):133-137. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Гайсенко О.В., Трипкош С.Г., и др. Наблюдение в специализированном медицинском центре и качество гиполипидемической терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным регистра ПРОФИЛЬ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(2):133-7]. doi: 10.20996/1819-6446-2013-9-2-133-137
57. Ageev FT, Fofanova TV, Smirnova MD, et al. Application of methods of technical impact on adherence to therapy in patients with cardiovascular diseases in outpatient practice. The results of the yearly observation. *Serdtshe*. 2012;11(2):67-71. (In Russ.) [Ареев Ф.Т., Фофанова Т.В., Смирнова М.Д., и др. Применение методов технического воздействия на приверженность терапии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в амбулаторной практике. Итоги годичного наблюдения. Сердце. 2012;11(2):67-71].
58. Temnikova E.A. To the question of the role of the social environment in increasing adherence to the therapy of outpatient patients of senile age. *Serdtshe*. 2012;11(2):72-7. (In Russ.) [Темникова Е.А. К вопросу о роли социального окружения в повышении приверженности к терапии амбулаторных пациентов старческого возраста. Сердце. 2012. 11(2):72-7].
59. Schedlbauer A, Davies P, Fahey T. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(3):CD004371. doi: 10.1002/14651858.CD004371.pub4.

#### About the Authors:

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

**Andrei N. Rozhkov** – MD, Resident, Chair of Therapy, Cardiology and Functional Diagnostics with the Course of Nephrology, Central State Medical Academy, Administrative Department of the President of the Russian Federation

**Alexey S. Lishuta** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Hospital Therapy №1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

#### Сведения об авторах:

**Гайсенко Олег Владимирович** – к.м.н., зав. отделением общей кардиологии, Объединенная больница с поликлиникой, Управление делами Президента РФ

**Рожков Андрей Николаевич** – ординатор, кафедра терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, Центральная государственная медицинская академия, Управление делами Президента РФ

**Лишута Алексей Сергеевич** – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1, Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

# Подходы к выбору антикоагулянтной терапии в лечении больного с сочетанием фибрилляции предсердий, ишемической болезни сердца и периферического атеросклероза: возможности апиксабана

Ольга Дмитриевна Остроумова<sup>1,2\*</sup>, Алексей Иванович Кочетков<sup>1</sup>, Ирина Юрьевна Орлова<sup>3</sup>, Елена Анатольевна Смолярчук<sup>2</sup>, Юлия Сергеевна Павлова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова  
Россия, 127423, Москва, ул. Делегатская, 20/1

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

<sup>3</sup> Городская клиническая больница им. Е.О. Мухина  
Россия, 111399, Москва, Федеративный проспект, 17

В статье рассмотрены вопросы выбора антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) и некоторыми сопутствующими заболеваниями – ишемической болезнью сердца (ИБС), в том числе, с острым коронарным синдромом (ОКС) в анамнезе, заболеванием периферических артерий (ЗПА). Общая смертность и частота инфаркта миокарда у больных ИБС и ФП выше, чем у пациентов с ФП без ИБС. Больные с ФП и ЗПА по сравнению с пациентами с ФП без ЗПА имеют более высокие риски инсульта и системных эмболий. Пациентам с сочетанием ФП и ИБС, перенесшим чрезкожные коронарные вмешательства (при ОКС или планово), потенциально необходимо назначение тройной антитромботической терапии. Возможность ее назначения и продолжительность, выбор конкретных препаратов и их дозы должны определяться тщательно и строго индивидуально, исходя из соотношения рисков ишемических событий, связанных со стентированием, риска развития ишемического инсульта и кровотечений. Для минимизации риска кровотечений рекомендуется использование новых оральных антикоагулянтов (НОАК) вместо антагонистов витамина К (например, варфарина), сниженные дозировки НОАК, изученные в регистрационных исследованиях и доказавшие свою эффективность в профилактике инсульта/системных эмболий, использование клопидогрела как препарата выбора из группы ингибиторов P2Y<sub>12</sub>, использование низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК), рутинное назначение препаратов из группы ингибиторов протонной помпы. В статье также приведены данные субанализов рандомизированного клинического исследования ARISTOTEL, свидетельствующие о высоком профиле эффективности и безопасности апиксабана у больных с ФП в зависимости от наличия ИБС, ЗПА, сопутствующего приема АСК. Преимущества апиксабана над варфарином в отношении снижения риска инсульта/системной эмболии, общей смертности и риска кровотечений в подгруппе больных с ИБС столь же очевидны, как и в общей популяции исследования ARISTOTEL, и в подгруппе пациентов без ИБС. Лечение апиксабаном как в подгруппе больных, принимавших АСК, так и подгруппе пациентов без сопутствующей терапии АСК, сопровождается меньшим риском инсультов и системных эмболий и меньшей частотой больших кровотечений. Риск инсульта или системных эмболий был сходным у пациентов с ФП и ЗПА, рандомизированных в группу апиксабана или в группу варфарина, также, как и у больных с ФП без ЗПА. Больные с ФП и ЗПА, получавшие апиксабан или варфарин, имели сходную частоту больших кровотечений или клинически значимых небольших кровотечений.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, заболевание периферических артерий, прямые пероральные антикоагулянты, апиксабан.

**Для цитирования:** Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Орлова И.Ю., Смолярчук Е.А., Павлова Ю.С. Подходы к выбору антикоагулянтной терапии в лечении больного с сочетанием фибрилляции предсердий, ишемической болезни сердца и периферического атеросклероза: возможности апиксабана. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(3):441-450. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-441-450

## Approaches to the Choice of Anticoagulant Therapy in the Treatment of Patients with Combination of Atrial Fibrillation with Coronary Heart Disease or Peripheral Atherosclerosis: Potential of Apixaban

Olga D. Ostroumova<sup>1,2\*</sup>, Alexey I. Kochetkov<sup>1</sup>, Irina Yu. Orlova<sup>3</sup>, Elena A. Smolyarchuk<sup>2</sup>, Julia S. Pavlova<sup>2</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 (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8, Moscow, 119991 Russia

<sup>3</sup> E.O. Mukhin Municipal Clinical Hospital. Federativnyi prospekt 17, Moscow, 111399 Russia

The choice of anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation (AF) and concomitant diseases – coronary heart disease (CHD), including acute coronary syndrome (ACS) in history, peripheral arterial disease (PAD), is discussed in the article. The overall mortality and incidence of myocardial infarction in patients with CHD and AF is higher than in patients with AF without CHD. Patients with AF and PAD compared to patients with AF without PAD have higher risks both stroke and systemic embolism. The prescription of triple antithrombotic therapy is necessary for patients with a combination of AF and CHD who underwent percutaneous coronary interventions (in ACS or elective surgery). The possibility of prescription and duration, the choice of specific drugs and their doses should be determined individually, based on the risks of ischemic events associated with stenting, the risk of ischemic stroke and bleeding. Use of new oral anticoagulants (NOAC) instead of vitamin K antagonists (eg, warfarin), low doses of NOAC, studied in trials and proven efficacy in the prevention of stroke/systemic embolism, the use of clopidogrel as a drug of choice from the P2Y<sub>12</sub> inhibitor group, the use of low doses of acetylsalicylic acid (ASA), the routine administration of drugs from the proton pump inhibitor group is recommended to minimize the risk of bleeding. The data of subanalysis of the ARISTOTEL randomized clinical trial, indicating a high profile of efficacy and safety of apixaban in patients with AF, depending on the presence of CHD, PAD, concomitant use of ASA, are also presented in the article. The benefits of apixaban over warfarin for reducing the risk of stroke/systemic embolism, total mortality and the risk of bleeding in a subgroup of CHD patients are just as obvious as in the general population of the ARISTOTEL study, and in the subgroup of patients without CHD. Treatment with apixaban, both in the subgroup of patients taking ASA, and a subgroup of patients without ASA, is accompanied by a lower risk of strokes and systemic embolism and



a lower incidence of major bleeding. The risk of stroke or systemic embolism was similar in patients with AF and PAD randomized to the apixaban group or to the warfarin group, as well as in patients with AF without PAD. Patients with AF and PAD who received apixaban or warfarin had a similar incidence of major bleeding or clinically significant minor bleeding.

**Keywords:** atrial fibrillation, coronary artery disease, peripheral artery disease, direct oral anticoagulant, apixaban.

**For citation:** Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Orlova I.Y., Smolyarchuk E.A., Pavlova J.S. Approaches to the Choice of Anticoagulant Therapy in the Treatment of Patients with Combination of Atrial Fibrillation with Coronary Heart Disease or Peripheral Atherosclerosis: Potential of Apixaban. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(3):441-450. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-441-450

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

Received / Поступила: 01.06.2018

Accepted / Принята в печать: 04.06.2018

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее распространенных нарушений ритма сердца: ее частота в общей популяции составляет 1-2%, при этом частота ФП увеличивается с возрастом – до 15% в возрасте 80 лет [1-5]. В ближайшие годы предсказывают еще большее увеличение количества больных с ФП в связи с увеличением продолжительности жизни [1-5]. Согласно результатам Фрамингемского исследования риск развития ФП в возрасте 40 лет и старше составляет около 25% [6]. В данное исследование были включены все участники Фрамингемского исследования сердца, которые не имели ФП на момент индексации, в возрасте 40 лет и старше. Был рассчитан пожизненный риск (до 95-летнего возраста) развития ФП (плюс трепетание предсердий), со смертью без ФП, принятой в качестве контрольного исхода [6]. В общей сложности проводилось наблюдение за 3999 мужчинами и 4726 женщинами в период с 1968 до 1999 г.г. (176166 пациенто-лет), у 936 участников исследования наблюдалось развитие ФП, и у 2621 участника наблюдалась смерть без ФП. В возрасте 40 лет пожизненный риск развития ФП составил 26,0% (95% доверительный интервал (ДИ) 24,0-27,0) для мужчин и 23,0% (21,0-24,0) – для женщин [6].

Клиническая значимость ФП обусловлена тем, что ее наличие ассоциируется с увеличением смертности, частоты ишемического инсульта и других тромбоэмболических осложнений, сердечной недостаточности и госпитализаций, ухудшением качества жизни, снижением переносимости физической нагрузки, нарушением функции левого желудочка и развитием когнитивной дисфункции [7]. Данная проблема имеет еще и большой социальный аспект: наличие ФП приводит к высоким затратам на здравоохранение [8]. Так, в исследовании Euro Heart Survey on AF [9] приняли участие 5333 пациента с ФП из 35 европейских стран, исследования затрат проводили в 5-ти странах-участниках с самым большим количеством пациентов.

Средние затраты, связанные с госпитализацией по поводу ФП, на одного пациента в год составили €1507, €3225, €1010, €2315, и €2328 в Греции, Италии, Польше, Испании и Нидерландах, соответственно. Основными составляющими затрат (на них пришлось более 70% от общих годовых затрат во всех пяти странах) явились медицинская помощь в условиях стационара и интервенционные вмешательства [9]. Специально проведенный систематический обзор литературы о затратах, обусловленных ФП (1990-2009 гг.), в который были включены результаты 37 исследований, подтвердил высокий уровень затрат, связанных с ФП (до €7241 в Швеции), при этом максимум затрат также приходился на госпитализации – они составляли около 50-70% от всех годовых затрат [10].

Абсолютное большинство пациентов помимо ФП имеют разные коморбидные заболевания, чаще всего, артериальную гипертензию (АГ), ишемическую болезнь сердца (ИБС), а также заболевания периферических артерий (ЗПА), сахарный диабет (СД), хроническую болезнь почек, и другие [8]. Подсчитано, что в среднем пациент с ФП имеет 3-4 сопутствующих заболевания [11]. Так, например, у ургентно-госпитализированных пациентов наиболее частыми сопутствующими заболеваниями являются ИБС и хроническая сердечная недостаточность, тогда как у амбулаторных больных – АГ [8]. В российском исследовании, проведенном М. Ф. Баллюзек и соавт. [12], в котором проанализированы данные 454 пациентов (216 мужчин, возраст ≥40 лет) кардиологического отделения г. Санкт-Петербург, авторы отметили, что диагноз ИБС при наличии ФП ставится неоправданно часто. Однако с другой стороны при использовании достоверных критериев диагностики ИБС частота ее у пациентов с ФП все равно была очень высокой – 40,8%. По данным другого российского исследования у пациентов с ФП, находившихся в терапевтическом и кардиологическом отделении стационара, частота сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний колебалась в зависимости от формы ФП (впервые

возникшая, пароксизмальная, персистирующая, постоянная), и составляла 80-92% для АГ, 20-71% для стенокардии, 25-40% для инфаркта миокарда [11].

### **Фибрилляция предсердий и ишемическая болезнь сердца**

Согласно зарубежным данным ИБС имеет место у 36,4% пациентов с ФА [13], а у 2-21% больных с острым коронарным синдромом (ОКС) развивается ФП [14]. Широкое применение чрескожных вмешательств (ЧКВ) на коронарных артериях, особенно при ОКС, обеспечило снижение частоты развития ФП у таких пациентов, однако эта проблема по-прежнему остается очень актуальной. Имеются данные, что до 15% больных с ФП в течение жизни переносят ЧКВ со стентированием [15].

Сочетание ФП и ИБС, безусловно, затрудняет своевременное назначение антикоагулянтной терапии, предъявляет дополнительные требования к выбору конкретного антикоагулянта, его дозировок с позиций соотношения эффективность/безопасность. В связи с этим особо возрастает значимость данных, полученных в рандомизированных клинических исследованиях.

Пациентам с сочетанием ФП и ИБС, перенесшим ЧКВ (при ОКС или планово), потенциально необходимо назначение тройной антитромботической терапии [7, 16]. Возможность ее назначения, продолжительность многокомпонентной антитромботической терапии, выбор конкретных препаратов и их дозы должны определяться тщательно и строго индивидуально, исходя из соотношения риска ишемических событий, связанных со стентированием, риска развития ишемического инсульта и кровотечений. Для принятия решения по данному вопросу рекомендуется проводить оценку пациентов по шкалам CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, HAS-BLED [16]. Также оценивается ишемическое событие, связанное с ЧКВ [17]. Высокий риск ишемического события, связанного со ЧКВ, имеет место, если стентирование коронарных артерий произведено в связи с ОКС, либо оно обусловлено определенными анатомическими или связанными с процедурой факторами, повышающими риск развития инфаркта миокарда (предшествующий тромбоз стента на фоне адекватной дезагрегантной терапии, стентирование последней оставшейся коронарной артерии, диффузное мультисосудистое поражение, особенно – у больных с сахарным диабетом, клиренс креатинина <60 мл/мин, установка минимум 3-х стентов, вылечено минимум 3 поражения, бифуркация с установкой 2-х стентов, общая длина стентов >60 мм, лечение хронической тотальной окклюзии).

Если риск ишемических событий высокий, а риск кровотечения, напротив, невысок, показано назначе-

ние тройной антитромботической терапии (предпочтительнее – новый оральный антикоагулянт (НОАК)+ацетилсалициловая кислота (АСК)+клопидогрел) на период 6 мес, после этого рекомендуется переходить на двойную антитромботическую терапию (НОАК+АСК или клопидогрел) [16]. У лиц с высоким риском кровотечений и/или невысоким риском ишемических событий, связанных с ЧКВ, предлагается, на выбор врача, две тактики. Возможно назначение тройной антитромботической терапии, но время ее проведения целесообразно ограничить одним мес [16], далее до года (то есть, оставшиеся 11 мес) назначается двойная антитромботическая терапия (НОАК+АСК или клопидогрел). Также в данной клинической ситуации возможно вообще отказаться от тройной антитромботической терапии, а сразу назначать двойную – комбинацию одного антиагреганта с НОАК. Профиль пациентов, которым не рекомендуется назначение тройной терапии, включает короткую ожидаемую продолжительность жизни, активное течение онкологического заболевания, плохую ожидаемую приверженность терапии, плохой ментальный статус, терминальную стадию почечной недостаточности, старческий возраст (>80 лет), предшествующее большое кровотечение, в том числе, геморрагический инсульт, хронический алкоголизм, анемию, клинически достоверное кровотечение на двойной антитромботической терапии [16].

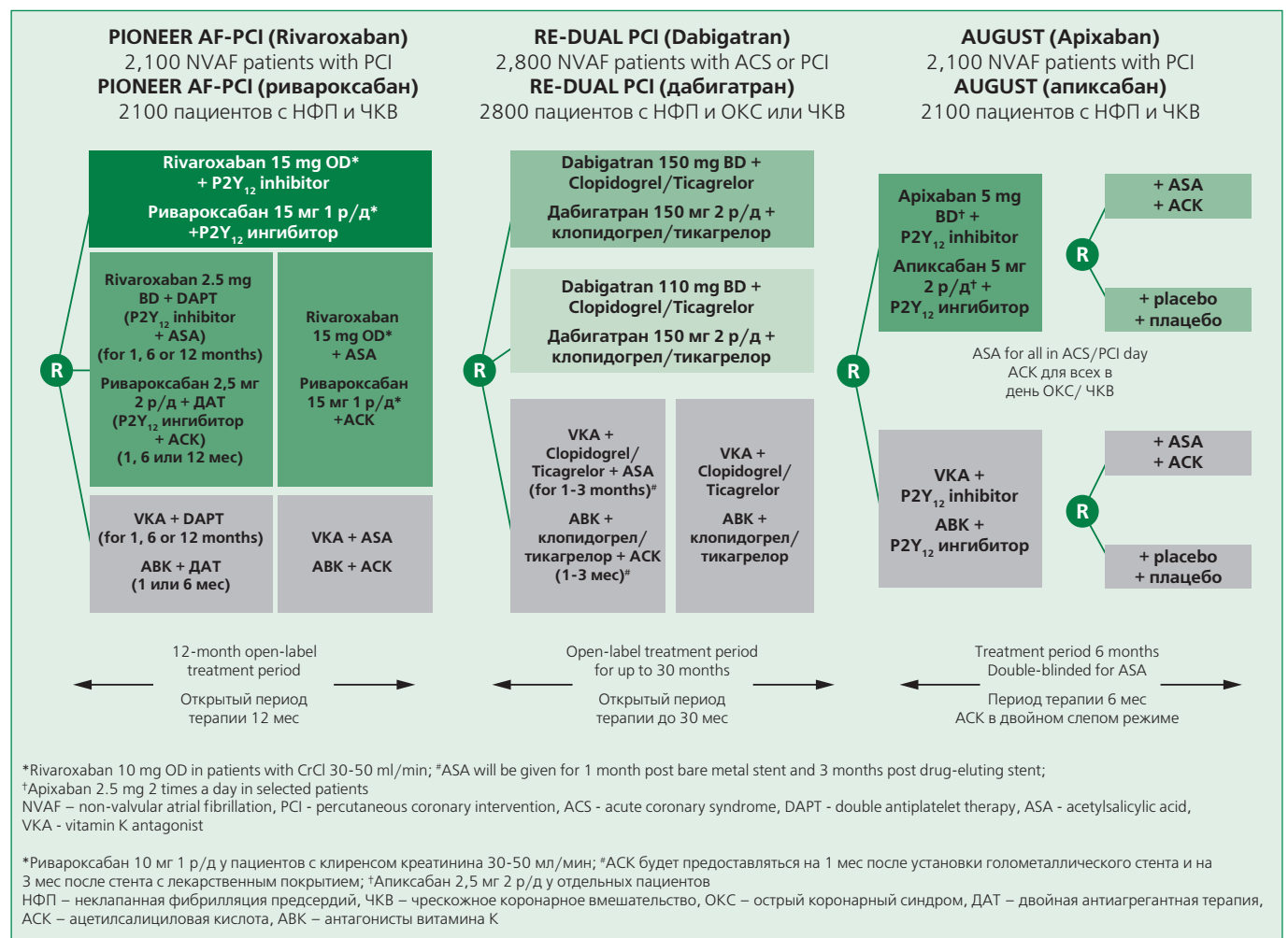
Для минимизации риска кровотечений рекомендуется использование НОАК вместо антагонистов витамина К (варфарина), сниженные дозировки НОАК, изученные в регистрационных исследованиях и доказавшие свою эффективность в профилактике инсульта/системных эмболий, использование клопидогрела как препарата выбора из группы ингибиторов P2Y<sub>12</sub>, использование низких доз АСК (≤100мг), рутинное назначение препаратов из группы ингибиторов протонной помпы [16].

Необходимо отметить, что в настоящее время отсутствует единое мнение о дозах НОАК в составе тройной терапии. В цитируемой выше обновленной версии подходов к двойной антитромбоцитарной терапии (рекомендации Европейского кардиологического общества 2017 г.) [16] написано, что, если в сочетании с АСК и/или клопидогрелом используются НОАК, следует рассмотреть наименьшую одобренную дозу, эффективную для профилактики инсульта, изученную при ФП (уровень доказанности IIaC) – дабигатран 110 мг 2 р/сут, ривароксабан 20 мг 1 р/сут; при клиренсе креатинина 30-49 мл/мин – 15 мг 1 р/сут, апиксабан 5 мг 2 р/сут; при наличии любых 2-х из 3-х критериев снижения дозы (возраст ≥80 лет, вес ≤60 кг, креатинин ≥133 мкмоль/л) – 2,5 мг 2 р/сут. В то же время согласованные рекомендации рабочей

группы по тромбозам Европейского кардиологического общества, Европейской ассоциации сердечного ритма, Европейской ассоциации по чрескожным вмешательствам на сердце, Европейской ассоциации неотложной кардиологии, одобренные Обществом сердечного ритма и Азиатско-Тихоокеанском обществом сердечного ритма по антитромботической терапии у больных с ФП в сочетании с ОКС или подвергнутых ЧКВ или чрескожным вмешательствам на клапанах сердца (2014) [17] говорят, что когда НОАК назначаются в сочетании с низкой дозой АСК и/или клопидогрелом, могут рассматриваться самые низкие дозы, изученные в профилактике инсульта при ФП (дабигатран 110 мг 2 р/сут, ривароксабан 15 мг 1 р/сут или апиксабан 2,5 мг 2 р/сут; уровень доказанности IIbC) [17]. Налицо отличия по рекомендуемым дозам апиксабана и ривароксабана по сравнению с рекомендациями 2017 г., но необходимо отметить, что документ 2014 г. (в отличие от рекомендаций 2017 г.) не является клиническими рекомендациями, а представляет собой консенсусный документ, согласованную позицию ведущих экспертов. Кроме

того, уровень доказанности положения о тройной терапии НОАК в данном согласительном документе ниже – IIbC, тогда как в рекомендациях 2017 г. – IIaC [16, 17]. Сходная позиция содержится и в обновленной версии рекомендаций Европейской ассоциации сердечного ритма по использованию НОАК у пациентов с неклапанной ФП (2015) [18]: после отмены пероральных антикоагулянтов после ОКС/ЧКВ считается целесообразным возобновить прием того же НОАК в сочетании с одним или двумя антиагрегантами. При этом предпочтительно использование дозы дабигатрана 110 мг 2 р/сут, в том числе, у ранее получавших 150 мг 2 р/сут. Записано также, что при рассмотрении апиксабана в дозе 2,5 мг 2 р/сут или ривароксабана 15 мг 1 р/сут, если нет соответствующих критериев для снижения дозы (см. выше), в связи с отсутствием данных по эффективности в профилактике инсульта, снижение дозы представляется нецелесообразным.

Следует отметить, что на сегодняшний день вопросы двойной и тройной антитромботической терапии у пациентов после ОКС/ЧКВ и ФП продолжают



**Figure 1. Prospective trials of NOACs in NVAf patients with concomitant ACS and undergoing PCI**

**Рисунок 1. Проспективные исследования НОАК у пациентов с ФП с сопутствующим ОКС и подвергающихся ЧКВ**

оставаться открытыми с учетом высоких рисков рецидива эмболических событий и, особенно, кровотечений. Поэтому для отработки режимов оптимальной безопасности проводятся специальные исследования по всем НОАК – AUGUSTUS (с апиксабаном), PIONEER AF-PCI (с ривароксабаном), RE-DUAL PCI (с дабигатраном), EVOLVE AF PCI (с эдоксабаном). Эти исследования несколько различаются по объему выборки, критериям включения, периоду наблюдения, дизайну исследования, первичной конечной точке (рис. 1), и, когда будут результаты всех этих исследований, несомненно, нас ждет переосмысление позиции по ведению пациентов с ФП и стабильной ИБС.

Другая клиническая ситуация касается пациента со стабильной ИБС (год и более после ОКС), у которого впервые выявляется ФП. В такой ситуации считается, что достаточно назначения монотерапии любым НОАК [19]. Больным с ФП и повышенным коронарным риском, а также после перенесенного ОКС и/или имплантации стентов при стабильной ИБС согласно всем рекомендациям [7, 16-18] может быть назначен любой представитель класса НОАК (в виде монотерапии, или в комбинации с дезагрегантами, в зависимости от конкретной клинической ситуации – см. выше): апиксабан, дабигатран, ривароксабан.

Как правильно выбрать препарат и дозу? Здесь необходимо учитывать, что выбор препарата, безусловно, определяется соотношением эффективности/безопасность. Прямые сравнения НОАК отсутствуют, мы можем только косвенно сопоставить результаты соответствующих исследований – RE-LY (The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy), ROCKET AF (The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), ARISTOTLE (Apixaban for education in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) [20-22]. Итак, апиксабан и дабигатран статистически значимо снижали риск инсультов и системных эмболий по сравнению с варфарином, дабигатран в дозе 150 мг 2 р/сут статистически значимо снижает риск ишемических и неуточненных инсультов [20,22]. Только на фоне применения апиксабана отмечена статистически значимо меньшая общая смертность по сравнению с группой варфарина [22]. Все три НОАК статистически значимо превзошли варфарин в плане риска внутримозговых кровоизлияний [20-22]. Количество крупных кровотечений было статистически значимо меньше только в исследовании ARISTOTLE [относительный риск (ОР) 0,66-0,95] на фоне лечения апиксабаном, чем при применении варфарина – на 21% [22]. Количество крупных кровотечений на фоне терапии дабигатраном в дозе 150 мг 2 р/сут и ривароксабаном статистически значимо не отличалось от

такового в группе варфарина [20,21]. Кроме того, в отличие от варфарина при использовании дабигатрана (150 мг 2 р/сут) и ривароксабана существенно чаще регистрировались желудочно-кишечные кровотечения [больше на 50%; ОР 1,50 (95% ДИ 1,19-1,89) и на 47%; ОР 1,47 (95% ДИ 1,20-1,81), соответственно] [20,21]. Количество желудочно-кишечных кровотечений в группах апиксабана и варфарина в исследовании ARISTOTLE было сопоставимо [22].

Безусловно, самой сложной категорией пациентов являются те больные с ФП, которые ранее уже имели кровотечение из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или у них повышен риск желудочно-кишечного кровотечения. Препаратом выбора среди НОАК в этой ситуации следует считать апиксабан [23]. В исследовании ARISTOTLE на фоне применения апиксабана общее количество крупных кровотечений из ЖКТ, количество кровотечений из верхних отделов и из нижних отделов ЖКТ было сопоставимо с таковым при лечении варфарином [22]. При использовании дабигатрана общее количество крупных кровотечений из ЖКТ по сравнению с варфарином было статистически значимо больше на 29% (ОР 1,29; 95% ДИ 1,07-1,55), а при использовании ривароксабана – статистически значимо больше на 45% (ОР 1,45; 95% ДИ 1,19-1,78). Представляет интерес еще один факт, который пока не имеет объяснения: при лечении дабигатраном статистически значимо чаще, чем на варфарине регистрировали кровотечения из нижних отделов ЖКТ (в основном, геморроидальные), тогда как частота кровотечений из верхних отделов ЖКТ статистически значимо не различалась. Напротив, на фоне терапии ривароксабаном и варфарином количество кровотечений из нижних отделов ЖКТ было сопоставимо, тогда как количество кровотечений из верхних отделов ЖКТ в группе ривароксабана оказалось статистически значимо больше, чем в группе варфарина. Хотелось бы присоединиться к мнению Д.А. Напалкова и соавт. [23], что с позиции практикующего врача геморроидальное кровотечение распознать можно проще и быстрее, можно заранее сориентировать пациента, как ему вести себя в данной ситуации – пропускать дозу или прекращать прием НОАК.

Оценке эффективности и безопасности апиксабана у больных с сочетанием ФП и установленным диагнозом ИБС был посвящен специальный субанализ исследования ARISTOTLE [24]. Таких больных в исследовании ARISTOTLE оказалось 36,5% (n=6639), из них 38,9% (n=2585) перенесли инфаркт миокарда, 24,9% (n=1651) – ЧКВ, 18,2% (n=1206) – аортокоронарное шунтирование, доза апиксабана – 5 мг 2 р/сут, по сравнению с пациентами с ФП без ИБС среди них статистически значимо больше было мужчин. Больные с ФП и ИБС статистически значимо чаще



**Table 1. The incidence of adverse events in patients with atrial fibrillation with and without the history of coronary artery disease**

**Таблица 1. Частота неблагоприятных событий у пациентов с ФП с наличием и отсутствием документированной ИБС в анамнезе**

Параметр	ФП без документированной ИБС	ФП и документированная ИБС	p
Инсульт или системная эмболия, n (%)	292 (1,39)	185 (1,51)	>0,05
Инсульт, n (%)	271 (1,29)	178 (1,45)	>0,05
Инфаркт миокарда, n (%)	72 (0,34)	120 (0,97)	<0,0001
Общая смертность, n (%)	730 (3,39)	541 (4,30)	<0,0001
Большие кровотечения (ISTH), n (%)	491 (2,54)	298 (2,72)	>0,05
Внутричерепные кровоизлияния, n (%)	119 (0,61)	55 (0,49)	>0,05
Частота представлена на 100 пациенто-лет			
ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФП – фибрилляция предсердий, ISTH – International Society on Thrombosis and Haemostasis			

имели множественные сопутствующие заболевания (АГ, хроническую сердечную недостаточность, сахарный диабет, заболевания периферических артерий, инсульт/ТИА в анамнезе), поэтому они статистически значимо чаще принимали соответствующие лекарственные средства на момент рандомизации в исследование (ингибиторы АПФ или БРА, бета-адреноблокаторы, статины, дезагреганты). Особо хотелось бы отметить, что частота приема АСК составила 42,2%, клопидогрела – 3,4% в подгруппе больных с ФП и ИБС против 24,5% и 1,0%, соответственно, в подгруппе пациентов с ФП без документированной ИБС.

Согласно полученным результатам общая смертность у больных с ИБС и ФП была статистически значимо выше ( $p < 0,0001$ ), чем у пациентов с ФП без ИБС, также статистически значимо выше ( $p < 0,0001$ ) у больных с ФП и ИБС по сравнению с пациентами только с ФП оказалась частота инфаркта миокарда (табл. 1). В то же время частота комбинированной точки инсульта/системные эмболии, инсультов, больших кровотечений и внутричерепных кровоизлияний в этих 2-х подгруппах больных статистически значимо не различалась [24].

Несмотря на то, что подгруппа больных с ФП и ИБС оказалась более «тяжелой», с более высоким риском развития и ишемических событий и кровотечений, преимущества апиксабана над варфарином в отношении снижения риска инсульта/системной эмболии, общей смертности и риска кровотечений в этой подгруппе были столь же очевидными, как и в общей популяции исследования ARISTOTLE, и в подгруппе пациентов без ИБС (табл. 2). Так, в подгруппе пациентов с ФП и документированной ИБС ОР комбинированной конечной точки «инсульт/системная эмболия/смерть от всех причин» составлял 0,95 (95% ДИ 0,7-1,27), а в подгруппе пациентов с ФП без ИБС – 0,96 (95% ДИ 0,81-1,13;  $p = 0,28$ ). Не обнаружено достоверных различий между подгруппами в риске

общей смертности, инсульта, инфаркта в частоте процедур реваскуляризации. Частота инфаркта миокарда у пациентов, принимавших апиксабан, оказалась ниже, чем у больных на терапии варфарином, независимо от наличия ИБС [24].

Следует отметить, что у пациентов с ИБС и/или инфарктом миокарда в анамнезе все представители класса НОАК по эффективности были аналогичны варфарину, что вытекает из анализа результатов соответствующих исследований (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE) [20-22].

Значимое преимущество апиксабана над варфарином при ФП в уменьшении риска внутричерепных кровоизлияний и больших кровотечений сохранялось, и было сопоставимым в подгруппах больных с наличием и отсутствием ИБС [24]. При наличии ИБС апиксабан на 22% превосходил варфарин по риску больших кровотечений, и на 64% (!) – по риску внутричерепных кровоизлияний. Если косвенно сопоставить эти данные для апиксабана с результатами, полученными для двух других НОАК, становится очевидным, что только апиксабан имел преимущества над варфарином у больных с ФП и ИБС по риску кровотечений. Так, обе дозы дабигатрана у данной когорты больных были одинаково эффективны по сравнению с варфарином (дабигатран 150 мг 2 р/сут: ОР 0,95; 95% ДИ 0,75-1,20; дабигатран 110 мг 2 р/сут: ОР 0,78; 95% ДИ 0,75-1,10), на фоне лечения ривароксабаном у больных с ФП и инфарктом миокарда в анамнезе большие кровотечения возникали статистически значимо чаще, чем при лечении варфарином – на 21% (ОР 1,21; 95% ДИ 1,02-1,43) [19,25].

Не вызывает сомнения, что одним из главных факторов, влияющим на риск развития кровотечений и коронарных событий у пациентов с ФП и ИБС является сопутствующая терапия дезагрегантами, особенно, двойная дезагрегантная терапия [16]. Поэтому особо

**Table 2. Efficacy and safety of apixaban in comparison with warfarin in patients with and without history of coronary artery disease**

**Таблица 2. Эффективность и безопасность апиксабана по сравнению с варфарином у пациентов с наличием и отсутствием документированной ИБС в анамнезе**

Параметр	Апиксабан n (%)	Варфарин n (%)	ОР (95% ДИ)	p
Общая смертность				
ИБС «-»	3,11 (335)	3,68 (395)	0,85 (0,73-0,98)	0,28
ИБС «+»	4,21 (267)	4,40 (274)	0,96 (0,81-1,13)	
Инфаркт миокарда				
ИБС «-»	0,29 (31)	0,39 (41)	0,76 (0,47-1,20)	0,45
ИБС «+»	0,95 (59)	1,00 (61)	0.95 (0,66-1,35)	
Процедуры реваскуляризации*				
ИБС «-»	0,70 (74)	0,67 (71)	1,04 (0,75-1,44)	0,47
ИБС «+»	1,69 (104)	1,89 (114)	0,89 (0,68-1,16)	
Инсульт				
ИБС «-»	1.06 (112)	1.52 (159)	0,70 (0,55-0,89)	0,14
ИБС «+»	1.40 (87)	1.50 (91)	0,94 (0,70-1,26)	
Большие кровотечения (ISTH)				
ИБС «-»	1,99 (194)	3,12 (297)	0,64 (0,53-0,77)	0,17
ИБС «+»	2,39 (133)	3,05 (165)	0,78 (0,62-0,99)	
Внутричерепные кровоизлияния				
ИБС «-»	0,37 (37)	0,85 (82)	0,443 (0,301-0,654)	0,59
ИБС «+»	0,27 (15)	0,73 (40)	0,364 (0,201-0,659)	
*ЧКВ или аортокоронарное шунтирование				
ДИ – доверительный интервал, ОР – относительный риск, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ISTH – International Society on Thrombosis and Haemostasis				

большое значение для клинической практики имеют результаты еще одного субанализа, исследования ARISTOTLE, в котором сравнивали эффективность и безопасность апиксабана и варфарина у больных с ФП, которые на визит включения продолжали принимать АСК в дозе менее 165 мг [26]. Всего в исследовании ARISTOTLE 24,4% больных (n=4434) принимали АСК, в основном, в связи с наличием сопутствующих сосудистых заболеваний (ИБС, в т.ч. перенесенный инфаркт миокарда или ОКС, заболевания периферических артерий). В результате анализа полученных данных было выявлено, что лечение апиксабаном как в подгруппе больных, принимавших АСК, так и подгруппе пациентов без сопутствующей терапии АСК, сопровождается меньшим риском инсультов и системных эмболий по сравнению с варфарином: подгруппа апиксабан+АСК – 1,12%, подгруппа варфарин+АСК – 1,91% (ОР 0,58; 95% ДИ 0,39-0,85), апиксабан без АСК – 1,11%, варфарин без АСК – 1,32% (ОР 0,84; 95% ДИ 0,66-1,07). При этом было установлено, что при лечении апиксабаном также значительно меньше оказалась частота больших кровотечений вне зависимости от одновременного приема АСК: апиксабан+АСК – 3,10%, варфарин+АСК – 3,92% (ОР 0,77; 95% ДИ 0,6-0,99), апиксабан без

АСК – 1,82%, варфарин без АСК – 2,78% (ОР 0,65, 95% ДИ: 0,55-0,78).

Следовательно, апиксабан характеризуется лучшим профилем эффективность/безопасность по сравнению с варфарином при одновременном назначении АСК, что особенно важно для пациентов с сопутствующей ИБС, в том числе – после ОКС и/или эндоваскулярных вмешательств.

### **Фибрилляция предсердий и заболевания периферических артерий**

Еще одной группой пациентов, которые нуждаются в сопутствующем назначении дезагрегантов, являются больные с заболеваниями периферических артерий (ЗПА). В последние годы в мире отмечен рост заболеваемости как ЗПА, так и ФП – 33,5 млн человек с ФП и 202 млн человек с ЗПА [27,28]. Известно, что пациенты с сочетанием ЗПА и ФП имеют повышенный риск инсульта [7]. Были разработаны оценки риска развития инсульта и системной эмболии, и шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, как известно, включает пункт «заболевания сосудов», который подразумевает наличие инфаркта миокарда, атеросклеротических бляшек в аорте и ЗПА [7]. Частота использования НОАК при лечении ФП возрастает во всем мире, включая РФ,

однако имеется очень мало данных об их эффективности и безопасности у больных с сопутствующими ЗПА [29-31], поэтому столь важны результаты субанализа исследования ARISTOTLE, целями которого были [32]:

- оценка возможной взаимосвязи наличия сопутствующего ЗПА у больных с ФП с клиническими исходами (инсульт, системная эмболия и кровотечение)
- сравнение эффективности и безопасности апиксабана и варфарина у пациентов с ФП с наличием и отсутствием сопутствующего ЗПА.

Таких больных в исследовании ARISTOTLE оказалось 4,9% (n=884) по сравнению с пациентами с ФП без ЗПА, среди них статистически значимо больше было мужчин, также они были старше и имели статистически значимо больший средний балл по CHADS<sub>2</sub> ( $2,66 \pm 1,25$  против  $2,09 \pm 1,09$  с наличием и отсутствием сопутствующего ЗПА, соответственно;  $p < 0,0001$  для всех указанных сравнений). Представляет интерес тот факт, что количество больных с ФП и ЗПА, которые курили на момент включения в исследование, было лишь 10,1%, хотя это и оказалось статистически значимо больше, чем в подгруппе ФП без ЗПА (8,1%;  $p = 0,0343$ ). Больные с ФП и ЗПА статистически значимо чаще имели множественные сопутствующие заболевания – АГ (92%;  $p = 0,0001$ ), ИБС (59,2%;  $p < 0,0001$ ), инфаркт миокарда в анамнезе (29,1%;  $p < 0,0001$ ), хроническую сердечную недостаточность в предшествующие рандомизации 3 мес или сниженную фракцию выброса (41,1%;  $p = 0,0003$ ), сахарный диабет (36,8%;  $p < 0,0001$ ), инсульт/транзиторную ишемическую атаку/системные эмболии в анамнезе (33,4%;  $p < 0,0001$ ) и др. Поэтому они статистически значимо чаще принимали соответствующие лекарственные средства на момент рандомизации в исследование [ингибиторы АПФ или БРА (76,2%;  $p = 0,0039$ ), бета-адреноблокаторы (68,8%;  $p = 0,0044$ ), дезагреганты (АСК – 39,0%, клопидогрел – 3,7%; в обоих случаях  $p < 0,0001$ ). Нужно отметить, что частота приема АСК составила 42,2%, клопидогрела – 3,4% в подгруппе больных с ФП и ИБС против 24,5% и 1,0%, соответственно, в подгруппе пациентов с ФП без документированной ИБС.

Авторы обнаружили, что больные с ФП и ЗПА по сравнению с пациентами с ФП без ЗПА имеют более высокие риски как инсульта и системных эмболий (ОР 1,73; 95% ДИ 1,22-2,45;  $p = 0,002$ ), так и больших кровотечений (ОР 1,34; 95% ДИ 1,00-1,81;  $p = 0,05$ ). Риск инсульта или системных эмболий был сходным у пациентов с ФП и ЗПА, рандомизированных в группу апиксабана или в группу варфарина (ОР 0,63; 95% ДИ 0,32-1,25), так же, как и у больных с ФП без ЗПА (ОР 0,80; 95% ДИ 0,66-0,96;  $p = 0,52$ ). Больные с ФП

и ЗПА, получавшие апиксабан или варфарин, имели сходную частоту больших кровотечений или клинически значимых небольших кровотечений (ОР 1,05; 95% ДИ 0,69-1,58), в то же время пациенты с ФП без ЗПА имели статистически значимо меньшую частоту кровотечений, если они лечились апиксабаном, а не варфарином (ОР 0,65; 95% ДИ 0,58-0,73;  $p = 0,03$ ). Полученные данные позволили авторам сделать вывод о том, что преимущества апиксабана над варфарином в профилактике инсульта и системной эмболии были схожими в подгруппах пациентов с наличием и отсутствием ЗПА. Полученные данные подчеркивают необходимость оптимизации лечения пациентов с сочетанием ФП и ЗПА.

## Заключение

В заключении хотелось бы еще раз обратить внимание на тот факт, что пациенты с сочетанием ФП и ИБС/ЗПА для выбора оптимальной терапии нуждаются в комплексной оценке риска ишемических, тромбоземболических событий и кровотечений. Поэтому не прекращается поиск информативных биохимических маркеров, которые позволили бы точнее спрогнозировать вероятность развития неблагоприятных событий, и на основании полученных результатов выработать дифференцированную тактику лечения таких пациентов. В связи с этим представляют большой интерес результаты еще одного субанализа исследования ARISTOTLE, опубликованного в начале 2018 г. [33]. Выявлено, что у пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию, более высокие уровни аполипопротеина А1 (основной белок-носитель липопротеинов высокой плотности, также входит в состав хиломикронов) в плазме крови были независимо взаимосвязаны со статистически значимо более низким риском ишемических кардиоваскулярных событий, включая инсульты/системные эмболии и смертность, а более высокие уровни аполипопротеина В (основной белок всех липопротеинов, включая липопротеины низкой плотности, кроме липопротеинов высокой плотности) в плазме крови были взаимосвязаны со статистически значимым более высоким риском инфаркта миокарда. Эти данные позволяют лучше понять риски, связанные с дислипидемией у пациентов с ФП, и предполагают, что исследование различных терапевтических стратегий коррекции дислипидемии у этих больных может играть роль в снижении их сердечно-сосудистого риска и улучшения прогноза.

Таким образом, у больных с ФП, особенно при наличии сопутствующих заболеваний, корректное назначение антитромботической терапии позволяет снизить риск инсультов и системных эмболий, и, следовательно, снизить смертность и инвалидизацию этих больных без существенного повышения риска крово-

течений. Современные рекомендации по ведению больных ФП подчеркивают первоочередную значимость антикоагулянтной терапии и отдают предпочтение применению НОАК, в том числе, апиксабана, эффективность и безопасность которого у разных групп пациентов с ФП доказана в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях. Имеющиеся данные рандомизированных клинических исследований и их субанализов позволяют рассматривать апиксабан как

препарат первого выбора у пациентов с неклапанной ФП в сочетании с ИБС и/или ЗПА.

**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 own opinion of the authors.

## References / Литература

1. Stewart S, Hart C.L., Hole D.J., McMurray J.J. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001;86:516-21. doi: 10.1136/heart.86.5.516.
2. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370-5. doi:10.1001/jama.285.18.2370.
3. Miyasaka Y., Barnes M.E., Gersh B.J., et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119-25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595140
4. Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A., et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27:949-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehi825.
5. Naccarelli G.V., Varker H., Lin J., Schulman K.L. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol*. 2009;104:1534-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.07.022.
6. Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P., et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110:1042-6. doi: 10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42
7. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw313.
8. Lip G.Y., Tse H.F., Lane D.A. Atrial fibrillation. *Lancet*. 2012;379:648-61. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61514-6.
9. Ringborg A., Nieuwlaet R., Lindgren P., et al. Costs of atrial fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Europace*. 2008;10:403-11. doi: 10.1093/europace/eun048.
10. Wolowicz S.E., Samuel M., Brennan V.K., et al. The cost of illness of atrial fibrillation: a systematic review of the recent literature. *Europace*. 2011;13:1375-85. doi: 10.1093/europace/eur194.
11. Rubanenko O.A. Comorbid pathology in patients with atrial fibrillation. *Izvestiya Samarskogo Nauchnogo Centra Rossijskoj Akademii Nauk*. 2015;17(2):367-70. (In Russ.) [Рубаненко О.А. Коморбидная патология у пациентов с фибрилляцией предсердий. Известия Самарского Научного Центра Российской Академии Наук. 2015;17(2):367-70].
12. Ballyuzek M.F., Aleksandrova L. N. Frequency and features of the course of ischemic heart disease associated with the development of atrial fibrillation. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta*. 2012;11(2):3-9. (In Russ.) [Баллюзек М.Ф., Александрова Л. Н. Частота и особенности течения ишемической болезни сердца, ассоциированной с развитием фибрилляции предсердий. Вестник Санкт-Петербургского Университета. 2012; 11(2):3-9].
13. Lip G.Y., Laroche C., Dan G.A., et al. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. *Europace*. 2014;16(3):308-19. doi: 10.1093/europace/eut373.
14. Dorian P., Guerra P.G., Kerr C.R., et al. Validation of a new simple scale to measure symptoms in atrial fibrillation: the Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation scale. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009; 2: 218-224. doi: 10.1161/CIRCEP.108.812347.
15. Cho J.R., Angiolillo D.J. Percutaneous coronary intervention and atrial fibrillation: The triple therapy dilemma. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39:203-8. doi: 10.1007/s11239-014-1132-z
16. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., et al.; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-60. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
17. Lip G., Windecker S., Huber K., et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) *Eur Heart J*. 2014; 35(45):3155-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehu298.
18. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17(10):1467-507. doi: 10.1093/europace/euv309.
19. Napalkov D.A., Sokolova A.A., Rodionov A.V. Atrial fibrillation and ischemic heart disease: how to combine antiplatelet and anticoagulant therapy, depending on the clinical situation? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(21):191-5. (In Russ.) [Напалков Д.А., Соколова А.А., Родионов А.В. Фибрилляция предсердий и ишемическая болезнь сердца: как сочетать антиагрегантную и антикоагулянтную терапию в зависимости от клинической ситуации? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(2):191-5]. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-2-191-195.
20. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
21. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
22. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
23. Napalkov D.A., Sokolova A.A. Algorithm for individual selection of a new oral anticoagulant in patients with non-valvular atrial fibrillation based on the available evidence base. *Effektivnaya farmakoterapiya. Kardiologiya i Angiologiya*. 2015;2:25-30. (In Russ.) [Напалков Д.А., Соколова А.А. Алгоритм индивидуального выбора нового перорального антикоагулянта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий на основе имеющейся доказательной базы. Эффективная фармакотерапия. Кардиология и Ангиология. 2015;2:25-30].
24. Bahit M. C., Lopes R. D., Wojdyla D. M et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: insights from the ARISTOTLE trial. *Int J Cardiol*. 2013;170(2):215-20. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.10.062.
25. Rao M.P., Pokorney S.D., Granger C.B. Atrial fibrillation: a review of recent studies with the focus on those from the duke clinical research institute. *Scientifica (Cairo)*. 2014;2014:901586. doi: 10.1155/2014/901586.
26. Alexander J. H., Lopes R. D., Thomas L., et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2014;35(4):224-32. doi: 10.1093/eurheartj/ehu445.
27. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K., et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837-47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
28. Fowkes F.G., Rudan I., Rudan L., et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382:1329-40. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61249-0.
29. Gage B.F., van Walraven C., Pearce L., et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation*. 2004;110:2287-92. doi:10.1161/01.CIR.0000145172.55640.93.
30. Goto S, Bhatt DL, Röther J, et al. Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis. *Am Heart J*. 2008;156:855-863. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.03.002
31. Winkel T.A., Hoeks S.E., Schouten O., et al. Prognosis of atrial fibrillation in patients with symptomatic peripheral arterial disease: data from the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;40:9-16. doi: 10.1016/j.ejvs.2010.03.003.
32. Hu P.T., Lopes R.D., Stevens S.R., et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Peripheral Artery Disease: Insights From the ARISTOTLE Trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(1):pii:e004699. doi: 10.1161/JAHA.116.004699.
33. Pol T., Held C., Westerberg J., Lindbäck J., et al. Dyslipidemia and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Therapy: Insights From the ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) Trial. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(3):pii:e007444. doi: 10.1161/JAHA.117.007444.



*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; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov University

**Alexey I. Kochetkov** – MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

**Irina Yu. Orlova** – MD, Cardiologist, 1st cardiology department, E.O. Mukhin Municipal Clinical Hospital

**Elena A. Smolyarchuk** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov University

**Julia S. Pavlova** – 6th Year Student, Sechenov University

*Сведения об авторах*

**Остроумова Ольга Дмитриевна** – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова; профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет

**Кочетков Алексей Иванович** – к.м.н., ассистент, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова

**Орлова Ирина Юрьевна** – врач-кардиолог, первое кардиологическое отделение, ГКБ им. Е.О. Мухина

**Смолярчук Елена Анатольевна** – к.м.н., доцент, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет

**Павлова Юлия Сергеевна** – студентка 6 курса, Сеченовский Университет

# Впервые возникшая фибрилляция предсердий в условиях острого коронарного синдрома. Актуальные вопросы

Геншат Саляхутдинович Галаяутдинов<sup>1\*</sup>, Иван Валерьевич Горелкин<sup>2</sup>,  
Карина Рафатовна Ибрагимова<sup>2</sup>, Рафат Рашатович Садриев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Казанский государственный медицинский университет  
Россия, 420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49

<sup>2</sup> Городская клиническая больница №7  
Россия, 420103, Республика Татарстан, Казань, ул. Маршала Чуйкова, 54

Настоящий обзор посвящен теме впервые возникшей фибрилляции предсердий (ФП) в условиях острого коронарного синдрома (ОКС). Использованы источники литературы баз PubMed, Scopus. ФП часто встречается в общей популяции и в популяции ОКС, при этом выделяют впервые возникшую ФП, и ФП, бывшую на момент развития ОКС. У пожилых пациентов с хронической сердечной недостаточностью, явлениями гемодинамической нестабильности и дилатацией левого предсердия возникновение ее более вероятно. Хорошо известно о предикторах неблагоприятного исхода ОКС. Согласно некоторым данным, впервые возникшая ФП приводит к ухудшению прогноза, по другим данным причина ее сочетания с высоким уровнем летальности обусловлена тяжестью протекания ОКС, и возникновение ее не является независимым предиктором смерти. Отсутствие субъективных симптомов во время пароксизма ФП не позволяет оценить его продолжительность, и тем самым дифференцировать впервые возникший пароксизм и постоянную или персистирующую форму ФП. Удастся проследить связь между ишемией миокарда и возникновением ФП. Неэффективная реперфузия во время проведения чрескожного коронарного вмешательства или тромболитической терапии сопровождается возникновением фибрилляции предсердий, напротив, при достижении эффективной проходимости сосуда она возникает реже. Впервые возникшая при ОКС, и, в частности, сопровождающаяся кардиогенным шоком, ФП требует экстренной кардиоверсии: медикаментозной или электроимпульсной. В ряде случаев проведение активной кардиоверсии не требуется, поскольку восстановление синусового ритма происходит спонтанно. Неоднозначность и многофакторность данной проблемы указывает на необходимость более детального понимания механизмов аритмогенеза и разработки инструментов для стратификации рисков возникновения ФП при ОКС.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, острый коронарный синдром, левое предсердие, асимптомная фибрилляция предсердий, чрескожное коронарное вмешательство, кардиоэмболический инсульт.

**Для цитирования:** Галаяутдинов Г.С., Горелкин И.В., Ибрагимова К.Р., Садриев Р.Р. Впервые возникшая фибрилляция предсердий в условиях острого коронарного синдрома. Актуальные вопросы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(3):451-457. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-451-457

## New-Onset Atrial Fibrillation in Settings of Acute Coronary Syndrome. Current Issues

Genshat S. Galjautdinov<sup>1\*</sup>, Ivan V. Gorelkin<sup>2</sup>, Karina R. Ibragimova<sup>2</sup>, Rafat R. Sadriev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kazan Medical University  
Butlerova ul. 49, Kazan, 420012 Russia

<sup>2</sup> Kazan City Clinical Hospital N7  
Marshala Chuykova ul. 54, Kazan, 420103 Russia

The present review is focuses on new onset atrial fibrillation (AF) in conditions of acute coronary syndrome (ACS). Literature sources from PubMed and Scopus was used. AF is common in the general population and in the ACS population, at that new onset AF, and AF, which was by the time of ACS development are determined. Appearance of AF is more likely amongst the elderly patients with congestive heart failure, with signs of the hemodynamic instability and with the left atrium dilatation. It is well-known about the predictors of adverse outcome in ACS. According to some literature data new onset AF leads to worsening of prognosis, and in line with other sources a reason of its association with high level of mortality is due to the severity of ACS and appearance of AF is not independent predictor of death. The absence of subjective symptoms at the time of paroxysm of new onset AF does not allow estimating its duration and distinguishing between the new onset AF, persistent and constant AF. It is possible to trace the relationship between the myocardial ischemia and AF appearance. Inefficient reperfusion during percutaneous coronary intervention or thrombolytic therapy is accompanied by the onset of AF, on the contrary, when effective patency of coronary artery is achieved, AF appears significantly less often. New onset AF in ACS, in particular, accompanied by cardiogenic shock, requires emergency pharmacological or electrical cardioversion. In some cases, active cardioversion is not necessary, because of spontaneous cardiac rhythm conversion. In conclusions, it is necessary to point out, that ambiguity and multifactority of this problem demands investigation of arrhythmogenesis mechanisms and development of special risk stratification instruments for the new onset AF in ACS.

**Keywords:** atrial fibrillation, acute coronary syndrome, left atrium, asymptomatic atrial fibrillation, percutaneous coronary intervention, cardioembolic stroke.

**For citation:** Galjautdinov G.S., Gorelkin I.V., Ibragimova K.R., Sadriev R.R. New-Onset Atrial Fibrillation in Settings of Acute Coronary Syndrome. Current Issues. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(3):451-457. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-451-457

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): galgen077@mail.ru

Received / Поступила: 06.12.2017

Accepted / Принята в печать: 24.01.2018

## Эпидемиология и предикторы фибрилляции предсердий при остром коронарном синдроме

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее часто встречающееся в общей популяции нарушение ритма сердца [1, 2], связанное с ухудшением качества жизни и высоким риском тромбоэмболических осложнений [3]. Ожидается, что к 2050 г. во всем мире число лиц, страдающих от ФП, увеличится вдвое [4]. По данным литературы впервые возникшая ФП сопровождает острый коронарный синдром (ОКС) с частотой от 6 до 21% [1]. ФП, уже бывшая в анамнезе на момент развития ОКС, встречается с частотой от 9,3 до 28,6% [5-8].

Возникновение ФП чаще сопровождает ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСнST), чем ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) [5, 9, 10], но в ряде случаев эта связь не наблюдается [11].

Среди предикторов ФП при ОКС наиболее значимы пожилой возраст, нестабильная гемодинамика на момент поступления в стационар (высокий класс по шкале Killip, высокая ЧСС, снижение артериального давления на момент поступления), снижение фракции выброса левого желудочка, наличие в анамнезе сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, острого нарушения мозгового кровообращения [1, 12-16]. Рядом исследователей показано, что ФП при ОКС возникает чаще среди женщин [15], а также у лиц с увеличенным размером левого предсердия (ЛП) [12]. ФП, как осложнение ОКСнST среди больных, госпитализированных в стационар в состоянии кардиогенного шока, встречалась в 20% случаев, и частота ее увеличивалась с возрастом [17].

Заслуживает внимания ФП, развившаяся после проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и тромболитической терапии (ТЛТ). Наряду с иными нарушениями ритма и проводимости ФП после проведенного ЧКВ у пациентов с ОКС составляет 9% [18]. С разработкой и появлением ЧКВ частота возникновения ФП при ОКС уменьшилась [1]. В работе Tatli и соавт. показано, что частота ФП в группе ТЛТ и группе ЧКВ составила 26,8% против 13% ( $p < 0,05$ ) [19]. Сообщается о различных предикторах развития ФП после проведенного ЧКВ, среди них – высокий класс Killip при поступлении, индекс массы тела, возраст, инфаркт миокарда (ИМ), ассоциированный с правой коронарной артерией или с левой передней нисходящей коронарной артерией, неэффективность реваскуляризации [1, 20].

Немалый интерес представляет асимптомная форма ФП, которая нередко становится случайной находкой и, как следствие, может ошибочно восприниматься как возникшая впервые. Наличие ФП может

вызывать у пациентов субъективные ощущения различного характера и степени выраженности. Для оценки выраженности симптомов, сопровождающих ФП, была разработана шкала EHRA [21]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, асимптомная, или «немая» ФП часто встречается в общей популяции [22, 23], а по данным ряда исследований – у пациентов с ИМ в 3 раза чаще симптомной ФП [24, 25].

Stamboul K. и соавт. показали, что во время продолжительного ЭКГ-мониторинга ( $> 48$  ч) при госпитализации по поводу ОКС фиксировались пароксизмы «немой» ФП (silent AF) – асимптомные пароксизмы ФП более 30 с (14,3% среди общей группы больных). Пароксизмы ФП, сопровождающиеся симптомами, среди общей группы составили 4,3%. ФП в анамнезе обнаруживалась среди 10% в группе «немой ФП», а в группе с «симптомной ФП» – среди 38% больных ( $p < 0,001$ ) [24].

В исследовании CARISMA 88% эпизодов впервые возникшей ФП, развившихся на фоне ОКС (28% всех нарушений ритма среди общей группы), зарегистрированных при помощи имплантируемого кардиомонитора, были асимптомны. При этом наибольшая их частота была обнаружена в первые 2 мес после ИМ [26].

В спорных ситуациях, когда необходимо выяснить, является ли впервые выявленная ФП впервые возникшей, на помощь может прийти эхокардиография. Одним из наиболее ценных ее показателей в данном случае является геометрия и функция ЛП. Ремоделирование миокарда ЛП способно приводить к возникновению ФП и, наоборот, наличие у больного ФП может приводить к ремоделированию ЛП [12, 13, 18, 27-30].

Шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc была создана для определения риска системных эмболических осложнений при ФП [31]. Был рассмотрен вопрос о возможности использования шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc как средства выявления пациентов с высоким риском возникновения ФП с интермиттирующей или асимптомной формами [10]. Большее количество баллов по шкалам CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc ассоциировано не только с высоким риском тромбоэмболических осложнений при ФП, но и с увеличением индекса левого предсердия [32]. Шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc обладает достаточной силой для прогнозирования риска развития фибрилляции предсердий в общей популяции, количество баллов по ней прямо пропорционально риску [33], в то же время остается открытым вопрос об использовании CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc с этой целью в условиях ОКС.

При рассмотрении пациентов с асимптомной ФП в группе высокой вероятности наличия ФП в анамнезе можно рассмотреть больных с перенесенным крипто-

генным ишемическим инсультом. Необходимо принять во внимание, что кардиоэмболические инсульты составляют порядка 30% среди всех инсультов, включая криптогенные, ФП, в свою очередь, занимает среди причин кардиоэмболического инсульта 50%, а ИМ – 10% [34]. Был предложен ряд шкал для определения вероятности того, что перенесенный ишемический инсульт мог иметь кардиоэмболический генез (ФП) [35–37]. Общий критерий, встречающийся во всех трех шкалах, – диаметр левого предсердия, простой и достоверный параметр, отражающий наличие «субстрата» для ФП.

### Прогностическое влияние ФП в условиях ОКС

Является ли ФП, развившаяся при ОКС, показателем тяжести состояния или она сама по себе может обуславливать неблагоприятное течение ОКС и ухудшать прогноз?

В ряде проводимых исследований уделяют большое внимание времени развития ФП относительно ОКС [5, 9, 13, 38].

Среди них выделяют различные типы ФП: в анамнезе; регистрируемую на момент поступления при отсутствии каких-либо документальных или анамнестических свидетельств, подтверждающих, что она была прежде; регистрируемую только в стационаре в различные периоды пребывания (<24 ч, >24 ч, >72 ч, транзиторная ФП). Вышеуказанные «типы» ФП могут иметь прогностическое влияние в краткосрочном и длительном периоде, и обнаруживают некоторые предикторы их возникновения.

ФП показана как независимый предиктор смерти во время госпитализации при возникновении:

1. У больных с ОКСпST до 24 ч с момента поступления (ФП сохранялась у 8,7% после выписки) [13].
2. У больных с ОКСбпST во время пребывания в отделении интенсивной терапии [9].
3. У больных с ОКС (тип ОКС оказался статистически незначим) при развитии в стационаре, на протяжении периода наблюдения в течение 15 лет [39].
4. У больных с ОКС при развитии ФП в стационаре (доля ОКСпST=60,1 против 36,8% в группе ФП в анамнезе;  $p<0,003$ ) [5].
5. У больных с ОКСпST при развитии ФП в стационаре в период до 72 ч с момента поступления в стационар [38].

В исследовании Beukema и соавт. у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST в многомерном анализе было показано, что наименее благоприятный прогноз характерен при развитии ФП после проведенного ЧКВ. В этой группе чаще встречались пациенты с инфаркт-зависимой артерией TIMI 0 и поражением правой коронарной артерии [40].

Наибольшим риском неблагоприятных исходов обладают пациенты, у которых ФП развилась в первые 72 ч с момента поступления. ФП, возникшая позже, не была независимо ассоциирована со смертью в 30-дневном периоде наблюдения [38].

Consuegra-Sánchez и соавт. показали, что ФП, возникшая впервые в период госпитализации по поводу ОКСпST, была независимым предиктором смерти во время госпитализации, при этом достоверных различий между двумя группами ( $\leq 24$  ч и  $> 24$  ч) по показателям смертности выявлено не было. Необходимо заметить, что в группе  $\leq 24$  ч ТЛТ проведена у 57% пациентов, первичная ангиопластика – у 23,1%. В группе ФП  $> 24$  ч ТЛТ проведена у 38,9%, а первичная ангиопластика – у 29,3% (статистическая значимость различий не указана для обеих групп) [13]. Иными словами, в группе ФП  $\leq 24$  ч проводился также и тромболизис, причем, в большем соотношении по сравнению с ЧКВ. В работе не указана сравнительная эффективность реперфузии при использовании ЧКВ и ТЛТ, однако ЧКВ имело преимущество перед ТЛТ в одной из работ, указанных выше [41].

Обращает на себя внимание характер проблемы в общей популяции, где молодые пациенты с ФП в отсутствие структурных заболеваний сердца не демонстрировали высокой смертности [42], а основной причиной смерти при наличии ФП является заболевание сердца, но не мозговой инсульт [43]. В группе больных с впервые возникшей ФП на фоне ОКС и мозговым инсультом, развившемся во время госпитализации, внутрибольничная смертность составляла 43,8% в сравнении с аналогичной группой больных, но без инсульта, где смертность составила 22,1% [39]. Развитие ФП на фоне хронической сердечной недостаточности (ХСН) имеет неблагоприятное прогностическое значение по сравнению с обратной ситуацией, когда ХСН развивается на фоне ФП [44]. Последнее, вероятно, отражает прогрессирование сердечной недостаточности, истощение компенсаторных возможностей, и значимое нарушение внутрисердечной гемодинамики (ремоделирование ЛП, снижение сердечного выброса) и хроническую активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Оправданно ли рассматривать больных с впервые возникшей ФП на фоне ОКС как особую категорию, имеющую неблагоприятный прогноз? Как правило, исходы в клинических исследованиях оцениваются в двух прогностических периодах: краткосрочном и долговременном. Соответственно, в случае с впервые возникшей ФП можно рассмотреть два варианта развития событий, когда синусовый ритм восстановился, и когда (предположительно) впервые развившийся пароксизм ФП продолжается долго неопределенное



время. Наиболее простым и очевидным представляется тот факт, что, с одной стороны, в группе больных, где произошло восстановление синусового ритма, впервые возникшая ФП непосредственно может оказывать прогностическое влияние на краткосрочный прогноз (острое нарушение мозгового кровообращения, острая гемодинамическая нестабильность). С другой стороны, в группе больных, где восстановления синусового ритма достичь не удалось, ФП может оказывать влияние как в краткосрочном, так и в долгосрочном периоде (острая гемодинамическая нестабильность, прогрессирование ХСН, острое нарушение мозгового кровообращения). Если допустить, что впервые возникшая ФП не оказывает прогностического влияния, то ее можно рассматривать как маркер тяжести течения ОКС и острой сердечно-сосудистой недостаточности. Предполагается, что описываемая в ряде исследований высокая смертность у больных с ОКС и впервые возникшей ФП обусловлена резким снижением коронарного кровотока вследствие падения сердечного выброса, неадекватного наполнения и снижения фракции выброса левого желудочка, развитием коронарной гипоперфузии, возникающих на фоне внезапных изменений со стороны внутрисердечной гемодинамики [10].

В одном из исследований среди всей группы больных с ОКСпСТ и впервые возникшей ФП у 40,3% больных впервые возникшая ФП развилась после проведения ЧКВ, при этом она не была ассоциирована со смертностью в период госпитализации. Важно заметить, что в том же исследовании ФП, развившаяся на фоне ОКСбпСТ, была независимо ассоциирована со смертностью [31].

В многомерном анализе исследования CARISMA впервые возникшая ФП в условиях ОКС у больных со сниженной фракцией выброса левого желудочка не была ассоциирована с увеличением риска смертности по всем причинам, и по причинам сердечной смерти. Продолжительный ЭКГ-мониторинг проводился при помощи имплантируемого устройства. Имплантация устройства произведена в интервале между 5 и 21 днем с момента перенесенного острого инфаркта миокарда [5].

Интересно, что в субисследовании HORIZONS-AMI ФП, возникшая впервые после ЧКВ у больных с ОКСпСТ, была независимо ассоциирована с неблагоприятными событиями в течение трех лет, но не со смертью [20].

В субисследовании GRACE Worme и соавт. показано отсутствие прогностического различия между ФП в анамнезе и впервые возникшей ФП, которые оказались независимо ассоциированы с риском смерти по сравнению с лицами без ФП [45].

## **Механизмы возникновения ФП в условиях ОКС**

В возникновении ФП при ОКС задействован ряд механизмов, среди которых можно выделить острую ишемию или некроз ткани предсердий, увеличение диастолического давления в левом желудочке, увеличение размера и давления в ЛП [11].

В работе Sinno и соавт. экспериментальная ишемия миокарда предсердий приводила к нарушению проведения и формирования импульса, возникновению волн re-entry и развитию ФП [46]. Alasady и соавт. в многомерном анализе также показали, что поражение левой предсердной ветви огибающей артерии и правых предсердных ветвей приводит к развитию ФП при ОКС [47]. Показано, что ишемия миокарда предсердий вызывает трехкратное увеличение уровня аденозина в тканях [48], что, в свою очередь, приводит к снижению продолжительности потенциала действия, уменьшая рефрактерный период предсердий, и при этом облегчая индукцию ФП [49]. Исследования на животных подтверждают, что эндогенный аденозин, высвобождаемый в ответ на ишемию миокарда, имеет проаритмогенное действие [50].

С развитием методов визуализации сердца удалось увидеть всю сложность процессов, происходящих при реперфузии в сосудистом русле и миокарде [51]. В исследовании Lumeau и соавт. на лабораторной модели продемонстрировано влияние тромбина на развитие нарушения ритма по типу ФП при окклюзии и последующем восстановлении проходимости коронарной артерии крысы. Авторами показано проаритмогенное действие тромбина и антиаритмическое действие прямого его ингибитора [52]. Несомненно, влияние тромбина в данном контексте необходимо рассматривать в совокупности с иными факторами, в то же время воздействие тромбинемии как «фонового» состояния при ОКС на аритмогенез позволяет по-новому взглянуть на существующую проблему.

Отдельно стоит рассмотреть ФП, развившуюся после проведения ЧКВ и ТЛТ. Существует риск того, что проведение реваскуляризации окажется неэффективным, что приведет к продолжению ишемии, которая может быть причиной возникновения нарушений ритма. Восстановление проходимости пораженного сосуда при ОКС нередко приводит к нарушениям ритма сердца, по данным одной из работ, рассмотренных выше, ФП развивается у 9% пациентов после проведенного ЧКВ [18].

Возникновение различных нарушений ритма сердца после реваскуляризации может рассматриваться как показатель неэффективной реперфузии (no-reflow). Развитие ФП у пациентов с ОИМ после ЧКВ рассматривается как маркер неудовлетворительной реваскуляризации [40, 53].

Ввиду того, что при помощи ЧКВ удавалось достичь более эффективной проходимости пораженного сосуда у пациентов с инфарктом миокарда, Gorenek и соавт. показано, что восстановление ритма происходило с большей эффективностью в группе ЧКВ по сравнению с группой ТЛТ [41]. Ранее была упомянута работа Tatli и соавт., в которой показано, что частота ФП в группе ТЛТ и группе ЧКВ составила 26,8% против 13% ( $p < 0,05$ ). Регрессия сегмента ST была значительно более выражена в группе ЧКВ по сравнению с группой ТЛТ [19].

Представлен клинический случай успешной самопроизвольной кардиоверсии неизвестной по длительности ФП у пациента с многососудистым поражением коронарных артерий, которому проводилась плановая процедура коронарного стентирования. После проведенного стентирования немедленно произошла спонтанная кардиоверсия [54].

### **Тактика ведения, направленная на восстановление ритма**

С какой вероятностью у пациентов с ФП, впервые развившейся в условиях ОКС, может восстановиться синусовый ритм – самопроизвольно, или под действием различных способов кардиоверсии?

Юркиным Е.П. и соавт. показана эффективность и преимущество электрической кардиоверсии по сравнению с фармакологической при конверсии в синусовый ритм впервые возникшей ФП на фоне ОКС [55].

Нередко развитие ФП на фоне ОКС сопровождается нестабильностью гемодинамики (острая сердечная недостаточность или артериальная гипотензия). В этом случае рекомендуется экстренное сочетанное применение фармакологической и электрической кардиоверсии с целью повышения эффективности последней [56]. Использование бета-адреноблокаторов в раннем периоде ИМ позволяет снизить риск развития ФП [57].

JinWi и соавт. весьма уместно рассмотрена транзиторная ФП – «подтип» ФП, развивающейся на фоне ОКС. В группе транзиторной ФП больным не проводились какие-либо активные методы кардиоверсии. Самопроизвольная конверсия впервые возникшей ФП (группа транзиторной ФП в составе впервые возникшей ФП) была у 68% пациентов. В периоде наблюдения после выписки из стационара ФП обнаруживалась среди 2,3% пациентов группы впервые возникшей ФП [58]. В указанном исследовании обращают на себя внимание статистически значимые различия в индексе объема ЛП в группах транзиторной, персистирующей и постоянной ФП: наименьший индекс – в группе транзиторной ФП.

По данным Braga и соавт. рецидив ФП после возникновения пароксизма ФП и восстановления синусового ритма обнаружен в последующем в длительном периоде у 24,2% выживших пациентов. Различия средних значений диаметра ЛП достигали статистической разницы: группа впервые возникшей ФП ( $45 \pm 6$ ) мм, группа с синусовым ритмом ( $41 \pm 6$ ) мм и группа с бывшей прежде ФП ( $49 \pm 7$ ) мм ( $p < 0,001$ ) [5].

В 75% случаев у пациентов с ОКСпСТ и впервые возникшей ФП произошло спонтанное восстановление синусового ритма. В исследовании больным проводилась исключительно тромболитическая терапия [59]. В исследовании Consuegra-Sánchez среди 418 пациентов с ОКСпСТ и впервые возникшей ФП (9,8% среди общей группы) в среднем периоде наблюдения после выписки (7,2 года) ФП по-прежнему обнаруживалась среди 8,7% пациентов [13].

### **Заключение**

ФП в условиях ОКС развивается наиболее часто у пожилых лиц с явлениями сердечно-сосудистой недостаточности. Размер ЛП, эффективность реперфузии коронарного русла по градации TIMI и шкала Killip являются информативными параметрами при оценке риска развития ФП в популяции ОКС. В то же время возможность использования шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc с этой целью недостаточно изучена.

Высокие показатели летальности по данным ряда литературных источников могут объясняться, с одной стороны, декомпенсацией системной гемодинамики на фоне остро возникшего нарушения ритма при ОКС. С другой стороны, ФП рассматривается как «показатель тяжести» течения острого коронарного события.

Основным механизмом развития ФП на фоне ОКС является ишемия миокарда, что подтверждается снижением частоты возникновения ФП при внедрении новых методов реваскуляризации и увеличением частоты ФП при неэффективной реперфузии. Повышение уровня эндогенного аденозина и тромбинемия способствуют формированию ФП. Перечисленные факторы свидетельствуют о сложных процессах аритмогенеза в условиях ОКС, и требуют дальнейшего изучения.

**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. Schmitt J., Duray G., Gersh B.J., Hohnloser S.H. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J.* 2009;30(9):1038-45. doi: 10.1093/eurheartj/ehf579.
2. Pérez-Villacastín J., Pérez Castellano N., Moreno Planas J. Epidemiology of Atrial Fibrillation in Spain in the Past 20 Years. *Revista Española de Cardiología (English Edition).* 2013;66(7):561-5. doi: 10.1016/j.rec.2013.02.012.
3. Petersen P. Thromboembolic complications in atrial fibrillation. *Stroke.* 1990;21(1):4-13. doi: 10.1161/01.STR.21.1.4.
4. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K., et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation.* 2014;129:837-47. doi: 10.1161/CIRCULATION-AHA.113.005119.
5. Braga C.G., Ramos V., Martins J., et al. Impact of atrial fibrillation type during acute coronary syndromes: Clinical features and prognosis. *Portuguese Journal of Cardiology.* 2015;34(6):403-10. doi: 10.1016/j.repc.2015.01.010.
6. Alshengeit L., Elbarouni B., Yan R.T., et al. Management and outcome of acute coronary syndrome patients in relation to prior history of atrial fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology.* 2012;28(4):443-9. doi: 10.1016/j.cjca.2011.12.011.
7. Jabre P., Jouven X., Adnet F., et al. Atrial fibrillation and death after myocardial infarction. *Circulation.* 2011;123(19):2094-100. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.990192.
8. Lehto M., Snapinn S., Dickstein K., et al. Prognostic risk of atrial fibrillation in acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction: the OPTIMAAL experience. *Eur Heart J.* 2004;26(4):350-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehi064.
9. González-Pacheco H., Márquez M.F., Arias-Mendoza A., et al. Clinical features and in-hospital mortality associated with different types of atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome with and without ST elevation. *Journal of Cardiology.* 2015;66(2):148-54. doi: 10.1016/j.jcc.2014.11.001.
10. Lopes R.D., Pieper K.S., Horton J.R., et al. Short- and long-term outcomes following atrial fibrillation in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *Heart (British Cardiac Society).* 2008;94(7):867-73. doi: 10.1136/hrt.2007.134486.
11. Ribeiro V., Pereira M., Melão F., et al. Determinants and outcomes of atrial fibrillation complicating myocardial infarction: the EURHOBOP study in Portugal. *International Journal of Cardiology.* 2014;176(3):1426-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.08.042.
12. Galvao Braga C., Ramos V., Vieira C., et al. New-onset atrial fibrillation during acute coronary syndromes: predictors and prognosis. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)* 2014;33(5):281-7. doi: 10.1016/j.repc.2013.10.017.
13. Consuegra-Sánchez L., Melgarejo-Moreno A., Galcerá-Tomás J., et al. Short- and long-term prognosis of previous and new-onset atrial fibrillation in ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Revista Española de Cardiología (English Edition).* 2015;68(1):31-8. doi: 10.1016/j.rec.2014.03.017.
14. Jabre P., Roger V.L., Murad M.H., et al. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction. *Circulation.* 2011;123(15):1587-93. doi: 10.1161/CIRCULATION-AHA.110.986661.
15. Lau D.H., Alasady M., Brooks A.G., et al. New-onset atrial fibrillation and acute coronary syndrome. *Expert Review of Cardiovascular Therapy.* 2010;8(7):941-8. doi: 10.1586/erc.10.61.
16. Rathore S. S., Berger A. K., Weinfurt K. P., et al. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly. *Circulation.* 2000;101(9):969-74. doi: 10.1161/01.CIR.101.9.969.
17. Mehta R.H., Califf R.M., Yang Q., et al. Impact of initial heart rate and systolic blood pressure on relation of age and mortality among fibrinolytic-treated patients with acute ST-elevation myocardial infarction presenting with cardiogenic shock. *The American Journal of Cardiology.* 2007;99(6):793-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.10.035.
18. Terkelsen C.J., Sorensen J.T., Kallott A.K., et al. Prevalence and significance of accelerated idioventricular rhythm in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *The American Journal of Cardiology.* 2009;104(12):1641-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.07.037.
19. Tatli E., Alicik G., Buturak A., et al. Arrhythmias following revascularization procedures in the course of acute myocardial infarction: are they indicators of reperfusion or ongoing ischemia? *The Scientific World Journal.* 2013;2013:160380. doi: 10.1155/2013/160380.
20. Rene A.G., Gèneux P., Ezekowitz M., et al. Impact of atrial fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention (from the HORIZONS-AMI [Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction] trial). *The American Journal of Cardiology.* 2014;113(2):236-42. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.09.016.
21. Wynn G.J., Todd D.M., Webber M., et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace.* 2014;16(7):965-72. doi: 10.1093/europace/eut395.
22. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organization (ESO). *European Journal of Cardiothoracic Surgery.* 2016;50(5):e1-e88. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
23. Siontis K.C., Gersh B.J., Killian J.M., et al. Typical, atypical, and asymptomatic presentations of new-onset atrial fibrillation in the community: characteristics and prognostic implications. *Heart Rhythm.* 2016;13(7):1418-24. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.03.003.
24. Stamboul K., Zeller M., Fauchier L., et al. Prognosis of silent atrial fibrillation after acute myocardial infarction at 1-year follow up. *Heart.* 2015;101(11):864-9. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307253.
25. Stamboul K., Zeller M., Fauchier L., Gudjonck A. Incidence and prognostic significance of silent atrial fibrillation in acute myocardial infarction. *International Journal of Cardiology.* 2014;174(3):611-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.158.
26. Jons C., Jacobsen U.G., Joergensen R.M., et al. Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification after Acute Myocardial Infarction (CARISMA) Study Group. The incidence and prognostic significance of new-onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction and left ventricular systolic dysfunction: a CARISMA substudy. *Heart Rhythm.* 2011;8(3):342-8. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.09.090.
27. Senoo K., Lip G.Y. Prediction of stroke in patients without atrial fibrillation using the CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores: a justification for more widespread thromboprophylaxis? *Heart.* 2014;100(19):1485-6. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306161.
28. Chen M.C., Chang J.P., Liu W.H., et al. Increased inflammatory cell infiltration in the atrial myocardium of patients with atrial fibrillation. *The American Journal of Cardiology.* 2008;102(7):861-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.05.038.
29. Platonov P.G., Mitrofanova L.B., Orshanskaya V., et al. Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age. *Journal of the American College of Cardiology.* 2011;58(21):2225-32. doi: 10.1016/j.jacc.2011.05.061.
30. Kainuma S., Masai T., Yoshitatsu M., et al. Advanced left-atrial fibrosis is associated with unsuccessful maze operation for valvular atrial fibrillation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2011;40(1):61-9. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.11.008.
31. Lip G. Y., Nieuwlaet R., Pisters R., et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest Journal.* 2010;137(2):263-72. doi: 10.1378/chest.09.1584.
32. Hryniewicz-Szymanska A., Dlugiewski M., Platek A.E., Szymanski F.M., et al. Association of the CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores with left atrial enlargement: a prospective cohort study of unselected atrial fibrillation patients. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis.* 2015;40(2): 240-7. doi: 10.1007/s11239-014-1154-6.
33. Saliba W., Gronich N., Barnett-Griness O., et al. Usefulness of CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores in the prediction of new-onset atrial fibrillation: a population-based study. *The American Journal of Medicine.* 2016;129(8):843-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.02.029.
34. Wessler B.S., Kent D.M. Controversies in cardioembolic stroke. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine.* 2015;17(1):358. doi: 10.1007/s11936-014-0358-6.
35. Suissa L., Bertora D., Lachaud S., et al. Score for the targeting of atrial fibrillation (STAF): a new approach to the detection of atrial fibrillation in the secondary prevention of ischemic stroke. *Stroke.* 2009;40(8):2866-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.552679.
36. Malik S., Hicks W.J., Schultz L., et al. Development of a scoring system for atrial fibrillation in acute stroke and transient ischemic attack patients: the LADS scoring system. *Journal of the Neurological Sciences.* 2011;301(1-2):27-30. doi: 10.1016/j.jns.2010.11.011.
37. Fujii S., Shibasaki K., Kimura K., Sakai K., et al. A simple score for predicting paroxysmal atrial fibrillation in acute ischemic stroke. *Journal of the Neurological Sciences.* 2013;328(1-2):83-6. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.06.019.
38. Gal P., Parlek E., Demirel F., et al. Prognostic significance of incident atrial fibrillation following STEMI depends on the timing of atrial fibrillation. *Netherlands Heart Journal.* 2015;23(9):430-5. doi: 10.1007/s12471-015-0709-2.
39. Saczynski J.S., McManus D., Zhou Z., et al. Trends in atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology.* 2009;104(2):169-74. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.03.011.
40. Beukema R.J., Elvan A., Ottervanger J.P., et al. Atrial fibrillation after but not before primary angioplasty for ST-segment elevation myocardial infarction of prognostic importance. *Netherlands Heart Journal.* 2012;20(4):15-60. doi: 10.1007/s12471-012-0242-5.
41. Gorenek B., Birdane A., Unalir A., et al. Restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction: Comparison the outcomes of primary angioplasty and thrombolytic therapy. *European Journal of Heart Failure.* 2000;2(1):32. doi: 10.1016/S1388-9842(00)80116-6.
42. Potpara T.S., Stankovic G.R., Beleslin B.D., et al. A 12-year follow-up study of patients with newly diagnosed lone atrial fibrillation: implications of arrhythmia progression on prognosis: the Belgrade Atrial Fibrillation study. *Chest.* 2012;141(2):339-347. doi: 10.1378/chest.11-0340.
43. Gómez-Outes A., Lagunar-Ruiz J., Terleira-Fernández A.L., et al. Causes of death in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology.* 2016;68(23):2508-21. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.944.
44. Smit M.D., Moes M.L., Maass A.H., et al. The importance of whether atrial fibrillation or heart failure develops first. *European journal of heart failure* 2012; 14(9): 1030-1040. doi: 10.1093/eurjhf/hfs097.
45. Worme M.D., Armstrong D.W., Tan M.K., et al. New onset atrial fibrillation in acute coronary syndrome: findings from the GRACE ECG substudy. *Canadian Journal of Cardiology.* 2016;32(3):s164. doi: 10.1016/j.cjca.2016.07.255.
46. Sinno H., Derakhchan K., Libersan D., et al. Atrial ischemia promotes atrial fibrillation in dogs. *Circulation.* 2003;107(14):1930-6. doi: 10.1161/01.CIR.0000058743.15215.03.
47. Alasady M., Abhayaratna W.P., Leong D.P., et al. Coronary artery disease affecting the atrial branches is an independent determinant of atrial fibrillation after myocardial infarction. *Heart Rhythm.* 2011;8(7):955-60. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.02.016.
48. Thomas R.A., Rubio R., Berne R.M. Comparison of the adenine nucleotide metabolism of dog atrial and ventricular myocardium. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology.* 1975;7(2):115-23. doi: 10.1016/0022-2828(75)90013-9.
49. Kabell G., Buchanan L.V., Gibson J.K., et al. Effects of adenosine on atrial refractoriness and arrhythmias. *Cardiovascular Research.* 1994;28(9):1385-89.

50. Bertolet B.D., Hill J.A., Kerenky R.A., et al. Myocardial infarction related atrial fibrillation: role of endogenous adenosine. *Heart (British Cardiac Society)*. 1997;78(1):88-90. doi: 10.1136/hrt.78.1.88
51. Niccoli G., Scalone G., Lerman A., et al. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2016;37(13):1024-33. doi: 10.1093/eurheartj/ehv484.
52. Jumeau C., Rupin A., Chieng-Yane P., et al. Direct Thrombin Inhibitors Prevent Left Atrial Remodeling Associated With Heart Failure in Rats. *JACC: Basic to Translational Science*. 2016;1(5):328-39. doi: 10.1016/j.jacbs.2016.05.002.
53. Heper G., Korkmaz M.E., Kilic A. Reperfusion arrhythmias: are they only a marker of epicardial reperfusion or continuing myocardial ischemia after acute myocardial infarction? *Angiology*. 2007;58(6):663-70. doi: 10.1177/0003319707308891.
54. Hassan W., Inam-ur-Rahim S., Hassan M., et al. Coronary artery percutaneous revascularization can be my best way for cardioversion: A case report. *Interv Cardiol*. 2017;9(3):117-22. doi: 10.4172/Interventional-Cardiology.1000565.
55. Krivonosov D.S., Tarasov N.I., Yurkin E.P., et al. Techniques of pre-admission cardioversion in patients with acute coronary syndrome complicated by a paroxysm atrial fibrillation for prevention of advance of ischemic myocardial damage. *Vestnik Aritmologii*. 2008;50:25-8. (In Russ.) [Кривоносов Д.С., Тарасов Н.И., Юркин Е.П. и др. Методы догоспитальной кардиоверсии у больных острым коронарным синдромом, осложненным пароксизмом фибрилляции предсердий, в профилактике прогрессирования ишемического повреждения миокарда. *Вестник Аритмологии*. 2008;50:25-8].
56. Ibanez B., James S., Agewall S., et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393
57. Pesaro A. E., Soeiro A.D. M., Serrano C.V., et al. Effect of  $\beta$ -blockers on the risk of atrial fibrillation with acute myocardial infarction. *Clinics*. 2010;65(3):265-270. doi: 10.1590/S1807-59322010000300005.
58. Wi J., Shin D.H., Kim J.S., et al. Transient new-onset atrial fibrillation is associated with poor clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Circulation Journal*. 2016;80(7):1615-23. doi: 10.1253/circj.CJ-15-1250.
59. Kartal E., Ehlbi H., Alp A., et al. Predictors of new - onset atrial fibrillation after ST - segment elevation myocardial infarction in the elderly. *Nobel Medicus Journal*. 2015;11(3):22-7. doi: 10.1016/j.amj-card.2013.07.006.

*About the Authors:*

**Genshat S. Galjautdinov** – MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy, Kazan Medical University

**Ivan V. Gorelkin** – MD, Internist, Kazan City Clinical Hospital N7

**Karina R. Ibragimova** – MD, Clinical Pharmacologist, Kazan City Clinical Hospital N7

**Rafat R. Sadriev** – MD, Chief Specialist in Anesthesiology and Resuscitation, Kazan City Clinical Hospital N7

*Сведения об авторах:*

**Галютдинов Геншат Саляхутдинович** – д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии, Казанский государственный медицинский университет

**Горелкин Иван Валерьевич** – врач-терапевт, Городская клиническая больница №7

**Ибрагимова Карина Рафатовна** – клинический фармаколог, Городская клиническая больница №7

**Садриев Рафат Рашатович** – главный специалист по анестезиологии и реаниматологии, Городская клиническая больница №7



## Трехкомпонентная антигипертензивная терапия: фокус на эффективность и прогноз

Ольга Дмитриевна Остроумова<sup>1,2\*</sup>, Алексей Иванович Кочетков<sup>1</sup>,  
Антонина Владимировна Стародубова<sup>3,4</sup>, Ирина Васильевна Голобородова<sup>1</sup>,  
Елена Анатольевна Смолярчук<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова  
Россия, 127423, Москва, ул. Делегатская, 20/1

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

<sup>3</sup> Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи  
Россия, 109240, Москва, Устьинский проезд, 2/14

<sup>4</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова  
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

В статье с позиций современных клинических рекомендаций рассматривается место комбинированной антигипертензивной терапии и, в первую очередь, трехкомпонентных схем в лечении пациентов с артериальной гипертензией. Особое внимание уделено доказательной базе эффективности валсартана и амлодипина как эталонных представителей классов блокаторов рецепторов к ангиотензину II и дигидропиридиновых антагонистов кальция. Продемонстрированы не только их высокие антигипертензивные свойства, но и благоприятное влияние на органопротекцию и прогноз. В частности, описаны возможности валсартана в снижении выраженности гипертрофии левого желудочка и микроальбуминурии, а также подчеркиваются его уникальные свойства в классе сартанов, позволяющие использовать данный препарат у больных с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью. Приведены данные об антиатеросклеротических эффектах амлодипина и его доказанной способности снижать сердечно-сосудистый риск. Представлены актуальные данные о применении их в составе фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом, в том числе, в реальной клинической практике. Приведена доказательная база высокой клинической эффективности, безопасности и метаболической нейтральности тройной комбинации антигипертензивных препаратов валсартан, амлодипин и гидрохлоротиазид. Рассмотрены вопросы повышения приверженности пациентов к лечению при назначении им фиксированных комбинаций. Описан алгоритм выбора антигипертензивных препаратов в виде монотерапии и комбинированной терапии из двух или трех препаратов в зависимости от клинической ситуации (наличие тех или иных поражений органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний, в первую очередь, ишемической болезни сердца, атеросклероза сонных артерий и хронической сердечной недостаточности) и выраженности дополнительного риска сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, фиксированные комбинации, валсартан, амлодипин, гидрохлоротиазид.

**Для цитирования:** Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Стародубова А.В., Голобородова И.В., Смолярчук Е.А. Трехкомпонентная антигипертензивная терапия: фокус на эффективность и прогноз. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(3):458-468. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-458-468

### Triple Antihypertensive Therapy: Focus on Efficacy and Prognosis

Olga D. Ostroumova<sup>1,2\*</sup>, Alexey I. Kochetkov<sup>1</sup>, Antonina V. Starodubova<sup>3,4</sup>, Irina V. Goloborodova<sup>1</sup>, Elena A. Smolyarchuk<sup>2</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 (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8, Moscow, 119991 Russia

<sup>3</sup> Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety. Ust'inskiy pr. 2/14, Moscow, 109240 Russia

<sup>4</sup> Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovitianova ul. 1, Moscow 117997 Russia

In the article, with regard to current clinical recommendations, the place of combined antihypertensive therapy, especially triple drugs regimens, is considered in the treatment of patients with arterial hypertension. Special focus is given to the body of evidence for the efficacy of valsartan and amlodipine, as the reference drug of angiotensin II receptor blockers and calcium channel blockers, respectively. Not only their high antihypertensive properties are demonstrated, but also a favorable effect on target-organ protection and prognosis is described. In particular, the possibilities of valsartan in reducing the severity of left ventricular hypertrophy and microalbuminuria are described, and its unique properties in the class of sartans that allow the use of this drug in patients with ischemic heart disease and chronic heart failure are emphasized. Data on the antiatherosclerotic effects of amlodipine and its proven ability to reduce cardiovascular risk are presented. Current data are presented about their use in a fixed-dose combination with hydrochlorothiazide, including real clinical practice settings. The evidence base of high clinical efficacy, safety and metabolic neutrality of the triple combination of antihypertensive drugs valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide is presented. The issues of increasing adherence of patients to treatment when prescribing fixed-dose combinations are considered. An algorithm for the selection of antihypertensive drugs in the form of monotherapy and combination therapy of two or three drugs depending on the clinical situation (the presence of certain target-organs damages and associated clinical conditions, primarily ischemic heart disease, atherosclerosis of carotid arteries and chronic heart failure) and the severity of the additional risk of cardiovascular complications.

**Keywords:** arterial hypertension, fixed-dose combinations, valsartan, amlodipine, hydrochlorothiazide.

**For citation:** Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Starodubova A.V., Goloborodova I.V., Smolyarchuk E.A. Triple Antihypertensive Therapy: Focus on Efficacy and Prognosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(3):458-468. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-458-468

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

Received / Поступила: 21.05.2018

Accepted / Принята в печать: 30.05.2018

## Введение

Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой один из ключевых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Согласно данным Всемирной организации здравоохранения [1] среди населения земного шара АГ имеет место более чем у 1 млрд человек, и является причиной свыше 9 млн смертей ежегодно. АГ ассоциирована не менее чем с 45% всех смертей на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и с 55% летальных исходов от мозгового инсульта.

Несмотря на повышение в последние годы осведомленности врачей и пациентов о необходимости снижения артериального давления (АД) до целевых цифр [2, 3] <140/90 мм рт.ст., в первую очередь, для снижения дополнительного риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), реальные результаты в выполнении такой задачи оставляют желать лучшего. По данным Европейского общества по АГ [4] в XXI веке еще остается актуальным «правило половины», введенное в США в 60-х годах прошлого века, которое заключается в том, что лишь приблизительно 50% лиц, имеющих АГ, знают о наличии у себя этого заболевания, и только половина из них получает антигипертензивные препараты (АГП), а среди тех, кто получает такое лечение, АД должным образом контролируется лишь у 50%.

По результатам эпидемиологического исследования С.А. Шальной с соавт. в Российской Федерации (РФ) наблюдается относительно высокая осведомленность пациентов о наличии у них АГ – 67,5% у мужчин и 78,9% у женщин. Однако принимают АГП лишь 39,5% мужчин и 60,9% женщин, из них достигают целевых цифр АД только 14,4% мужчин и 30,9% женщин [5]. Причин этому несколько: во-первых, значение имеет наличие сопутствующих факторов риска (в частности, ожирение, гиперхолестеринемия, повышенная частота сердечных сокращений и злоупотребление алкоголем) – чем их больше, тем ниже эффективность лечения, а также социальный статус пациентов и уровень образования [5]. Во-вторых, важную роль играет недостаточная приверженность больного к антигипертензивной терапии (АГТ), на нее влияют как факторы, описанные выше, так и низкая информированность о заболевании, необходимость применения одновременно нескольких АГП и связанная с этим боязнь побочных эффектов, а также отсутствие доверия к назначениям врача.

Говоря о применении в схеме лечения пациента с АГ нескольких АГП, следует привести данные Российских [2] и Европейских рекомендаций по диагностике и лечению АГ [3], в которых указано, что комбинированная АГТ показана в качестве стартовой терапии больным высокого и очень высокого риска. Вместе с тем, здесь есть и свои отрицательные стороны: по мере того, как увеличивается количество назначаемых АГП, уменьшается приверженность больных к лечению и снижается эффективность такой стратегии ведения пациентов. В связи с этим на сегодняшний день в клиническую практику широко внедряются фиксированные комбинации (ФК) АГП, и все приоритеты в лечении АГ на сегодняшний день отданы именно им [2]. Согласно обновленным Европейским рекомендациям комбинация препаратов, влияющих на РААС (иАПФ или сартанов) с диуретиком или амлодипином в одной таблетке является терапией первой линии в лечении АГ [адаптировано из 6]. ФК обладают рядом преимуществ перед свободными комбинациями: на фоне их использования существенно повышается приверженность пациентов к лечению, поскольку сокращается количество принимаемых таблеток, также ФК изначально являются рациональными, служат наиболее эффективной стратегией достижения и поддержания целевых цифр АД, позволяют обеспечить лучшую органопротекцию и, таким образом, значительно снизить риск ССО [2].

Кроме того, следует обратить внимание на то, что на сегодняшний день около 25% пациентов с АГ нуждаются в тройной комбинированной АГТ [7]. Это подтверждается как международными рекомендациями [3], так и клиническими исследованиями, где большинству больных требовалось назначение трех и более АГП для достижения целевого АД [8-10]. Более того, в реальной клинической практике среди контингента пациентов, обращающихся в лечебно-профилактические учреждения (в первую очередь, госпитализирующихся в стационары), потребность в тройной комбинированной АГТ существенно выше. В частности, в ней чаще других нуждаются больные с ожирением, метаболическим синдромом, сахарным диабетом, хронической болезнью почек, поскольку патогенез АГ в этих случаях имеет сложный и многозвеньевой характер. Поэтому для достижения целевого АД требуется использование нескольких АГП с разными механизмами

действия. Применение трех и более АГП показано также при рефрактерной АГ и неэффективности двойных схем терапии [2, 3].

Согласно рекомендациям Российского медицинского общества по АГ [2] к предпочтительным схемам тройной АГТ относятся следующие:

- блокатор рецепторов ангиотензина 1 типа (БРА)+дигидропиридиновый антагонист кальция (АК)+диуретик;
- ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)+дигидропиридиновый АК+диуретик;
- иАПФ+АК+ $\beta$ -адреноблокатор (ББ); БРА+АК+ ББ;
- иАПФ + диуретик + ББ;
- БРА+диуретик+ББ; дигидропиридиновый АК+диуретик+ББ.

Согласно Европейским рекомендациям (2018) следующим шагом в терапии АГ при недостижении контроля АД на комбинации двух препаратов является тройная терапия в 1 таблетке. Преимущество в этом случае отдается сочетанию 3 классов препаратов: иАПФ или БРА + диуретик + АК [адаптировано из 6]. Недавно в РФ был зарегистрирован препарат Ко-Вамлосет (KRKA, Словения), представляющий собой ФК дигидропиридинового АК амлодипина, БРА валсартана и тиазидного диуретика гидрохлортиазида (ГХТ). Препарат доступен в трех сочетаниях доз (амлодипин/валсартан/ГХТ): 5/160/12,5 мг, 10/160/12,5 мг и 10/160/25 мг, что позволяет в значительной мере индивидуализировать лечение.

Компоненты ФК Ко-Вамлосет, валсартан и амлодипин, в том числе, и в составе комбинированной терапии с ГХТ, обладают обширной доказательной базой, улучшают прогноз, снижают риск ССО.

### Доказательная база клинической эффективности валсартана

Валсартан по праву является одним из эталонных представителей класса БРА, его эффективность изучалась более чем в 150 клинических исследованиях, в которых приняло участие более 100 тыс человек [11]. Так, в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) [12] на выборке из 15 245 пациентов высокого риска оценивали антигипертензивную эффективность и влияние на риск ССО двух режимов АГТ – основанного на валсартане и на амлодипине. При этом 7 080 пациентов получали исключительно монотерапию либо валсартаном (n=3263), либо амлодипином (n=3817). Средний период наблюдения за пациентами, находящимися на монотерапии, составил 3,2 года. Выраженность снижения АД, частота возникновения первичной составной конечной точки (время до развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события), частота

развития инфаркта миокарда, мозгового инсульта и общая смертность была сходной в обеих группах монотерапии. Вместе с тем в группе валсартана риск развития новых случаев хронической сердечной недостаточности (ХСН) и сахарного диабета был статистически значимо ниже – на 37% (p=0,004) и на 22% (p=0,012), соответственно.

В многоцентровом открытом рандомизированном исследовании Val-MARC (Valsartan-Managing blood pressure Aggressively and evaluating Reductions in hsCRP) [13] у пациентов с АГ II стадии (n=1668) оценивали влияние двух схем терапии – монотерапии валсартаном в стартовой дозе 160 мг и комбинированного лечения валсартаном/ГХТ в стартовой дозе 160/12,5 мг на концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) и офисное АД. По прошествии 2 нед дозу валсартана в обеих группах форсированно увеличивали до 320 мг, и терапию продолжали еще 4 нед. Если через 6 нед от начала исследования целевое АД < 140/90 мм рт.ст. не достигалось, была предусмотрена возможность добавления к каждой из схем лечения 12,5 мг ГХТ и продолжения терапии еще в течение 6 нед. В результате по прошествии 6 нед от начала исследования в группе пациентов, получавших валсартан+ГХТ, в сравнении с больными, принимавшими валсартан в виде монотерапии, было отмечено статистически значимо более выраженное снижение как систолического АД (САД; -25 и -18 мм рт.ст., соответственно; p<0,001), так и диастолического АД (ДАД; -14 и -9 мм рт.ст., соответственно; p<0,001). В дополнение к этому через 6 нед после начала лечения в группе монотерапии валсартаном наблюдалось снижение вчСРБ на -0,12 мг/л (-8,9%). Таким образом, блокада рецепторов ангиотензина 1 типа на фоне применения валсартана обладает противовоспалительным эффектом, а, как известно, повышенный уровень вчСРБ ассоциируется с наличием АГ и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [13].

В другом исследовании, проведенном в Словении [14], изучали антигипертензивную эффективность и безопасность валсартана (Вальсакор®, KRKA) у пациентов с мягкой и умеренной АГ (n=1119; средний возраст 63,5±11,7 лет; 53% мужчин). Пациенты получали валсартан в дозе 40, 80, 160 и 320 мг однократно в сут. Период наблюдения составил три мес. В течение этого времени больные совершали три контрольных визита, в ходе которых измерялось офисное АД, оценивалась переносимость препарата и наличие нежелательных явлений. Исходное САД/ДАД составило 155,4/90,9 мм рт.ст., соответственно. Через мес после начала лечения среднее АД снизилось до 142,6/84,9 мм рт.ст. На третьем визите АД снизилось еще больше и достигло 136,4/81,6 мм рт.ст. Общее уменьшение САД/ДАД в конце периода наблюдения составило -19,0/-9,3 мм

рт.ст., соответственно, и 64% пациентов достигли целевых цифр АД менее 140/90 мм рт.ст., у них не отмечалось нежелательных реакций. Все выявленные изменения были статистически значимы.

Также заслуживает внимание международное многоцентровое открытое рандомизированное проспективное исследование VICTORY (The efficacy and safety of valsartan and combination of valsartan and hydrochlorothiazide in the treatment of patients with mild to moderate arterial hypertension) [15], в котором у пациентов с АГ 1-2 степени ( $n=365$ ; средний возраст  $54,6 \pm 12,0$  лет; 54% женщин) изучали эффективность и безопасность монотерапии валсартаном (Вальсакор®) и его ФК с ГХТ (Вальсакор® Н) в условиях реальной клинической практики. Стартовая доза валсартана составила 80 мг (в России – 160 мг). По прошествии 4 нед лечения в случае, если АД было  $> 140/90$  мм рт.ст. (или  $> 130/80$  мм рт.ст. у пациентов высокого риска), дозу увеличивали до 160 мг (в России дозу повышали до 320 мг или назначали Вальсакор® Н 160). Если еще через 4 нед АД не достигало целевых значений, дозу валсартана или валсартан/ГХТ увеличивали до 320 или 160/12,5 мг, соответственно. Если еще через 4 нед целевое АД вновь не было достигнуто, дозу ФК увеличивали до 320/12,5 мг. В качестве первичной конечной точки рассматривалась антигипертензивная эффективность валсартана и его ФК с ГХТ; влияние данных препаратов на жесткость аорты, центральное АД и индекс аугментации в аорте. Среднее снижение САД и ДАД составило  $26,6 \pm 10,4$  и  $14,8 \pm 7,6$  мм рт.ст. Снижение САД и ДАД между последовательными визитами было статистически значимым ( $p < 0,0001$ ) на каждом этапе терапии. У 90,6% пациентов было достигнуто целевое АД – у 98% больных на фоне монотерапии валсартаном, и у 84% при приеме ФК валсартан/ГХТ. Терапия исследуемыми препаратами отличалась хорошим профилем безопасности – у 92,8% пациентов нежелательные эффекты не развились в принципе. Наиболее часто больные отмечали головную боль (1,9%), головокружение (1,6%), общую слабость (1,6%). Ни у кого из пациентов не возникло серьезных нежелательных явлений.

Следует отметить, что валсартан доказанно уменьшает [16,17] выраженность гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), действуя как через механизмы снижения периферического сосудистого сопротивления и деэскалации постнагрузки, так и через прямое влияние на кардиомиоциты [17]. Здесь важно указать, что наличие ГЛЖ у пациентов с АГ согласно данным исследований в три раза повышает риск развития ИБС и мозгового инсульта, и в семь раз – риск ХСН [18]. Следовательно, уменьшая выраженность ГЛЖ, валсартан оказывает благоприятное влияние на прогноз для больного АГ.

Одним из признаков поражения почек как органов-мишеней АГ является микроальбуминурия [2, 3]. Наличие микроальбуминурии ассоциируется с повышением риска смерти от ССО, в частности, ее наличие у пациентов с сахарным диабетом 2 типа сопровождается увеличением риска сердечно-сосудистой смертности в 2-4 раза [19]. Кроме того, известно, что рост экскреции альбумина с мочой сопровождается увеличением риска развития ССО у пациентов с АГ приблизительно в 3 раза [20]. При наличии микроальбуминурии в 4 раза чаще встречается ИБС [21].

В исследовании HOPE [22] продемонстрировано, что при повышении в моче соотношения альбумин/креатинин на каждые 0,4 мг/ммоль выше нормы риск фатальных и нефатальных ССО увеличивается на 5,9%. По разным данным распространенность микроальбуминурии в популяции колеблется от 5 до 15% [23]. При этом приблизительно у 30-40% всех больных АГ наблюдается микроальбуминурия, вероятность наличия которой определяется продолжительностью и степенью тяжести АГ, а также увеличивается при наличии сахарного диабета и метаболического синдрома. Поэтому коррекция микроальбуминурии у пациентов с АГ является важной задачей, решение которой необходимо для улучшения прогноза.

В связи с этим следует сказать о нефропротективных эффектах валсартана – в ряде исследований (MARVAL [24], ABCD-2V [25], SMART [26] и DROP [27]) доказана его способность уменьшать выраженность микроальбуминурии.

В исследовании MARVAL (MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan) [24] у 332 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и микроальбуминурией изучалось влияние валсартана и амлодипина на уровень экскреции альбумина с мочой. Больные были рандомизированы на две группы: пациенты первой получали валсартан в дозе 80 мг/сут, пациенты второй – амлодипин в дозе 5 мг/сут. Период наблюдения составил 24 нед. Первичной конечной точкой исследования являлось процентное изменение уровня экскреции альбумина. В конце периода наблюдения уровень экскреции альбумина в группе валсартана был статистически значимо ниже ( $p < 0,001$ ) по сравнению с группой амлодипина – соответственно, 56% от исходного (95% доверительный интервал [ДИ] 49,6-63,0) и 92% от исходного (95% ДИ 81,7-103,7). Валсартан снижал экскрецию альбумина как в подгруппе пациентов с АГ, так и у лиц с нормальным АД. Кроме того, на фоне терапии валсартаном по сравнению с амлодипином нормальный уровень экскреции альбумина отмечен у большего количества больных (29,9% и 14,5%, соответственно;  $p < 0,001$ ).

В исследовании DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) [27] оценивали влияние высоких доз валсартана на уровень экскреции альбумина с мочой у 391 па-



циента с сахарным диабетом 2 типа и уровнем альбуминурии 20–700 мкг/мин. Больные были рандомизированы на три группы, получавшие валсартан в дозе 160 мг, 320 мг либо 640 мг/сут. Период наблюдения составлял 30 нед. Образцы мочи собирались исходно, на 4, 16 и 30 нед. Статистически значимое ( $p < 0,001$ ) уменьшение альбуминурии отмечалось во всех группах уже на 4 нед исследования. В дальнейшем было выявлено статистически значимое уменьшение экскреции альбумина при применении препарата в дозе 160 мг на 36% ( $p = 0,03$ ), а в дозах 320 и 640 мг – на 44 и 48%, соответственно ( $p < 0,001$ ). Доля больных, достигших нормальных значений экскреции альбумина, составила 12,4% на фоне терапии валсартаном в дозе 160 мг, 19,2% – на фоне лечения 320 мг и 24,3% – на дозе 640 мг.

Валсартан уже свыше 10 лет применяется в составе схем лечения ИБС, что напрямую связано с итогами исследования VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial) [28]. В данной работе у пациентов, перенесших инфаркт миокарда ( $n = 14\,703$ ), проводили сравнительный анализ влияния на общую смертность, а также сердечно-сосудистую смертность в сочетании с развитием повторных инфарктов миокарда, случаями госпитализаций по поводу ХСН, мозгового инсульта и реанимационными мероприятиями в связи с остановкой сердца трех схем терапии – монотерапии каптоприлом (в дозе до 150 мг/сут), монотерапии валсартаном (в дозе до 320 мг/сут), и комбинированного лечения каптоприлом (до 150 мг/сут) в сочетании с валсартаном (до 160 мг/сут). Средний период наблюдения составил 24,7 мес. В результате исследования между тремя вышеуказанными схемами лечения не было выявлено статистически значимых различий в частоте развития конечных точек (общая смертность, частота повторных инфарктов миокарда, эпизодов стенокардии и количестве процедур реваскуляризации миокарда). Таким образом, терапия валсартаном оказалась столь же эффективной в улучшении прогноза, как и лечение иАПФ. В этой связи необходимо процитировать рекомендации Европейского кардиологического общества (2017) по ведению пациентов с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST [29]. В разделе, посвященном показаниям к применению препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), подчеркивается, что при непереносимости иАПФ пациенту могут быть назначены БРА с особым указанием на одинаковую эффективность валсартана в сравнении с каптоприлом у больных с инфарктом миокарда.

Преимущества применения валсартана у пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий, и даже его превосходство над иАПФ были показаны в исследованиях ValPREST (Valsartan for Prevention of Restenosis after Stenting of Type B2/C lesions) [30] и

VALVACE (Valsartan Versus ACE inhibition after baremetal stent implantation) [31] – на фоне лечения валсартаном статистически значимо уменьшалась частота рестенозов стентов и необходимость в проведении повторного стентирования, что, в свою очередь, указывает на антипролиферативные эффекты препарата.

Валсартан также доказанно положительно влияет на прогноз у пациентов с ХСН. Так, в рандомизированном исследовании Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) [32, 33] у пациентов с ХСН ( $n = 4395$ ; период наблюдения 23 мес) валсартан в дозе 160 мг/сут либо плацебо добавляли к стандартной терапии, в составе которой могли быть иАПФ, ББ и дигоксин. Оценивались две конечные точки – общая смертность и комбинированная точка, представляющая собой случаи госпитализации, связанные с ХСН, остановка сердца с успешно проведенными реанимационными мероприятиями, необходимость введения инотропных препаратов или вазодилататоров. Статистически значимых различий по влиянию на общую смертность между группами обнаружено не было. Однако валсартан, в отличие от плацебо, существенно уменьшал риск развития комбинированной конечной точки (на 13,2%,  $p = 0,009$ ). В группе валсартана риск госпитализаций в связи с ХСН снизился на 27,5% ( $p < 0,001$ ). Кроме того, было показано, что на фоне терапии валсартаном по сравнению с плацебо происходит статистически значимое уменьшение частоты развития фибрилляции предсердий на 37% (5,12% против 7,95%, соответственно;  $p = 0,0002$ ).

В исследовании J.N. Cohnc соавт. [33] у 5 010 пациентов с ХСН II–IV класса по NYHA (New York Heart Association) изучалось влияние валсартана в дозе 320 мг/сут в сравнении с плацебо на общую смертность и составную конечную точку, представленную смертностью и заболеваемостью (остановка сердца с успешными реанимационными мероприятиями, госпитализация в связи с симптомами ХСН, необходимость внутривенного введения инотропных препаратов или вазодилататоров, по меньшей мере, в течение 4 ч). Частота возникновения комбинированной конечной точки была ниже на 13,2% в группе валсартана (относительный риск [ОР] 0,87; 97,5% ДИ 0,77–0,97;  $p = 0,009$ ). Терапия валсартаном также статистически значимо приводила к снижению функционального класса ХСН (NYHA), увеличению фракции выброса левого желудочка, сопровождалась снижением выраженности симптомов сердечной недостаточности и улучшением качества жизни ( $p < 0,01$  для всех перечисленных изменений в сравнении с плацебо).

### **Антигипертензивная и органопротективная эффективность амлодипина**

Говоря о другом компоненте препарата Ко-Вамлосет – амлодипине, необходимо подчеркнуть, что он по

праву является многолетним лидером класса дигидропиридиновых АК, представляет собой наиболее изученный препарат в своей группе (проведено свыше 500 исследований с его участием, в том числе, рандомизированных многоцентровых национальных и международных) и имеет самый широкий спектр показаний. В первую очередь хотелось представить данные об антиатеросклеротических эффектах амлодипина и его доказанной способности снижать сердечно-сосудистый риск.

Так, в исследовании CAMELOT (The Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrence of Thrombosis) [34], которое по своему дизайну являлось многоцентровым рандомизированным двойным слепым плацебоконтролируемым, у почти двух тысяч пациентов с нормальным АД и ангиографически верифицированной ИБС сравнивали влияние эналаприла и амлодипина на темпы прогрессирования атеросклероза и прогноз. Период наблюдения составил 24 мес. В итоге было показано, что неблагоприятные сердечно-сосудистые события возникли у 23,1% больных в группе плацебо, у 16,6% пациентов, принимавших амлодипин (отношение рисков [ОР] 0,69; 95% ДИ 0,54-0,88;  $p=0,003$ ), и у 20,2% больных в группе эналаприла (ОР=0,85; 95% ДИ 0,67-1,07;  $p=0,16$ ). По результатам внутрисосудистого ультразвукового исследования наблюдалась тенденция ( $p=0,12$ ) к замедлению прогрессирования атеросклероза в группе амлодипина по сравнению с больными, получавшими плацебо. На фоне использования амлодипина на 27,4% снизилась потребность в проведении реваскуляризации миокарда, на 42,2% уменьшилась частота госпитализаций в связи со стенокардией, на 26% снизилась частота нефатального инфаркта миокарда и на 50,4% – частота мозгового инсульта и транзиторных ишемических атак. Также было продемонстрировано снижение частоты ССО на фоне приема амлодипина.

Следует упомянуть и исследование NORMALISE (Norvasc for Regression of Manifest Atherosclerotic Lesions by Intravascular Sonographic Evaluation) [34, 35], в котором у пациентов с изначально более высокими показателями АД отмечалось статистически значимое ( $p=0,02$ ) замедление темпов прогрессирования атеросклеротического процесса в группе амлодипина по сравнению с группой плацебо (0,2% и 2,3%, соответственно). Кроме того, наблюдалась тенденция к уменьшению выраженности атеросклероза у пациентов, получавших амлодипин в сравнении с группой эналаприла (0,2% против 0,8%).

В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial) [36] у пациентов с верифицированной ИБС ( $n=825$ ) было доказано выраженное положительное влияние 5-10 мг амло-

дипина на регресс атеросклеротического поражения сонных артерий. На фоне терапии амлодипином отмечалось снижение толщины комплекса интима-медиа каротидных артерий на 0,046 мм, в то время как в группе плацебо этот показатель увеличился на 0,011 мм. Помимо этого, на фоне приема амлодипина наблюдалось снижение частоты госпитализаций, ассоциированных с нестабильной стенокардией и ХСН, и уменьшение числа интервенционных вмешательств по реваскуляризации миокарда, причем, независимо от гипотипидемической терапии.

Особое внимание хотелось бы уделить исследованию ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) [37], в котором у более чем 11 000 пациентов сравнивали эффективность и безопасность терапии двумя ФК АГП – блокатором РААС в сочетании с ГХТ и блокатором РААС в сочетании с амлодипином. В исследование были включены больные высокого риска в возрасте старше 60 лет с САД  $\geq 160$  мм рт.ст. и выше, либо пациенты, получающие АГП и имеющие поражение органов-мишеней (ПОМ) АГ. Также в работе принимали участие пациенты 55-59 лет с САД  $\geq 160$  мм рт.ст. и наличием двух и более ПОМ. Среднее исходное САД/ДАД составило 145/80 мм рт.ст., 97% больных получали АГП до включения в исследование, при этом 75% участников исследования принимали свободные комбинации АГП. Исходя из этих фактов, можно сделать вывод, что контингент больных в исследовании ACCOMPLISH соответствовал условиям реальной клинической практики. Общий период наблюдения в работе составлял от трех до пяти лет. По итогам работы была продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность обеих ФК с некоторым преимуществом в группе блокатор РААС/амлодипин, в данной группе целевого АД  $< 140/90$  мм рт.ст. достигло 75% пациентов, тогда как на фоне другой схемы лечения – 72%. Среднее АД в группе блокатор РААС/амлодипин составило 131,6/73,3 мм рт.ст., в группе блокатор РААС/ГХТ – 132,5/74,4 мм рт.ст. Через 30 мес наблюдения АД ниже 140/90 мм рт.ст. было зафиксировано у 81,7 и у 78,5% пациентов в группах блокатор РААС/амлодипин и блокатор РААС/ГХТ, соответственно.

Исследование ACCOMPLISH было завершено досрочно в связи со статистически значимыми различиями в первичной конечной точке в пользу схемы лечения блокатор РААС/амлодипин. На фоне комбинированной терапии с амлодипином абсолютный риск осложнений снизился на 2,2%, а относительный риск – на 19,6% (ОР 0,80;  $p<0,001$ ). Говоря о вторичной сердечно-сосудистой точке, следует отметить, что на фоне терапии блокатором РААС/амлодипином зарегистрировано 288 случаев (5,0%) сердечно-сосудистых смертей,

инфарктов миокарда и мозговых инсультов, а в группе блокатор РААС/ГХТ – 364 случая (6,3%). Таким образом, в первой группе абсолютный риск был ниже на 1,3%, а относительный – на 21,2% (ОР 0,79;  $p=0,002$ ). В дополнение к этому в группе блокатор РААС/амлодипин наблюдалось статистически значимо меньшее количество инфарктов миокарда и вмешательств, связанных с реваскуляризацией миокарда. Статистически значимых различий в частоте проявлений застойной ХСН обнаружено не было [37].

Необходимо также сказать о результатах одного из крупнейших проспективных рандомизированных контролируемых исследований с использованием амлодипина – исследования ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) [38]. В нем у 42 418 пациентов сравнивали вероятность возникновения ССО у пациентов с АГ на фоне приема иАПФ, диуретиков, ББ и АК. Период наблюдения составлял 6 лет. По результатам исследования было показано, что амлодипин высокоэффективно уменьшал риск общей смертности, риск развития ИБС и ее осложнений.

Хотелось бы еще упомянуть цитируемое выше масштабное исследование VALUE [12], в котором у пациентов с АГ сравнивали эффективность и влияние на прогноз двух режимов терапии – основанной на валсартане и на амлодипине. Обе схемы лечения продемонстрировали одинаковую высокую антигипертензивную эффективность, а также сходное влияние на уменьшение риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений – инфаркта миокарда, мозгового инсульта, новых случаев ХСН, общей и сердечно-сосудистой смертности.

Столь высокая доказанная эффективность валсартана и амлодипина и благоприятное влияние на прогноз побудили к созданию ФК данных препаратов, одна из них выпускается компанией KRKA (Вамлосет®) и уже несколько лет с успехом применяется на российском рынке.

### **Возможности тройной комбинации валсартан/амлодипин/гидрохлоротиазид**

Однако, несмотря на большой выбор эффективных и безопасных двухкомпонентных ФК, имеющих в распоряжении практикующего врача, как уже было упомянуто выше, часть пациентов с АГ нуждаются в назначении 3-х АГП. В связи с этим хотелось бы привести доказательную базу клинической эффективности и безопасности одной из наиболее распространенных тройных комбинаций АГП – валсартан/амлодипин/гидрохлоротиазид.

Так, заслуживает внимания систематический обзор и метаанализ [39] 11 клинических исследований, в которых изучались схемы двойной либо тройной ком-

бинированной АГТ с использованием БРА, антагониста кальция амлодипина и диуретика ГХТ. В метаанализ вошли данные в общей сложности 7 563 пациентов. Было установлено, что тройная АГТ в любой дозе обеспечивает статистически значимо более выраженное снижение как офисного, так и среднесуточного АД ( $p<0,0001$  в обоих случаях). Также на фоне тройной АГТ большее количество пациентов достигает целевых цифр АД (отношение шансов [ОШ] 2,16;  $p<0,0001$ ), такая схема лечения не увеличивает риск возникновения нежелательных явлений (ОШ 0,96;  $p=0,426$ ).

В *post hoc* анализе М. Destro с соавт. [40] сравнивалась эффективность и безопасность тройной (амлодипин/валсартан/ГХТ) и двойной (амлодипин/ГХТ) схем комбинированной АГТ. Анализ включал в себя данные 333 пациентов с АГ 2 стадии, закончивших участие в 8-недельном многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании, в котором были сформированы две лечебные группы – одна получала комбинацию амлодипин 10 мг/валсартан 160 мг, другая – амлодипин в дозе 10 мг. Если по прошествии 4 нед офисное САД было выше 130 мм рт.ст., к терапии добавлялся ГХТ в дозе 12,5 мг вне зависимости от стартовой терапии. Из 333 пациентов, включенных в *post hoc* анализ, 133 пациента получали комбинацию амлодипин/валсартан/ГХТ и 200 больных – комбинацию амлодипин/ГХТ. По итогам анализа было выявлено, что в конце периода наблюдения (в конце 8-й нед) тройная АГТ по сравнению с двойной обеспечивала статистически значимо более выраженное снижение офисного САД/ДАД относительно исходного уровня на момент включения в работу –  $-30,5/-13,8$  мм рт.ст. против  $-24,3/-8,3$  мм рт.ст., соответственно ( $p<0,0001$ ). Дополнительное снижение офисного АД на фоне добавления к терапии 12,5 мг ГХТ (с 4-ой по 8-ую нед) было также статистически значимо больше в группе амлодипин/валсартан по сравнению с пациентами, получавшими амлодипин –  $-6,9/-3,5$  мм рт.ст. и  $-3,1/-1,0$  мм рт.ст., соответственно ( $p<0,01$ ). Как тройная, так и двойная схема АГТ одинаково хорошо переносилась пациентами: количество побочных эффектов не различалось между группами.

В международном двойном слепом рандомизированном исследовании [41] сравнивали эффективность и безопасность тройной комбинированной АГТ амлодипином/валсартаном/ГХТ у пациентов с умеренной и тяжелой степенью АГ (с исходным офисным АД  $\geq 145/100$  мм рт.ст.) Период наблюдения составлял 8 нед. Было сформировано четыре группы комбинированной терапии: в первой группе пациенты получали комбинацию амлодипин/валсартан/ГХТ с титрацией дозы до 10/320/25 мг/сут, во второй – комбинацию валсартан/ГХТ с титрацией до 320/25 мг, в третьей – амлодипин/валсартан с титрацией до 10/320 мг и в

четвертой группе – комбинацию амлодипин/ГХТ с титрацией дозы до 10/25 мг. Титрация доз во всех группах происходила в течение первых двух нед после включения в исследование, и максимальные дозы пациенты получали, начиная с 3 нед. Та или иная схема терапии была назначена 2 271 пациенту, согласно протоколу исследование завершили 2 060 больных. В результате было обнаружено, что тройная АГТ статистически значимо ( $p < 0,0001$ ) эффективнее снижает офисное САД и ДАД, чем любой из изучаемых типов двойной АГТ. На фоне тройной АГТ статистически значимо большее количество пациентов достигло общего контроля АД ( $< 140/90$  мм рт.ст.;  $p < 0,0001$ ) и контроля САД и ДАД ( $p \leq 0,0002$ ) в сравнении с другими схемами лечения. Отмечена хорошая переносимость комбинации амлодипин/валсартан/ГХТ. Преимущества тройной АГТ в антигипертензивной эффективности над двойной схемой не зависели от возраста, пола, расы и исходного уровня офисного САД.

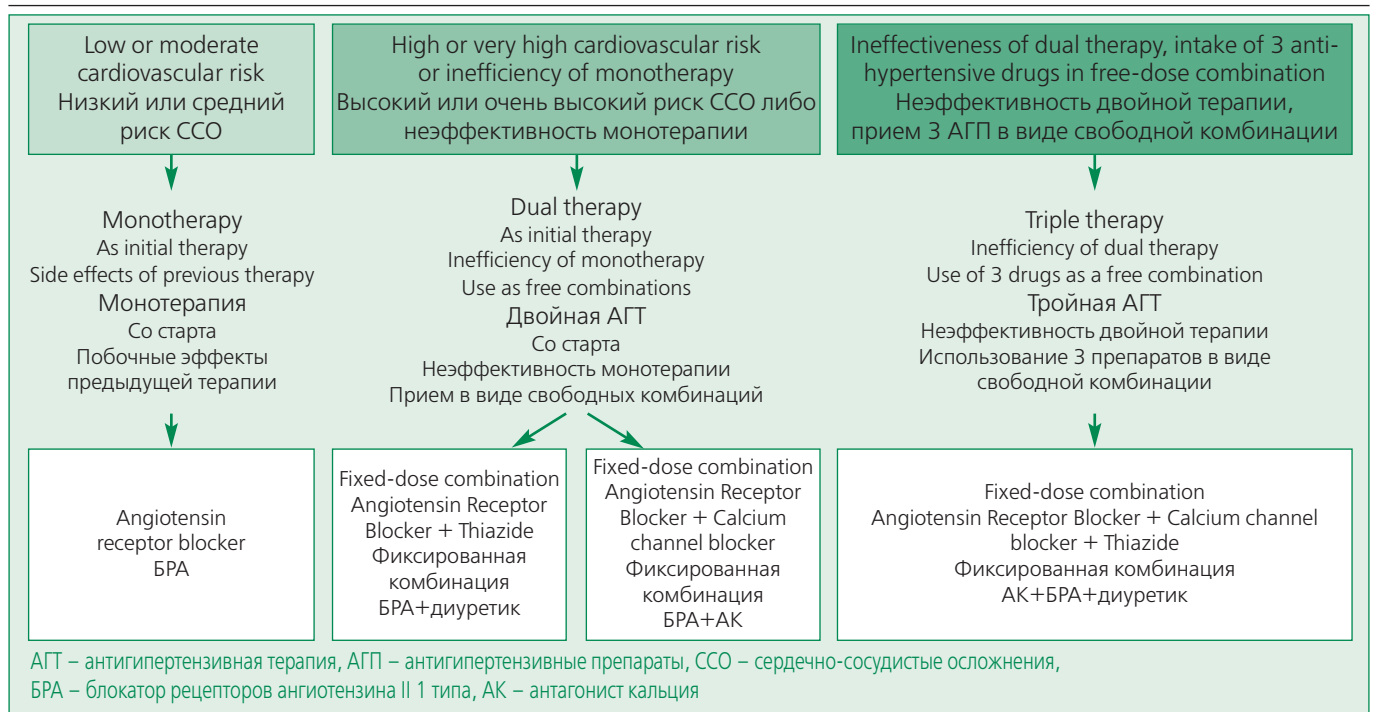
В этом же исследовании [41] у 283 пациентов был проведен специальный субанализ [42] результатов суточного мониторирования АД (СМАД). СМАД в данной выборке пациентов проводилось дважды – исходно и в конце периода наблюдения. В ходе этого субанализа было выявлено статистически значимое снижение среднесуточного, среднедневного и средненочного САД и ДАД во всех лечебных группах ( $p < 0,001$  для всех изменений). В группе тройной комбинированной АГТ в конце периода наблюдения среднее снижение среднесуточного, среднедневного и средненочного САД/ДАД составило, соответственно,  $-30,3/-19,7$  мм рт.ст.,  $-31,2/-20,5$  мм рт.ст. и  $-28,0/-17,8$  мм рт.ст. Аналогичные показатели на фоне терапии амлодипином 10 мг/ГХТ 25 мг, равнялись, соответственно:  $-18,8/-11,7$  мм рт.ст.,  $-19,0/-12,0$  мм рт.ст.,  $-18,3/-11,1$  мм рт.ст.; на фоне терапии амлодипином 10 мг/валсартаном 320 мг, соответственно,  $-24,1/-14,9$  мм рт.ст.,  $-25,1/-15,6$  мм рт.ст.,  $-22,6/-13,3$  мм рт.ст.; в группе валсартан 320 мг/ГХТ 25 мг, соответственно,  $-23,9/-15,5$  мм рт.ст.,  $-24,9/-16,0$  мм рт.ст.,  $-21,9/-14,3$  мм рт.ст. Снижение всех вышеперечисленных показателей АД было статистически значимо ( $p \leq 0,01$ ) более выражено на фоне тройной комбинированной АГТ по сравнению с двухкомпонентными схемами. Следует особо подчеркнуть, что терапия комбинацией амлодипин/валсартан/ГХТ сопровождалась эффективным контролем АД на протяжении всех 24 ч, в том числе, и в ранние утренние часы, в которые возникает наибольшее количество сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений [42, 43]. Также было установлено, что на фоне тройной АГТ амлодипин/валсартан/ГХТ среднечасовые значения САД и ДАД на протяжении всего периода мониторирования были  $\leq 130/85$  мм рт.ст.

Другим крупным многоцентровым международным наблюдательным исследованием по изучению антигипертензивной эффективности и безопасности ФК амлодипин/валсартан (в дозах 5/80, 5/160, 10/160, 5/320 или 10/320 мг) и амлодипин/валсартан/ГХТ (в дозах 5/160/12,5, 10/160/12,5, 5/160/25, 10/160/25 или 10/320/25 мг) в реальной клинической практике стало исследование EXCITE (EXperience of amlodipine and valsartan in hypertension) [44]. Период наблюдения в данной работе составил  $26 \pm 8$  нед. В течение него пациенты совершали, по крайней мере, 2 визита – исходный при включении в исследование, и второй – в конце исследования, был также возможен еще один визит (необязательный) на 13-й нед. Всего в исследование было включено 9 794 пациента (средний возраст  $53,2 \pm 11,35$  лет; 60,6% мужчин; средняя длительность АГ  $5,9 \pm 6,5$  лет), из них в группу амлодипин/валсартан вошли 8 603 пациента, в группу амлодипин/валсартан/ГХТ – 1 191 пациента. Среди всех пациентов, участвовавших в исследовании, 15,5% были лицами пожилого и старческого возраста (в возрасте 65 лет и старше), 32,5% имели ожирение, 31,3% страдали сахарным диабетом, у 9,8% имелась изолированная систолическая АГ. На сегодняшний день опубликованы результаты антигипертензивной терапии в данных подгруппах. На фоне терапии как двойной, так и тройной ФК отмечено статистически значимое снижение офисного САД/ДАД во всех вышеуказанных подгруппах: у пожилых пациентов на  $-32,2/-14,3$  и  $-38,5/-16,5$  мм рт.ст., соответственно; у лиц с ожирением на  $-32,2/-17,9$  и  $-38,5/-18,4$  мм рт.ст., соответственно; у больных с сахарным диабетом на  $-30,3/-16,1$  и  $-34,4/-16,6$  мм рт.ст., соответственно; у пациентов с изолированной систолической АГ на  $-25,5/-4,1$  и  $-30,2/-5,9$  мм рт.ст., соответственно. Также была отмечена хорошая переносимость обеих ФК.

Еще одно открытое проспективное многоцентровое наблюдательное исследование по изучению эффективности и безопасности ФК амлодипин/валсартан/ГХТ в реальной клинической практике было проведено в 2009-2010 гг. в Германии [45]. Период наблюдения в данной работе составил 3 мес. В исследование было включено 7 132 пациента. Исходное офисное САД/ДАД составило, соответственно,  $158,8 \pm 17,7/91,5 \pm 10,7$  мм рт.ст. Наиболее часто встречающимися факторами риска были отягощенный по ССЗ семейный анамнез (у 60,7% пациентов), дислипидемия (у 46,9%) и сахарный диабет (у 33,9%). В конце периода наблюдения офисное САД/ДАД снизилось до  $135,0 \pm 11,8/80,2 \pm 7,3$  мм рт.ст. Среднее уменьшение АД составило  $-23,7 \pm 17,5/-11,3 \pm 10,6$  мм рт.ст.; 43,5% достигли целевых цифр АД ( $< 140/90$  мм рт.ст. для пациентов без сахарного диабета, и ниже  $130/80$  мм рт.ст. – для пациентов, страдающих сахарным диабетом). У 71,3% пациентов отмечался «ответ» на получаемую комбинированную



## Triple Antihypertensive Therapy Трехкомпонентная антигипертензивная терапия



**Figure 1. Scheme of differentiated choice of antihypertensive therapy based on angiotensin receptor blocker**  
**Рисунок 1. Схема дифференцированного выбора антигипертензивной терапии, основанной на БРА**

АГТ, заключающийся для пациентов без сахарного диабета в снижении САД < 140 мм рт.ст., или уменьшении на 20 мм рт.ст. и более по сравнению с исходным значением, а для ДАД – снижение < 90 мм рт.ст. или уменьшении на 10 мм рт.ст. и более по сравнению с исходным значением. Для пациентов с сахарным диабетом «ответом» считалось снижение САД < 130 мм рт.ст., или уменьшении на 20 мм рт.ст. и более по сравнению с исходным значением, а для ДАД – снижение < 80 мм рт.ст. или уменьшении на 10 мм рт.ст. и более по сравнению с исходным значением. Побочные эффекты были зафиксированы у 2,3% пациентов, среди них наиболее часто встречались периферические отеки (в 0,6% случаев) и головокружение (0,2%).

Ориентировочная схема дифференцированного выбора монотерапии БРА и ФК, содержащих БРА, в том числе, в зависимости от тех или иных клинических ситуаций, их алгоритм дозирования представлены на рис. 1 и 2.

Изначальное решение о количестве назначаемых АГП зависит от риска ССО, имеющегося у пациента – при низком либо среднем риске показано назначение монотерапии, в частности – БРА, например, валсартана (Вальсакор®, KRKA). При высоком или очень высоком риске показана двойная комбинированная АГТ в качестве стартового лечения. Двухкомпонентная АГП применяется также и в ситуации, когда целевых цифр АД не удается достичь на монотерапии. В частности, комбинация БРА с тиазидным диуретиком (например, валсартан в сочетании с ГХТ; препарат Вальсакор® Н, KRKA) рекомендуется к применению при наличии у

пациента ХСН, недиабетической нефропатии, микроальбуминурии, сахарного диабета, метаболического синдрома, ГЛЖ, изолированной систолической АГ, у пожилых больных, при кашле на фоне приема иАПФ. Здесь следует также указать, что, согласно данным исследований [2, 3], ГХТ в дозах 12,5-25 мг обладает хорошим профилем безопасности и не оказывает неблагоприятных эффектов на обмен веществ, в связи с чем может использоваться при вышеуказанных метаболических нарушениях. Назначение комбинации БРА с АК (например, валсартан+амлодипин: препарат Вамлосет®, KRKA) предпочтительно при ИБС, ГЛЖ, атеросклерозе сонных и коронарных артерий, дислипидемии, сахарном диабете, метаболическом синдроме, изолированной систолической АГ, у пожилых больных, при кашле на фоне приема иАПФ. Наконец тройная АГТ – БРА в сочетании с АК и тиазидным диуретиком (например, валсартан+амлодипин+ГХТ; препарат Ко-Вамлосет, KRKA) применяется при неэффективности двухкомпонентной схемы, а также при приеме данных АГП в виде свободной комбинации.

В завершении необходимо отметить, что сочетанию 2 или 3 классов в 1 таблетке придает огромное значение в обновленных Европейских рекомендациях 2018 г. Комбинация иАПФ или БРА в сочетании с АК или диуретиком в 1 таблетке рекомендуется для большинства пациентов с АГ и является первой линией терапии. При неэффективности двойной терапии следующим шагом в терапии АГ является тройная терапия в 1 таблетке. Преимущество в этом случае отдается сочетанию 3 классов препаратов: иАПФ или

The approach to the choice of fixed-dose combination amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide Подход к выбору вариантов фиксированной комбинации амлодипин/валсартан/ГХТ			
Indication Показание	Patients with grade 2-3 arterial hypertension / Пациенты с АГ 2-3 степени		
Doses (mg / day) Дозы (мг/сут)	5 + 160 + 12,5	10 + 160 + 12,5	10 + 160 + 25
Clinical situations Клинические ситуации	<p>Better control of blood pressure in comparison with 2 drugs Metabolic neutrality incl. diabetes, metabolic syndrome</p> <p>Лучший контроль АД по сравнению с 2 АГП Необходима метаболическая нейтральность, в т.ч. при СД, МС</p>	<p>Need for greater effect in reducing BP + additional antiischemic, antiatherosclerotic and target-organ protection</p> <p>Необходим больший эффект в снижении АД и дополнительное антиишемическое, антиатеросклеротическое и органопротективное действие</p>	<p>Need for greater effect in reducing BP (volume-dependent hypertension) + fluid retention, incl. edema as a manifestation of heart failure</p> <p>Необходим больший эффект в снижении АД (объем-зависимая АГ) или в случае задержки жидкости, в т.ч. отеки, ХСН</p>

BP – blood pressure  
ГХТ – гидрохлоротиазид, АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, СД – сахарный диабет, МС – метаболический синдром, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

**Figure 2. Algorithm for dosing fixed combinations based on Angiotensin Receptor Blocker**  
**Рисунок 2. Алгоритм дозирования фиксированных комбинаций, содержащих БРА**

БРА + диуретик + АК. Таким образом достигается максимальная эффективность при минимальном риске возникновения побочных эффектов и сохранении высокой приверженности [адаптировано из 6].

## Закключение

Таким образом, исходя из представленных выше данных клинических исследований и алгоритмов выбора АГТ, ФК Ко-Вамлосет представляет собой АГП с выраженными антигипертензивными и органопротективными свойствами благодаря своим составным компонентам. Данные масштабных рандомизированных исследований валсартана и амлодипина, доказывающие их высокую эффективность, и опыт применения валсартана в виде ФК с ГХТ в реальной клинической

практике свидетельствуют о широких возможностях использования фиксированной комбинации Ко-Вамлосет (амлодипин+валсартан+ГХТ) у пациентов с АГ с точки зрения повышения приверженности пациентов к лечению, оптимального профиля безопасности (в том числе за счет метаболической нейтральности используемых доз ГХТ), а также достижения целевых цифр АД и, следовательно, улучшения прогноза.

**Конфликт интересов.** Помощь в публикации статьи оказана компанией KRKA, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

**Disclosures.** Assistance in the publication of the article was provided by KRKA, but it did not affect the authors' own opinion.

## References / Литература

- WHO. A global brief on hypertension. 2013. [cited 2018 Jun 12]. Available from: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/publications/global\\_brief\\_hypertension/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en/).
- Chazova I.E., Oschepkova E.V., Zhernakova Yu.V., et al. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Clinical guidelines (2013). [cited 2018 Jun 12]. Available from: [http://www.gipertonik.ru/files/recommendation/Recommendations\\_hypertension.docx](http://www.gipertonik.ru/files/recommendation/Recommendations_hypertension.docx). (In Russ.) [Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В., и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации (2013). [цитировано 12.06.2018]. Доступно на: [http://www.gipertonik.ru/files/recommendation/Recommendations\\_hypertension.docx](http://www.gipertonik.ru/files/recommendation/Recommendations_hypertension.docx)].
- 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:10.1093/eurheartj/ehf151
- Erdine S. How well is hypertension controlled in Europe? J Hypertens. 2000 Sep;18(9):1348-9.
- Boytsov S.A., Balanova Y.A., Shalnova S.A., et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ESSE study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) [Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(4):4-14]. doi: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
- ESC-ESH: 2018 guidelines for the management of arterial hypertension [internet]. Barcelona: European Society of Cardiology-European Society of Hypertension; 28th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection; June 8-11, 2018. [cited 11. 06. 2018]. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=dL2RkX11FM>.
- Gradman A.H., Basile J.N., Carter B.L., Bakris G.L. Combination therapy in hypertension. J Am Soc Hypertens. 2010;4(1):42-50. doi: 10.1016/j.jash.2010.02.005.
- Bakris G.L. The importance of blood pressure control in the patient with diabetes. Am J Med. 2004 Mar 8;116 Suppl 5A:30S-38S. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.10.018.
- 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.
- Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L., et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med. 2008;359(23):2417-28.
- Maksimov M.L., Ermolaeva A.S., Dralova O.V. When should I appoint valsartan? The use of the angiotensin receptor blocker valsartan in the pharmacotherapy of cardiovascular diseases. Arterial'naya Gipertenziya. 2013;19(5):458-71. (In Russ.) [Максимов М.Л., Ермолаева А.С., Дралова О.В. Когда назначать валсартан? Применение блокатора рецепторов ангиотензина валсартана в фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. Артериальная Гипертензия. 2013;19(5):458-71].
- Julius S., Weber M.A., Kjeldsen S.E., et al. The Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) trial: outcomes in patients receiving monotherapy. Hypertension. 2006;48(3):385-391. doi: 10.1161/01.HYP.0000236119.96301.f2
- Ridker P.M., Danielson E., Rifai N., Glynn R.J.; Val-MARC Investigators. Valsartan, blood pressure reduction, and C-reactive protein: primary report of the Val-MARC trial. Hypertension. 2006;48(1):73-79. doi: 10.1161/01.HYP.0000226046.58883.32

14. Ostroumova O.D., Guseva T.F., Shorikova E.G. The use of the drug Valsakor in arterial hypertension: the results of the Slovenian multicentre study. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2010;18(2):642. (In Russ.) [Остроумова О.Д., Гусева Т.Ф., Шорикова Е.Г. Применение препарата Вальсакор при артериальной гипертензии: результаты словенского многоцентрового исследования. *Русский Медицинский Журнал*. 2010;18(2):642].
15. Chazova I.E., Martynuk T.V., Accetto R., et al. Results of the international clinical study VICTORY: efficacy and safety of antihypertensive monotherapy with valsartan (Valsacor®) and its fixed combination with hydrochlorothiazide (Valsacor® H) in patients with arterial hypertension 1-2 degrees. *Sistemnyye Gipertenzii*. 2017;2:80-9. (In Russ.) [Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Accetto R. и др. Итоги международного клинического исследования VICTORY: эффективность и безопасность антигипертензивной монотерапии вальсакором (Вальсакор®) и его ФК с гидрохлоротиазидом (Вальсакор® H) у пациентов с артериальной гипертензией 1-2-степени. *Системные Гипертензии*. 2017;2:80-9].
16. Karpov Yu.A., Gendlin G.E. The effectiveness of angiotensin receptor blockers at different stages of the cardiovascular continuum focuses on valsartan. *Atmosfera. Novosti Kardiologii*. 2012;2:27-31. (In Russ.) [Карпов Ю.А., Гендлин Г.Е. Эффективность блокаторов рецепторов ангиотензина на разных этапах сердечно-сосудистого континуума фокус на вальсартан. *Атмосфера. Новости Кардиологии*. 2012;2:27-31].
17. Karpov, Yu.A. Valsartan: central to the treatment of a cardiac patient. *Atmosfera. Novosti Kardiologii*. 2014;2:52-6. (In Russ.) [Карпов, Ю.А. Вальсартан: центральное место в лечении кардиологического больного. *Атмосфера. Новости Кардиологии*. 2014;2:52-6].
18. Kannel W.B. Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension. *Eur Heart J*. 1992;13(Suppl D):82-8.
19. Dinneen S.F., Gerstein H.C. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med*. 1997;157:1413-8.
20. Samuelsson O. Hypertension in middle-aged men: management, morbidity and prognostic factors during long-term hypertensive care. *Acta Med Scand*. 1985;702(suppl.):1-79.
21. Sorokin E.V. Cardiovascular diseases, microalbuminuria and statins: is a new breakthrough expected? *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2010;22:1327. (In Russ.) [Сорокин Е.В. Сердечно-сосудистые заболевания, микроальбуминурия и статины: ожидается ли новый прорыв? *Русский Медицинский Журнал*. 2010;22:1327].
22. Grana N.V. Microalbuminuria as an early diagnostic, clinical and prognostic marker for arterial hypertension. *Vestnik Problem Biologii i Meditsiny*. 2014;2(3):11-7. (In Russ.) [Грона Н.В. Микроальбуминурия как ранний диагностический, клинический и прогностический маркер при артериальной гипертензии. *Вестник Проблем Биологии и Медицины*. 2014;2(3):11-7].
23. Preobrazhenskiy D.V., Marenich A.V., Romanova N.E. et al. Microalbuminuria: diagnostic, clinical and prognostic significance (Part I). *Russian Cardiology Journal*. 2000;3:56-9. (In Russ.) [Преображенский Д.В., Маренич А.В., Романова Н.Е. и др. Микроальбуминурия: диагностическое, клиническое и прогностическое значение (часть I). *Российский Кардиологический Журнал*. 2000;3:56-9].
24. Viberti G., Wheelon N.M.; MicroAlbuminuria Reduction With Valsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation*. 2002;106(6):672-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000024416.3113.0A.
25. Bedigian M.P. Improving the prognosis of diabetic patients: evaluating the role of intensive versus moderate blood pressure control with selective angiotensin II receptor blocker (ARB) therapy. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2000;1(2 Suppl):S25-28. doi: 10.3317/jraas.2000.050.
26. Uzu T., Sawaguchi M., Maegawa H., Kashiwagi A. Reduction of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes: the Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART). *Diabetes Care*. 2007;30(6):1581-3. doi: 10.2337/dc06-2493.
27. Hollenberg N.K., Parving H.H., Viberti G., et al. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens*. 2007;25(9):1921-6. doi: 10.1097/HJH.0b013e328277596e.
28. McMurray J., Solomon S., Pieper K., et al. The effect of valsartan, captopril, or both on atherosclerotic events after acute myocardial infarction: an analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(4):726-33. doi: 10.1016/j.jacc.2005.09.055.
29. Ibanez B., James S., Agewall S., et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
30. Peters S., Götting B., Trümmel M., et al. Valsartan for prevention of restenosis after stenting of type B2/C lesions: the AL-PREST trial. *J Invasive Cardiol*. 2001;13(2):93-97.
31. Peters S., Trümmel M., Meyners W., et al. Valsartan versus ACE inhibition after bare metal stent implantation - results of the VALVACE trial. *Int J Cardiol*. 2005;98(2):331-335.
32. Maggioni A.P., Latini R., Carson P.E., et al.; Val-HeFT Investigators. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J*. 2005;149(3):548-57. doi: 10.1016/j.ahj.2004.09.033.
33. Cohn J.N., Tognoni G.; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1667-75. doi: 10.1056/NEJMoa010713.
34. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P., et al. for the 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;292:2217-26. doi: 10.1001/jama.292.18.2217.
35. Brenner S.J., Iancu T.B., Poliszczuk R., et al. Antihypertensive therapy and regression of coronary artery disease: insights from the Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT) and Norvasc for Regression of Manifest Atherosclerotic Lesions by Intravascular Sonographic Evaluation (NORMALISE) trials. *Am Heart J*. 2006;152(6):1059-63. doi: 10.1016/j.ahj.2006.07.022.
36. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D., et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation*. 2000;102(13):1503-10. doi: 10.1161/01.CIR.102.13.1503.
37. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L., et al., for the Accomplish trial investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359:2417-2428. doi: 10.1056/NEJMoa0806182.
38. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2988-97. doi: 10.1001/jama.288.23.2981.
39. Kizilirmak P., Berktaş M., Uresin Y., Yildiz O.B. The efficacy and safety of triple vs dual combination of angiotensin II receptor blocker and calcium channel blocker and diuretic: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15(3):193-200. doi: 10.1111/jch.12040.
40. Destro M., Crikelair N., Yen J., Glazer R. Triple combination therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide vs dual combination therapy with amlodipine and hydrochlorothiazide for stage 2 hypertensive patients. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:821-7. doi: 10.2147/VHRM.S11522.
41. Calhoun D.A., Lacourcière Y., Chiang Y.T., Glazer R.D. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. *Hypertension*. 2009;54(1):32-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.131300.
42. Lacourcière Y., Crikelair N., Glazer R.D., et al. 24-Hour ambulatory blood pressure control with triple-therapy amlodipine, valsartan and hydrochlorothiazide in patients with moderate to severe hypertension. *J Hum Hypertens*. 2011;25(10):615-22. doi: 10.1038/jhh.2010.115.
43. Gosse P., Schumacher H. Early morning blood pressure surge. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006;8:584-9. doi: 10.1111/j.1524-6175.2006.04773.x.
44. Assaad-Khalil S.H., Najem R., Sison J., et al. Real-world effectiveness of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in high-risk patients and other subgroups. *Vascular Health and Risk Management*. 2015;11:71-8. doi: 10.2147/VHRM.S76599.
45. Hagedorff A., Kurz I., Müller A., Klebs S. Evaluation of effectiveness and safety of amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide single-pill combination therapy in hypertensive patients: an observational study. *J Drug Assess*. 2014;3(1):1-9. doi: 10.3109/21556660.2014.884506.

#### 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; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov University

**Alexey I. Kochetkov** – MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

**Antonina V. Starodubova** – MD, PhD, Deputy Director for Scientific and Medical Work, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; Professor, Chair of Faculty Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University

**Irina V. Goloborodova** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

**Elena A. Smolyarchuk** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov University

#### Сведения об авторах

**Остроумова Ольга Дмитриевна** – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им.

А.И. Евдокимова; профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет

**Кочетков Алексей Иванович** – к.м.н., ассистент, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им.

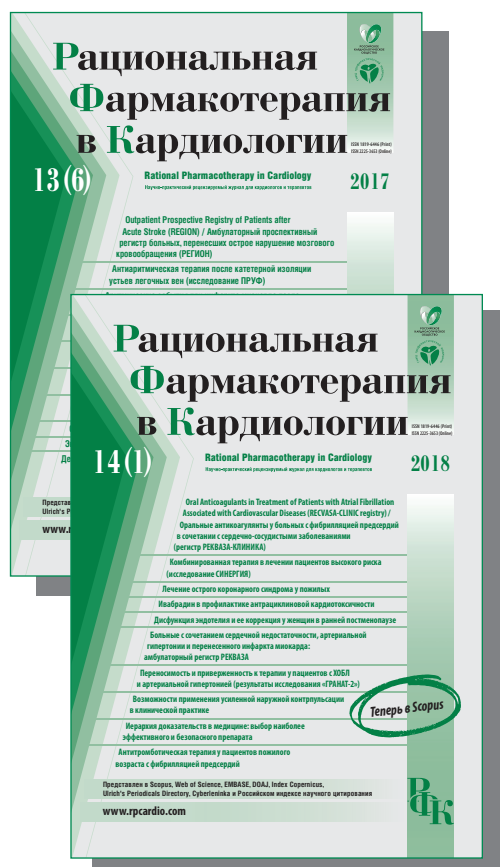
А.И. Евдокимова

**Стародубова Антонина Владимировна** – д.м.н., зам. директора по научной и лечебной работе, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; профессор, кафедра факультетской терапии лечебного факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

**Голобородова Ирина Васильевна** – к.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им.

А.И. Евдокимова

**Смолярчук Елена Анатольевна** – к.м.н., доцент, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет



## Уважаемые читатели!

Подписаться на журнал  
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»  
на второе полугодие 2018 г. вы можете не только с помощью:

- каталога «агентства Роспечать» (индекс 20168)
- объединенного каталога «Пресса России» (индекс 81306)
- интернет-каталога агентства «Книга-Сервис» (индекс 81306)
- каталогов стран СНГ (индекс 81306)

но и через издательство «Столичная издательская компания»

**Стоимость подписки на второе полугодие 2018 г.  
660 руб.**

### ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ  
включена в подписную цену.

#### Извещение



Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"  
(наименование получателя платежа)  
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

№ 40702810105000004309  
(номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва  
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716

БИК 044525716

подписка на журнал РФК  
(наименование платежа)

Дата \_\_\_\_\_ Сумма платежа: \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп.

Кассир

Плательщик (подпись) \_\_\_\_\_

#### Квитанция

ООО "Столичная Издательская Компания"  
(наименование получателя платежа)  
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

№ 40702810105000004309  
(номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва  
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716

БИК 044525716

подписка на журнал РФК  
(наименование платежа)

Дата \_\_\_\_\_ Сумма платежа: \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп.

Кассир

Плательщик (подпись) \_\_\_\_\_





Столичная Издательская Компания

## ПОДПИСКА НА ВТОРОЕ ПОЛУГОДИЕ 2018 г.

Уважаемые читатели!

Вы можете оформить подписку на второе полугодие 2018 г. через издательство

Для подписки следует:

1. Заполнить анкету читателя
2. Заполнить квитанцию (Форма №ПД-4) с двух сторон
3. Оплатить в любом отделении Сбербанка необходимую сумму за подписку
4. Копию квитанции о перечислении и анкету читателя выслать:
  - по почте: **107076 Москва, Стромьнка 19-2. ООО «Столичная Издательская Компания»;**
  - по электронной почте (сканированные копии документов): **rpc@sticom.ru**

По вопросам подписки обращайтесь в издательство «Столичная Издательская Компания»:

Тел. (925) 585 4415

E-mail: **rpc@sticom.ru**

### Информация о плательщике:

\_\_\_\_\_  
(Ф.И.О., адрес плательщика)

\_\_\_\_\_  
(ИНН налогоплательщика)

№ \_\_\_\_\_  
(номер лицевого счета (код) плательщика)

### Информация о плательщике:

\_\_\_\_\_  
(Ф.И.О., адрес плательщика)

\_\_\_\_\_  
(ИНН налогоплательщика)

№ \_\_\_\_\_  
(номер лицевого счета (код) плательщика)

На этой стороне бланка Вам надо заполнить только поле

«Ф.И.О., адрес плательщика»

### Анкета читателя

Фамилия .....

Имя .....

Отчество .....

Почтовый индекс .....

Адрес доставки (подробно) .....



Контактный телефон с кодом города .....

Вид подписки: ☐ Индивидуальный ☐ Для предприятий и организаций

# Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

**Rational Pharmacotherapy in Cardiology**

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

- 6 выпусков в год с приложениями
- Результаты оригинальных исследований, лекции, обзоры, анализ клинической практики
- Рецензирование, многоступенчатое редактирование
- Публикация лучших статей номера на русском и английском языках
- Включен в перечень ВАК
- Высокий импакт-фактор РИНЦ
- Все публикации в открытом доступе

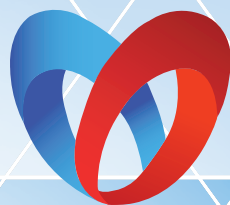
Теперь в Scopus

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



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

# РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2018

25–28 СЕНТЯБРЯ 2018 ГОДА | МОСКВА

ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ  
МОСКВА, КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБ., Д. 12

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



# ЧТО бы Вы выбрали **ДЛЯ СЕБЯ:** **и ЭФФЕКТИВНОСТЬ** **и БЕЗОПАСНОСТЬ?**



**Выбирая ЭЛИКВИС® – Вы выбираете как эффективность, так и безопасность**

Для пациентов с НФП среди ингибиторов фактора Ха только **ЭЛИКВИС®** демонстрирует\*:

- **Превосходящую эффективность в профилактике инсульта и системной эмболии по сравнению с варфарином<sup>1</sup>**
- **Превосходящую безопасность по риску большого кровотечения по сравнению с варфарином<sup>1</sup>**

**Эликвис®**  
апикасан

#### Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Эликвис®

**Торговое название:** Эликвис®. **МНН:** Апиксабан. **Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** Одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг эликсабана. **Показания к применению:** Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава. Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе; возраст 75 лет и старше; артериальная гипертензия; сахарный диабет; сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелой и умеренно выраженными митральными стенозом или искусственными клапанами сердца. Лечение тромбоза глубоких вен (ТБВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и также профилактики рецидивов ТБВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активная клинически значимая кровоточивость. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения, существующие в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта, наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавнее перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавнее перенесенный геморрагический инсульт; установлен-

ное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосуда или выраженное внутрисосудистое или внутримозговое изменение сосуда. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходности центрального венозного или артериального катетера. Брошенный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** Частыми нежелательными реакциями были кровотечения различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, гиперемия, кровоизлияния в ткани глазного яблока), кровоподтеки, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Способ применения и дозы:** Препарат Эликвис® принимают внутрь независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре) и незамедлительно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном раство-

ре декстрозы и немедленно ввести полученную суспензию через назоглоточный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 часов. У пациентов с фибрилляцией предсердий по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови  $\geq 1,5$  мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана 2,5 мг два раза в сутки. У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг два раза в сутки (первый прием через 12-24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): по 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг два раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. **Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА):** по 2,5 мг два раза в сутки после окончания 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. **Отпускается по рецепту врача. Срок годности:** 3 года. **Регистрационные удостоверения:** ЛП-002007, ЛП-001475. **Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции.** **Дата версии:** 20.02.2018\*.

\*В рандомизированном клиническом исследовании ARISTOTLE при оценке первичной конечной точки инсульта/СЭ Эликвис® подтвердил двукратную гипотезу превосходства ("superiority") по эффективности и превосходство по безопасности по риску большого кровотечения по сравнению с варфарином у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий.

1. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981-992. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЭЛИКВИС® от 20.02.2018



ООО «Пфайзер Инновации»  
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)  
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.  
www.pfizer.ru PP-ELI-RUS-0384 28.04.2018



# ВРЕМЯ ПРАЛУЭНТА

## ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ХС-ЛНП



**ПРАЛУЭНТ (алирокумаб) – единственный<sup>1</sup> ингибитор PCSK9 с двумя доступными дозировками, позволяющими индивидуально подходить к коррекции дислипидемии<sup>2</sup>**

**для лечения взрослых с первичной гиперхолестеринемией или смешанной дислипидемией с неконтролируемым уровнем ХС-ЛНП в комбинации с максимально допустимыми дозами статинов или как монотерапия у пациентов с непереносимостью статинов<sup>2</sup>**

ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

1. McDonagh M. et al. A systematic review of PCSK9 inhibitors alirocumab and evolocumab // Journal of managed care & specialty pharmacy. – 2016. – Т. 22. – №. 6. – С. 641-653q.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Пралуэнт. Регистрационное удостоверение ЛП-004078 от 16.01.2017.

**Краткая инструкция по применению препарата Пралуэнт.** МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: алирокумаб. СОСТАВ: алирокумаб 75 мг/мл или 150 мг/мл. ФОРМА ВЫПУСКА: раствор для подкожного введения. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Длительное лечение взрослых пациентов с первичной гиперхолестеринемией (несемейной и гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии) или смешанной дислипидемией, включая пациентов с сахарным диабетом 2 типа, в дополнение к диете, для снижения концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), общего холестерина (общего-ХС), холестерина липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (ХС-ЛПНВП), аполипопротеина В (Апо В), триглицеридов (ТГ) и липопротеина а (ЛП а) и повышения концентраций холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и аполипопротеина А-1 (Апо А-1). Препарат Пралуэнт показан: в комбинации со статинами (ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы) в сочетании или без сочетания с другой липид-модифицирующей терапией при невозможности достижения у пациентов целевой концентрации ХС-ЛПНП при приеме максимально допустимой дозы статинов; в монотерапии или как дополнение к другой, не содержащей статинов липид-модифицирующей терапии, у пациентов с непереносимостью статинов или при наличии противопоказаний к их применению. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Начальная доза препарата составляет 75 мг, которую вводят подкожно 1 раз в 2 недели. У пациентов, которым требуется большее снижение концентрации ХС-ЛПНП (>60%), начальная доза препарата Пралуэнт может составлять 150 мг, которую также вводят подкожно 1 раз в 2 недели. Дозу препарата Пралуэнт следует подбирать индивидуально. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к алирокумабу или какому-либо вспомогательному веществу препарата; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. Почечная недостаточность тяжелой степени; печеночная недостаточность тяжелой степени. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. В клинических исследованиях сообщалось о развитии генерализованных аллергических реакций. При появлении симптомов и признаков серьезных аллергических реакций лечение препаратом Пралуэнт должно быть прекращено и следует начать проведение соответствующей симптоматической терапии. Данные о применении алирокумаба у пациентов старше 75 лет ограничены. Пралуэнт следует применять с осторожностью у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью тяжелой степени. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ. Не ожидается каких-либо фармакокинетических эффектов алирокумаба на другие лекарственные препараты. В клинических исследованиях не наблюдалось каких-либо значимых изменений концентраций статинов в крови при повторных введениях алирокумаба. Повышение концентрации PCSK9 может привести к уменьшению системной экспозиции алирокумаба. Однако это не влияет на продолжительность действия препарата при применении алирокумаба 1 раз в 2 нед. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Субъективные симптомы и объективные признаки со стороны верхних дыхательных путей, включая боль в ротоглотке, ринорею, чихание; кожный зуд; реакции в месте введения препарата. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. ПЕРЕДОЗИРОВКА. В контролируемых клинических исследованиях не было выявлено никаких изменений безопасности при более частом введении доз, чем рекомендованный режим дозирования 1 раз в 2 недели. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Полностью гуманизированное моноклональное антитело (IgG1). Ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кесина типа 9 (PCSK9). Код АТХ: С10АХ14. Ингибируя связывание PCSK9 с рецепторами ЛПНП, алирокумаб увеличивает количество рецепторов ЛПНП для выведения ЛПНП, снижает концентрацию ХС-ЛПНП в крови. Лечение алирокумабом может снижать концентрацию липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП), липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (ХС-ЛПНВП) и ТГ. Алирокумаб также снижает концентрацию липопротеинов (а). РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ В РФ: ЛП-004078. Дата регистрации: 16.01.2017. Материал для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Реклама. SARU.ALI.17.12.2247a